

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 050**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2016 PCT/KR2016/005798**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16204429**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2016 E 16811842 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3312175**

54 Título: **Derivado heteroarilo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de preparación del mismo y composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades asociadas con PI3 quinasas, que contiene el mismo como principio activo**

30 Prioridad:

18.06.2015 KR 20150086372
31.05.2016 KR 20160067210

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2021

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY (100.0%)**
141, Gajeong-ro, Yuseong-gu
Daejeon 34114, KR

72 Inventor/es:

LEE, GE HYEONG;
LIM, HEE-JONG;
CHO, HEEYEONG;
PARK, WOO KYU;
KIM, SEONG HWAN y
CHOI, JUNG HWAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 816 050 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

Derivado heteroarilo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de preparación del mismo y composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades asociadas con PI3 quinasa, que contiene el mismo como principio activo

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados heteroarilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un método de preparación de los mismos y a una composición farmacéutica que los comprende como principio activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa.

2. Descripción de la técnica relacionada

Como se indica en el modelo de mosaico fluido, la membrana de la célula eucariota no está uniforme y flota o anclada para formar un compartimento especializado, que se llama balsa lipídica. Esta balsa lipídica es rica en colesterol para evitar la lisis de la membrana por un detergente. Algunas proteínas prefieren la unión de lípidos a estar ancladas a una membrana hidrofóbica. El fosfatidil inositol es una proteína intracelular que se encuentra en la balsa lipídica de la superficie intracelular de la membrana celular, que se une a la membrana celular mediante un enlace de ácido graso o prenilo. La balsa lipídica es muy dinámica y puede coagular proteínas para hacerlas muy activas.

La fosforilación de proteínas mediada por la quinasa es una forma importante para que una célula regule las actividades fisiológicas. La actividad de muchas enzimas está regulada por la fosforilación mediada por la quinasa. Otro papel importante de la fosforilación mediada por quinasa es proporcionar un sitio de unión a proteínas. Es decir, otras proteínas se juntan en el sitio de unión del área fosforilada y se unen allí sin cambiar las características inherentes de la proteína fosforilada. Muchas quinasa implicadas en la transducción de señales se encuentran en la balsa lipídica de la superficie intracelular de la membrana celular. Cuando una proteína asociada a la membrana se fosforila mediante la activación de un receptor de la superficie celular, esta área fosforilada se convierte en el sitio de unión a proteínas para aquellas proteínas que flotan solas. Estas proteínas diana no son activas cuando flotan solas sin estar unidas en el citoplasma, pero se fosforilan y se activan cuando se juntan en el sitio de unión para aumentar su concentración allí.

La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3 quinasa; PI3K) es la lípido quinasa responsable de la fosforilación de una molécula lipídica en lugar de una proteína, que desempeña un papel importante en la supervivencia celular, la transducción de señales y el control del tráfico en la membrana. Una vez que haya un problema en cualquiera de estas regulaciones, se desarrolla una enfermedad, tal como cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmune.

La transducción de señales en la célula a través de fosfoinosítido 3'-fosforilado se asocia con varios procesos celulares, tal como la transformación maligna, la señalización del factor de crecimiento, la inflamación y la inmunidad. La PI3 quinasa que desempeña un papel en la producción del producto de transducción de señal fosforilado se identificó por primera vez en el curso de la investigación de la interacción entre la oncoproteína viral que inducía la fosforilación de fosfatidilinositol (PI) y su derivado fosforilado en 3-OH del anillo de inositol y la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento.

El fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), el producto principal de la activación de la PI3 quinasa, se regula por aumento mediante el tratamiento de células con diversos estímulos que se ilustran mediante el factor de crecimiento y los estímulos inflamatorios, hormonas, transducción de señales mediada por neurotransmisores y receptores de antígenos, etc. Por consiguiente, la activación de la PI3 quinasa, aunque no sea dominante, presenta una de las transducciones de señales asociadas a la activación del receptor de la superficie celular en mamíferos. Por tanto, se cree que la activación de la PI3 quinasa está implicada en diversas respuestas celulares, incluido el crecimiento celular, la migración, la diferenciación y la apoptosis.

La PI3 quinasa es la enzima que fosforila la 3ª posición (3-OH) de la mitad del anillo inositol del fosfatidilinositol utilizando ATP (trifosfato de adenosina). Precisamente, la PI3 quinasa fosforila el 3'-OH del anillo inositol de fosfatidilinosítido para cambiar PIP2 a PIP3. A continuación, este PIP3 funciona como sitio de unión para las proteínas quinasa que contienen homología de pleckstrina. Estas proteínas quinasa regulan importantes funciones celulares entre sí. Entre las proteínas quinasa de unión a PIP3, la más importante es la serina/treonina quinasa que es AKT o PKB (proteína quinasa B), que regula el crecimiento celular, la supervivencia celular y la división celular a través de su mTOR aguas abajo, GSK3(3β, Foxo 3a, p70S6K y NF-κB.

Se confirmó mediante la purificación primaria y la clonación molecular de la PI3 quinasa que la PI3 quinasa es un heterodímero compuesto por las subunidades p85 y p110. Considerando la homología de secuencia y la especificidad del sustrato, pertenece a la clase I y la clase I también se clasifica en la clase IA y la clase IB.

La clase IA incluye PI3K α , PI3K β y PI3K δ , y la clase IB es la aguas abajo de RTK (receptor tirosina quinasa). La clase IB representa PI3K γ y es la aguas abajo del receptor acoplado a proteína G. Cada clase está compuesta por la subunidad catalítica de 110 kDa y la subunidad de control.

5 De manera más particular, tres subunidades catalíticas, p110 α , p110 β y p110 δ , contienen el dominio de unión a ATP e interactúan con la subunidad de control p85 igualmente y también son activados por el receptor tirosina quinasa. Entretanto, PI3K γ interactúa con otra subunidad de control p101 y es activada por la proteína G heterotrímero. El dominio de control incluye el dominio para el anclaje en el receptor de la superficie celular.

10 Cuando se inhibe la unión de ATP, se suprime la fosforilación de PIP2 y, por tanto, no se genera PIP3. Como resultado, una proteína reguladora importante tal como AKT no puede funcionar para anclarse en la membrana celular. Por consiguiente, es un objetivo importante del desarrollo de fármacos inhibir dicha subunidad catalítica y su sitio de unión a ATP.

15 Como se explica a continuación, el patrón de expresión de cada PI3K difiere entre sí en células y tejidos humanos. PI3K α y PI3K β muestran una amplia distribución tisular, mientras que PI3K γ se encuentra principalmente en los glóbulos blancos y también en el músculo esquelético, el hígado, el páncreas y el corazón. PI3K δ solo se expresa en el bazo, el timo y los linfocitos de sangre periférica. El patrón de expresión anterior indica que PI3K α y PI3K β están profundamente implicados en el cáncer, mientras que PI3K γ y PI3K δ están más bien asociadas con el sistema inmunológico adaptativo, tal como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y neoplasia hematológica.

25 En particular, se ha descubierto una mutación p110 α en algunos tumores sólidos. Por ejemplo, se ha confirmado que la amplificación α está asociada con el 50 % de cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón y cáncer de mama y se ha confirmado que la hiperactivación está asociada con al menos el 50 % de los cánceres de colon y al menos el 25 % de los de mama. Se confirma que P110 β está implicada en la trombopoyesis y se han desarrollado compuestos asociados a p110 γ como inmunosupresores para enfermedades autoinmunes. La enfermedad autoinmune en el presente documento incluye artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

30 P110 δ desempeña un papel clave en la activación de los linfocitos B y T. De forma adicional, δ también participa en parte en la migración de neutrófilos y el aumento repentino de la respiración. También se confirma que δ puede interrumpir parcialmente la desgranulación de mastocitos mediada por antígeno-IgE. P110 δ llama la atención como un mediador importante no solo para las enfermedades autoinmunes y las reacciones alérgicas, sino también para múltiples reacciones inflamatorias importantes, incluidas las enfermedades inflamatorias anormales. Los datos de evaluación de la diana para p110 δ se han obtenido a partir de los estudios que utilizan herramientas genéticas y agonistas farmacológicos, que apoyan la confirmación anterior. La inhibición de δ da como resultado una mejora significativa de la inflamación y la enfermedad relacionada, confirmado en el modelo de asma murino de inflamación de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina. Rituximab y belimumab, los anticuerpos monoclonales frente a PI3K δ , son eficaces en la AR y el LES.

45 También se ha desvelado recientemente que PI3K participa en la inflamación del pulmón y el oído. El mecanismo implicado en ella no está completamente explicado, pero la vía p110 δ -AKT-mTOR sobreexpresada aumenta la glucólisis aeróbica pero disminuye la función y la supervivencia de los linfocitos, lo que conduce a la disminución de la respuesta inmunitaria.

50 La inflamación crónica no es única en las enfermedades autoinmunes, pero PI3K δ y AKT fosforilada se regulan por aumento de manera característica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La sobreexpresión de PI3K δ y AKT fosforilada no solo está asociada con la enfermedad inmunitaria sino también con la inflamación.

Por tanto, se sugiere que la inhibición de PI3K δ puede ser eficaz no solo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), sino también en el tratamiento de enfermedades crónicas no autoinmunes, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

55 Recientemente se ha informado de que se ha desarrollado un compuesto novedoso con una estructura novedosa para inhibir selectivamente la PI3 quinasa. Precisamente, la referencia de patente 1 presenta un compuesto útil para el tratamiento del cáncer que muestra la actividad inhibitoria de la enzima PI3K. La referencia de patente 2 describe que el compuesto heteroarilo bicíclico 4-morfolino-sustituido tiene el efecto inhibidor de la actividad de PI3K.

60 Por tanto, los presentes inventores intentaron desarrollar un compuesto novedoso con una estructura novedosa que sea eficaz para inhibir selectivamente la PI3 quinasa. Durante el estudio, los inventores confirmaron que el derivado heteroarilo con una estructura específica tenía la actividad de inhibir PI3K α , β , δ , y γ selectiva y particularmente fue más excelente para inhibir PI3K δ y γ . Por tanto, los inventores confirmaron que el derivado heteroarilo se puede usar eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa, lo que conduce a la finalización de la presente invención.

65

Referencia de la técnica anterior

(Referencia de patente 1) Publicación de patente internacional No. 2004/048365

(Referencia de patente 2) Patente europea No. 1,277,738

5 Documento WO2014015675 se refiere a nuevos compuestos heteroarílicos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, usos y métodos para inhibir la actividad de PI₃K y para el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunitarios, enfermedades y cáncer.

Sumario de la invención

10 Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado heteroarilo, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

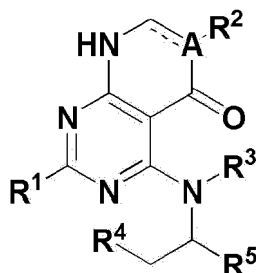
15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar dicho derivado heteroarilo, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa que comprende dicho derivado heteroarilo, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

20 También se desvela una composición alimentaria saludable para la prevención o mejora de enfermedades relacionadas con quinasa PI3 que comprende el derivado de heteroarilo mencionado, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

25 Para alcanzar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



30 en la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

35 A es carbono (C) o nitrógeno (N);

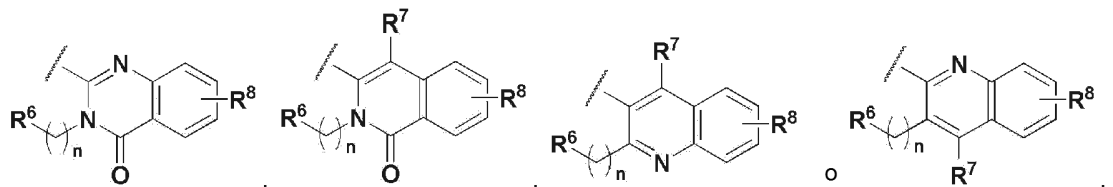
R¹ es hidrógeno (H) o -NH₂;

R² es H, -CN, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; o

40 R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo de 5 - 7 miembros sin sustituir que contiene un átomo de N junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

R⁵ es



45 en donde, n es un número entero de 0 - 3,

R₆ es arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado y alquilsulfonilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

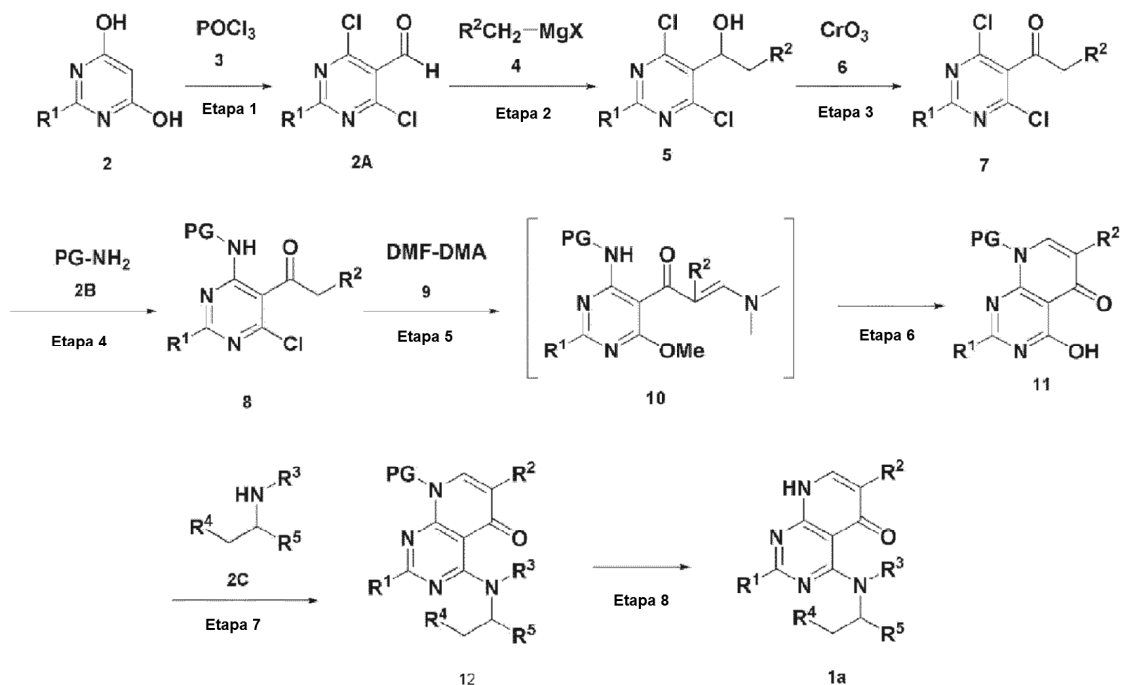
50 R₇ y R₈ son independientemente H, halógeno, -CN, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10

miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, alquilo C1-5 lineal o ramificado, alcoxi C1-5 lineal o ramificado o -NR₉R₁₀, en donde R₉ y R₁₀ son independientemente H, alquilo C1-5 lineal o ramificado, alquilamino C1-5 lineal o ramificado, arilo C6-10 sin sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo C6-10 sustituido, dicho heteroarilo de 5 - 10 miembros sustituido y dicho heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C1-5 lineal o ramificado.

La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 1:

preparar el compuesto representado por la fórmula 2A haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 5 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 4 (etapa 2);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 7 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 5 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 6 (etapa 3);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 2B en condición básica (etapa 4);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 5);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 11 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 11 preparado en la etapa 6 y el compuesto representado por la fórmula 2C (etapa 7); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1a eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 7 en condición ácida (etapa 8):

[Fórmula de Reacción 1]

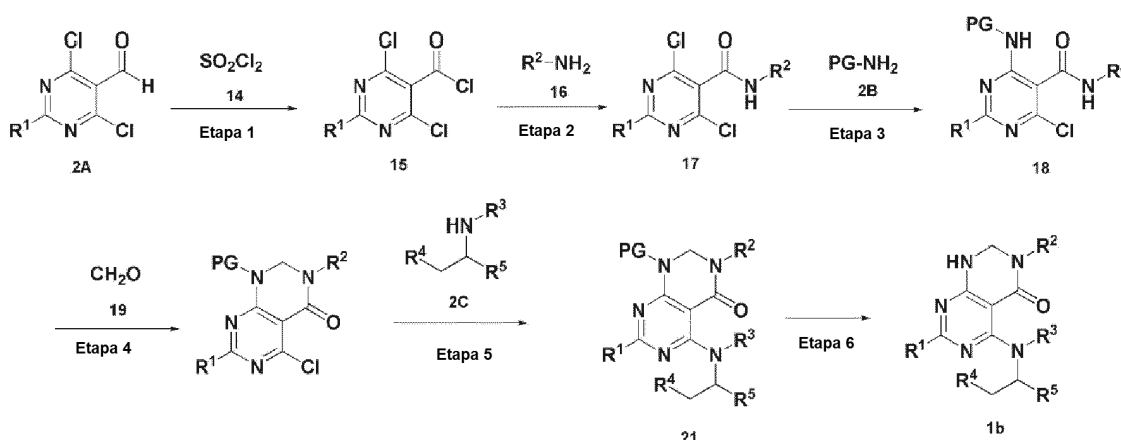


En la fórmula de reacción 1, PG es un grupo protector de amina; el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un doble enlace y A es carbono, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 2:

preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 17 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 16 (etapa 2);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 18 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 17 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2B (etapa 3);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 20 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 18 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 19 (etapa 4);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 21 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 20 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 5);
 y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1b eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 21 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6):

[Fórmula de Reacción 2]



20 En la fórmula de reacción 2,

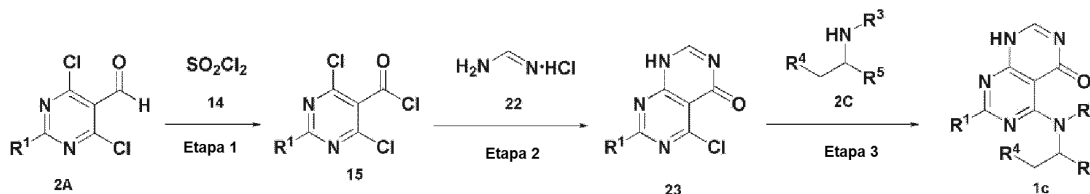
PG es un grupo protector de amina;

el compuesto representado por la fórmula 1b es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que — es un enlace simple y A es nitrógeno, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

25 La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 3:

preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 23 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 22 (etapa 2); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1c haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 23 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 3):

[Fórmula de Reacción 3]



40 En la fórmula de reacción 3,

PG es un grupo protector de amina;

el compuesto representado por la fórmula 1c es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que = es un doble enlace y A es nitrógeno, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con quinasa PI3 que comprende el derivado de heteroarilo mencionado, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Además, la presente divulgación proporciona una composición alimentaria saludable para la prevención o mejora de enfermedades relacionadas con quinasa PI3 que comprende el derivado de heteroarilo mencionado, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

10 Efecto ventajoso

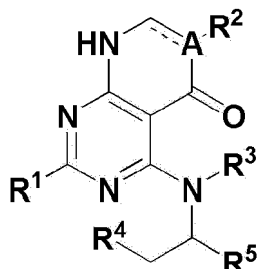
El derivado heteroarilo de la presente invención es excelente para inhibir la PI3 quinasa de forma selectiva, de modo que pueda usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa, incluido el cáncer, tal como neoplasias hematológicas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral; enfermedades autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren; y enfermedades respiratorias, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

25 Descripción de las realizaciones preferidas

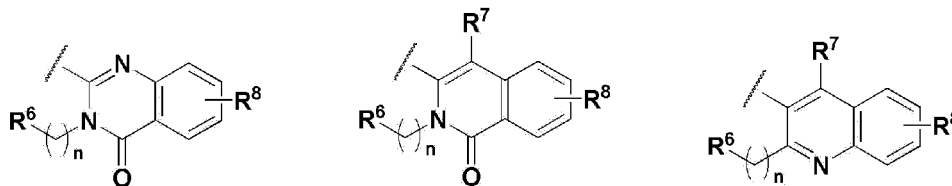
En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con detalle.

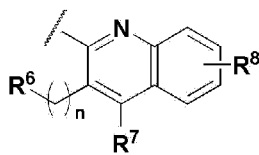
La presente invención proporciona el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



En la fórmula 1,
 — es un enlace simple o un doble enlace;
 A es carbono (C) o nitrógeno (N);
 R¹ es hidrógeno (H) o -NH₂;
 R² es H, -CN, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir o halógeno;
 R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; o
 R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo de 5 - 7 miembros sin sustituir que contiene un átomo de N junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y
 R⁵ es





en donde, n es un número entero de 0 - 3,

R⁶ es arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado y alquilsulfonilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

R⁷ y R⁸ son independientemente H, halógeno, -CN, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado o -NR⁹R¹⁰, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, alquilamino C₁₋₅ lineal o ramificado, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo C₆₋₁₀ sustituido, dicho heteroarilo de 5 - 10 miembros sustituido y dicho heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado.

Preferentemente,

En la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

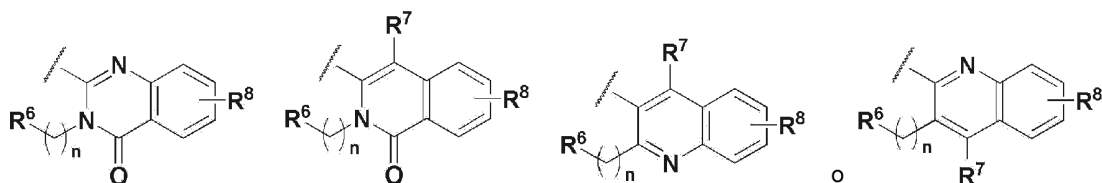
R¹ es H, -NH₂;

R² es H, -CN, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₅ sin sustituir o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; o

R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo de 5 - 7 miembros sin sustituir que contiene uno o más heteroátomos de N junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

R⁵ es



o;

en donde, n es un número entero de 0 o 1,

R⁶ es arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y el heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

R⁷ es H, halógeno, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 5 - 7 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y el heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, y

R⁸ es H, halógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o alcoxi C₁₋₃ lineal o ramificado.

Más preferentemente,

En la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

R¹ es H, -NH₂;

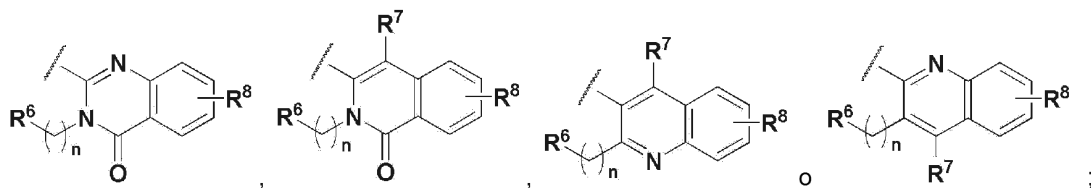
R² es H, -CN, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₅ sin sustituir o halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado; o

R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo de 5 - 7 miembros sin sustituir que contiene un átomo de N junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

R⁵ es



- 5 en donde, n es un número entero de 0 o 1,
 R⁶ es fenilo o piridinilo sin sustituir o sustituido,
 en el fenilo y piridinilo sustituido mencionado, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
 en halógeno y alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado pueden estar sustituidos;
 R⁷ es H, halógeno o heteroarilo de 5 - 7 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos
 10 de N, en el que dicho arilo sustituido y el heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, y
 R⁸ es H, halógeno o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado.

Más preferentemente,

15 En la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

R¹ es H o -NH₂;

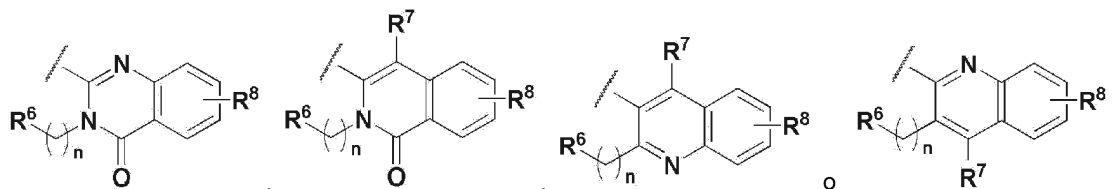
R² es H, -F, -Cl, -CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclopentilo;

20 R³ es H;

R⁴ es H o metilo; o

R³ y R⁴ pueden formar pirrolidina junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

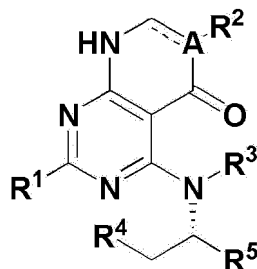
R⁵ es



- 25 en donde, n es un número entero de 0 o 1,
 R⁶ es fenilo o piridinilo sin sustituir o sustituido,
 en el fenilo y piridinilo sustituido mencionado, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
 30 en -F, -Cl y metilo pueden estar sustituidos;
 R⁷ es H, -F, -Cl o piridinilo; y
 R⁸ es H, -F o -Cl.

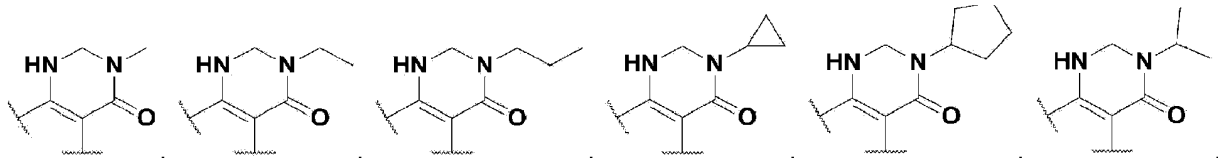
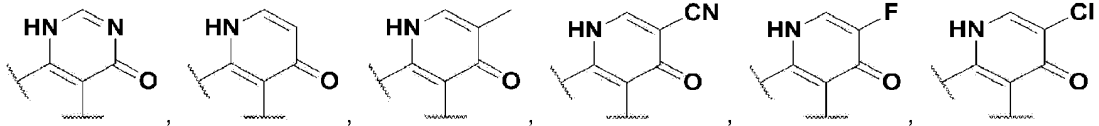
35 el compuesto representado por la fórmula 1 en el presente documento puede ser el compuesto representado por la
 fórmula 1A, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1A]



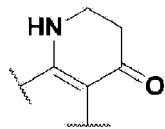
- 40 En la fórmula 1A,
 —, A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

En el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, el anillo que contiene A y R² se ilustra preferiblemente por



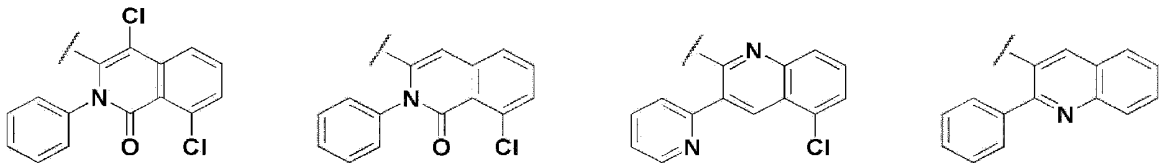
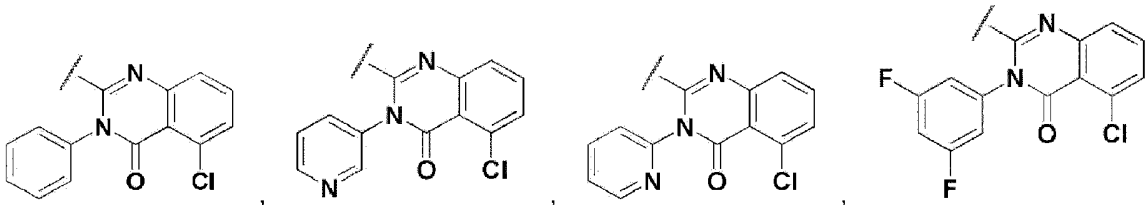
5

o

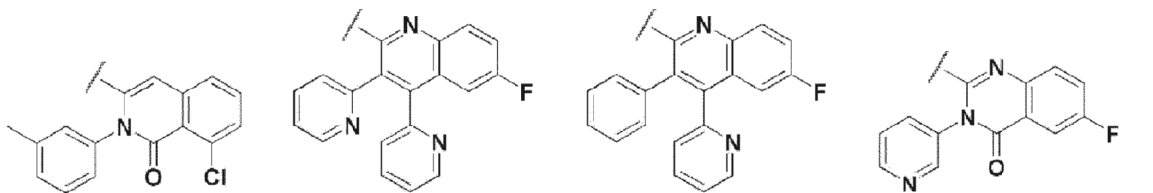
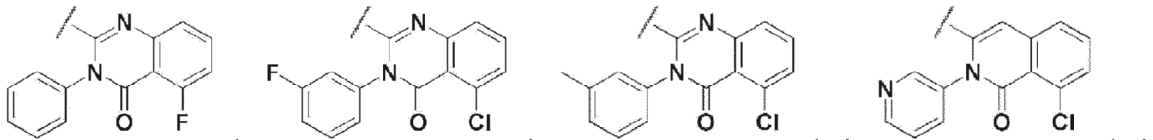
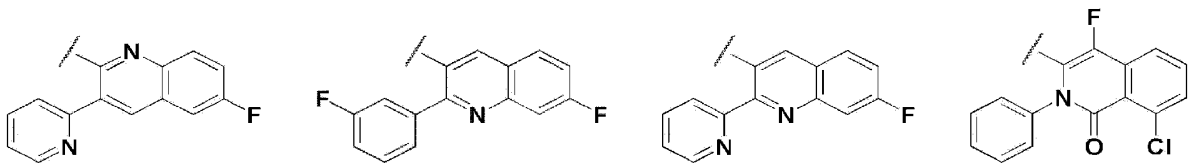


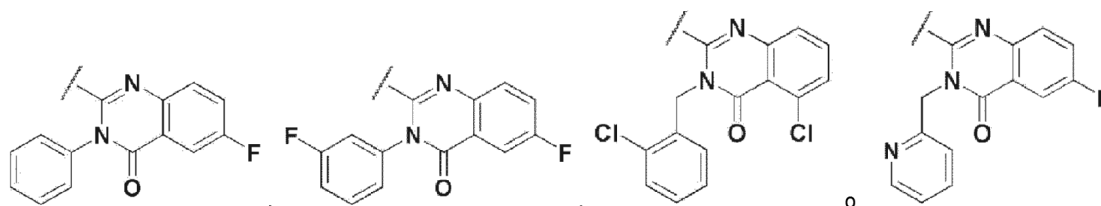
10

y R⁵ se ilustra preferiblemente por



15





El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede ilustrarse mediante los siguientes compuestos:

- 5
- <1> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <2> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <3> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 10 <4> 4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <5> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona; <6> 4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <7> 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <8> 4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <9> 4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 15 <10> 4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <11> 4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <12> 4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <13> 4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 20 <14> 4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <15> 2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <16> 2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <17> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <18> 2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 25 <19> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;
- <20> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <21> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 30 <22> 6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <23> 6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <24> 6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <25> 2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <26> 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 35 <27> 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <28> 4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <29> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <30> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona; <31> 4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 40 <32> 4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <33> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <34> 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <35> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <36> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 <37> 5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <38> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 <39> 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <40> 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <41> 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 <42> 5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <43> 5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <44> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-

- 4(1H)-ona;
- <45> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 <46> 5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <48> 5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <49> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 <50> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <51> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 <52> 7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <53> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <54> 7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 <55> 7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <56> 7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <57> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 <58> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <59> 7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 <60> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <61> 7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <62> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 <63> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <64> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <65> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 <66> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <67> 5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 <68> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <69> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <70> 5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <72> 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <73> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 <74> 5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <75> 5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <76> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <77> 5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 <78> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <81> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <82> 5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 60 <83> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <84> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <85> 7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 65 <88> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

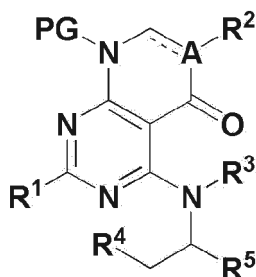
- <89> 7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <90> 7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 <91> 7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d] pirimidin-4(1H)-ona;
- <92> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <93> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 <94> 7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <97> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <98> 7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 <99> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <100> 4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona.
- 20 El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede ilustrarse preferiblemente mediante los siguientes compuestos de isómeros ópticos:
- <1> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 25 <2> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <3> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <4> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <5> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 30 <6> (S)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d] pirimidin-5(8H)-ona;
- <7> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <8> (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <9> (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <10> (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 35 <11> (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <12> (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <13> (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <14> (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <15> (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 40 <16> (S)-2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <17> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <18> (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 45 <19> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;
- <20> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <21> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <22> (S)-6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 50 <23> (S)-6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <24> (S)-6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <25> (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona; <26> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 55 <27> (S)-4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <28> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona; <29> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <30> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <31> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 60 <32> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <33> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 65 <34> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <35> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimid[4,5-

- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <36> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 <37> (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <38> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <39> (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 <40> (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona; <41> (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona; <42> (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <43> (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 <44> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <45> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <46> (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 <48> (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <49> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 <50> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <51> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <52> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 <53> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <54> (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 <55> (S)-7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <56> (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <57> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 <58> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <59> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <60> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 <61> (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <62> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 <63> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <64> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <65> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 <66> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <67> (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 60 <68> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <69> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <70> (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 65 <72> (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <73> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-

- 4(1H)-ona;
 <74> (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <75> (S)-5-((1-(5-fluoro4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <76> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 5 <77> (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <78> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <81 > (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
 10 <82> (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <83> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <84> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
 15 <85> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <88> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 20 <89> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <90> (S)-7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <91> (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 25 <92> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <93> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <94> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 30 <97> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <98> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 35 <99> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 <100> (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3- d]pirimidin-5(6H)-ona.

40 La presente invención también proporciona el compuesto intermedio representado por la fórmula 1B del compuesto representado por la fórmula 1 o el isómero óptico del mismo.

[Fórmula 1B]



45 En la fórmula 1B,
 — A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1; y
 PG es un grupo protector de amina seleccionado entre el grupo que consiste en t-butiloxicarbonilo (Boc),
 50 carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) y ariloxicarbonilo (Alloc).

El compuesto representado por la fórmula 1B es un intermedio del compuesto representado por la fórmula 1 que

puede prepararse eliminando el grupo protector de amina de PG.

- El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede usarse como una forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en el que la sal es preferiblemente una sal de adición de ácidos formada mediante ácidos libres farmacéuticamente aceptables. La sal de adición del ácidos del presente documento puede obtenerse a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yohídrico, ácido nítrico y ácido fosforoso; ácidos orgánicos no tóxicos, tales como mono/dicarboxilato alifático, alcanato sustituido con fenilo, hidroxil alcanato, alcanodioato, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos/aromáticos; o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido tartárico y ácido fumárico. Las sales farmacéuticamente no tóxicas se ilustran mediante sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutilato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, hidroxibutilato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato.
- La sal de adición de ácidos en esta invención puede prepararse por el método convencional conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula 1 se disuelve en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno o acetonitrilo, al que se añade ácido orgánico o ácido inorgánico para inducir precipitación. Después, el precipitado se filtra y se seca para dar la sal. O el disolvente y el ácido excesivo se destilan a presión reducida y se secan para dar la sal. O el precipitado se cristaliza en un disolvente orgánico para dar la misma.

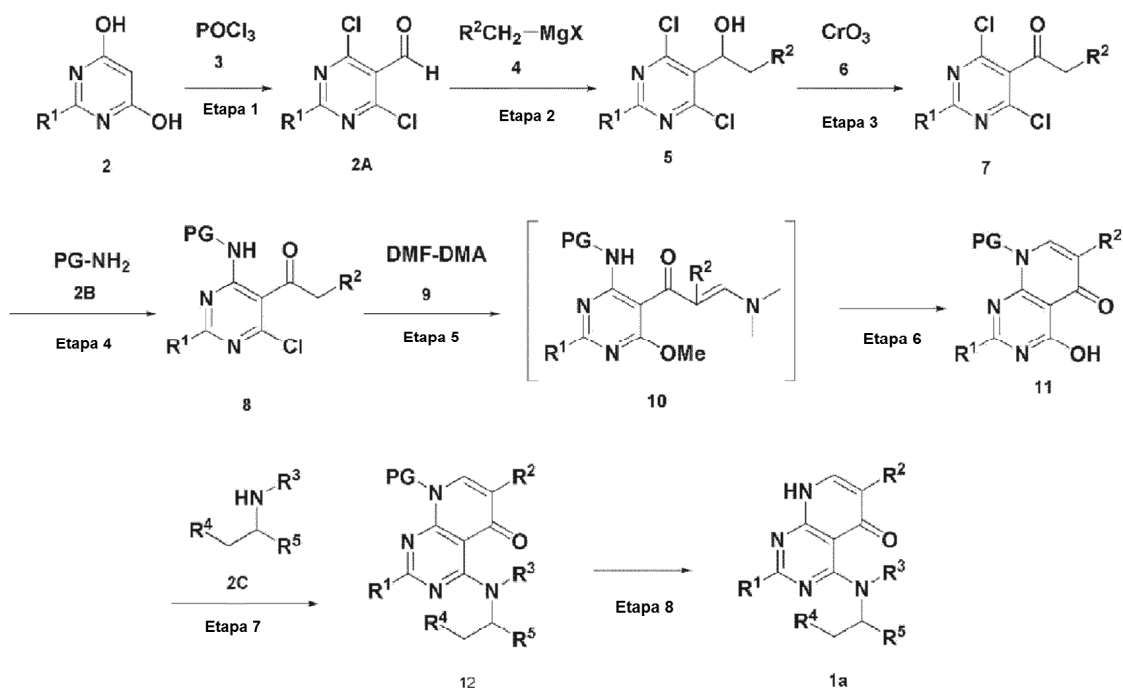
Una sal metálica farmacéuticamente aceptable puede prepararse usando una base. Una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se obtiene mediante los siguientes procesos: disolver el compuesto en una solución con exceso de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo; filtrar sal del compuesto no soluble; evaporar la solución restante y secar la misma. En este momento, la sal metálica se prepara preferiblemente en la forma farmacéuticamente aceptable de sal de sodio, potasio o calcio. Y la sal de plata correspondiente se prepara por la reacción de sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con la sal de plata adecuada (ej; nitrato de plata).

La presente invención incluye no solo el compuesto representado por la fórmula 1 sino también una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato, un isómero óptico o un hidrato producido posiblemente a partir del mismo.

La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 1:

- preparar el compuesto representado por la fórmula 2A haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
preparar el compuesto representado por la fórmula 5 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 4 (etapa 2);
preparar el compuesto representado por la fórmula 7 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 5 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 6 (etapa 3);
preparar el compuesto representado por la fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 2B en condición básica (etapa 4);
preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 5);
preparar el compuesto representado por la fórmula 11 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6);
preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 11 preparado en la etapa 6 y el compuesto representado por la fórmula 2C (etapa 7); y
preparar el compuesto representado por la fórmula 1a eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 7 en condición ácida (etapa 8):

[Fórmula de Reacción 1]



En la fórmula de reacción 1,
PG es un grupo protector de amina;

- 5 el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que $\text{C}=\text{C}$ es un doble enlace y A es carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

En lo sucesivo en el presente documento, el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención se describe con mayor detalle.

- 10 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 1 es para dar el compuesto representado por la fórmula 2A haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3.

- 15 En este momento, el compuesto representado por la fórmula 3 se ilustra mediante ZnCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4 , FeCl_2 , FeCl_3 y POCl_3 , que puede usarse como un equivalente o un exceso. Entre estos, POCl_3 es más preferido.

- 20 En la etapa 1, se usa un compuesto capaz de proporcionar carbono para formar aldehído del compuesto representado por la fórmula 2A. El compuesto que puede proporcionar carbono en el presente documento no está limitado, pero se prefiere dimetilformamida.

- 25 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la 2 es para dar el compuesto representado por la fórmula 5 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 preparado en la etapa 1 con el compuesto representado por la fórmula 4, el reactivo de Grignard.

- En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 3 es para dar el compuesto representado por la fórmula 7 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 5 preparado en la etapa 2 con el compuesto representado por la fórmula 6.

- 30 En particular, la etapa 3 es para preparar el compuesto de aldehído representado por la fórmula 7 haciendo reaccionar el compuesto de alcohol representado por la fórmula 5 con el oxidante representado por la fórmula 6. En este momento, el oxidante representado por la fórmula 6 se ilustra mediante PCC (clorocromato de piridinio), PDC (dicromato de piridinio) y CrO_3 , que puede usarse como un equivalente o un exceso. Entre estos, CrO_3 es más preferido.

- 35 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 4 es para dar el compuesto representado por la fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 3 con el compuesto representado por la fórmula 2B.

- 40 En este momento, PG en el compuesto representado por la fórmula 2B es el grupo protector de amina y el grupo protector de amina se ilustra mediante t-butiloxycarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo

(Fmoc), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) o arloxicarbonilo (Alloc) y p-metoxibencilo (PMB) es más preferido.

5 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 5 es para dar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 preparado en la etapa 4 con DMF-DMA (dimetilformamida-dimetilacetil), el compuesto representado por la fórmula 9.

10 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 6 es para dar el compuesto representado por la fórmula 11 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 5 en condición ácida.

15 En este momento, el ácido se ilustra mediante HCl, H₂SO₄, ácido brómico y ácido acético, que puede usarse como un equivalente o un exceso. Entre estos, el ácido acético es más preferido.

20 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 7 es para dar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 11 preparado en la etapa 6 con el compuesto representado por la fórmula 2C.

En particular, la etapa 3 es para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante deshidratación-condensación del compuesto representado por la fórmula 11 y el compuesto representado por la fórmula 2C en presencia de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y una base.

25 En este momento, la base en el presente documento se ilustra mediante una base orgánica, tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) o una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio e hidruro sódico, que puede usarse como un equivalente o un exceso independientemente o mezclados juntos. Entre estos, es más preferido 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU).

30 La estereoselectividad del compuesto representado por la fórmula 1 se determina por la estereoselectividad del compuesto representado por la fórmula 2C usado en la etapa 7. Por tanto, el isómero óptico del compuesto representado por la fórmula 1 puede prepararse usando el isómero óptico del compuesto representado por la fórmula 2C.

35 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 8 es para dar el compuesto representado por la fórmula 1a eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 7 en condición ácida.

40 En este momento, el ácido se ilustra mediante HCl, H₂SO₄, ácido acético y ácido trifluoroacético, que puede usarse como un equivalente o un exceso. Entre estos, el ácido trifluoroacético es más preferido.

45 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, cada etapa de la fórmula de reacción 1 puede ejecutarse por el método convencional conocido para los expertos en la técnica y en este momento, la base se ilustra mediante bases orgánicas, tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU); o bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio e hidruro sódico, que pueden usarse como un equivalente o un exceso independientemente o como mezclas. El disolvente de reacción aceptable se ilustra mediante tetrahidrofurano (THF); dioxano; disolventes de éter tales como éter etílico y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, propanol y butanol; dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), dicloroetano, agua, acetonagensulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, etilacetato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, hidroxibutilato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato. El disolvente de

55 Como se ha explicado anteriormente en el presente documento, el método de preparación representado por la reacción fórmula 1 de la invención no solo es un nuevo método para preparar fácilmente el compuesto representado por la fórmula 11, uno de los intermedios del compuesto representado por la fórmula 1, sino también un método útil para preparar diversos derivados de pirido-pirimidina a partir del compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 11 con el compuesto que reacciona con el grupo hidroxilo (-OH), el sustituyente para el compuesto representado por la fórmula 11.

60 En el método de preparación representado por la fórmula de reacción 1 de la invención, el compuesto representado por la fórmula 1a puede prepararse por el método que comprende las siguientes etapas como se muestran en la

65 fórmula de reacción 1-a:

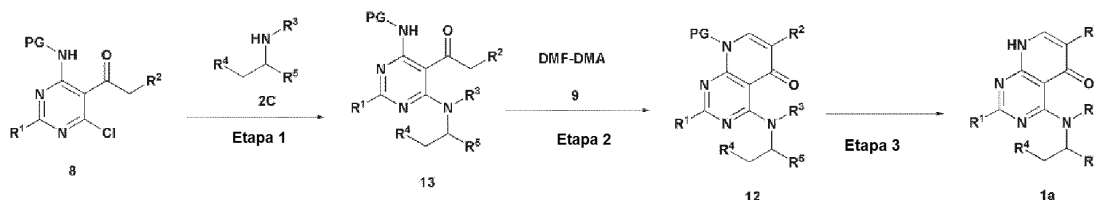
preparar el compuesto representado por la fórmula 13 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 preparado en la etapa 4 de la fórmula de reacción 1 y el compuesto representado por la fórmula 2C (etapa 1);

5 preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 13 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 2); y

preparar el compuesto representado por la fórmula 1a eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 2 en condición ácida (etapa 3):

[Fórmula de Reacción 1-a]

10



En la fórmula de reacción 1-a,

15 el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un doble enlace y A es carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

Además, en el método de preparación representado por la fórmula de reacción 1, las siguientes etapas pueden añadirse al método para preparar el compuesto que tiene la sustitución de R^1 ($-\text{SCH}_3 \rightarrow -\text{NH}_2$), como se muestra en la fórmula de reacción 1-b:

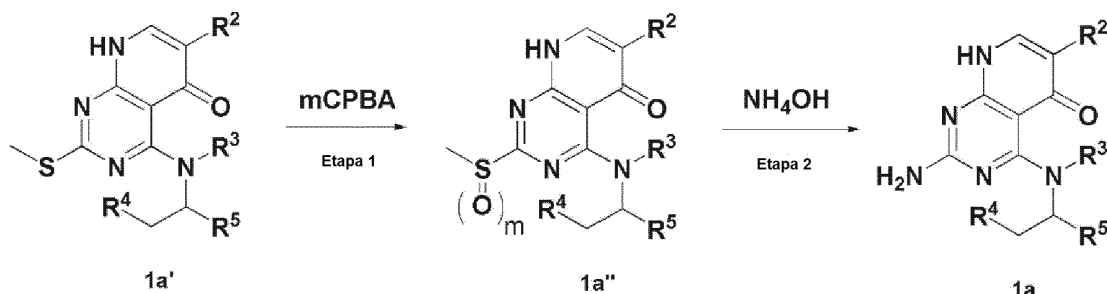
20

preparar el compuesto representado por la fórmula 1a' haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 1a' con mCPBA (ácido 3-clorobenzoico) (etapa 1); y

25 preparar el compuesto representado por la fórmula 1a en donde R^1 es $-\text{NH}_2$ haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 1a' preparado en la etapa 1 en presencia de NH_4OH (etapa 2):

25

[Fórmula de Reacción 1-b]



30 En la fórmula de reacción 1-b,

el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un doble enlace y A es carbono, y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1. m es 1 o 2.

35 La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 2:

preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);

40 preparar el compuesto representado por la fórmula 17 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 16 (etapa 2);

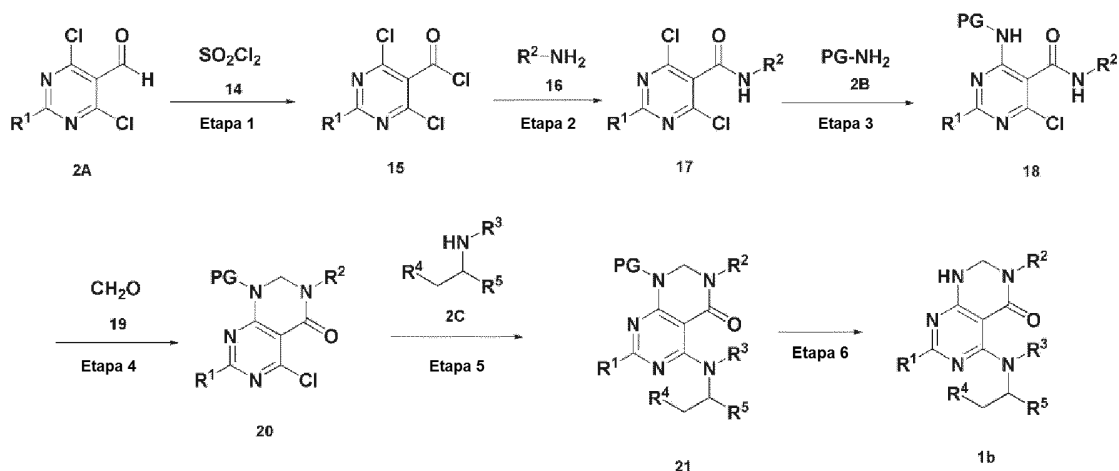
preparar el compuesto representado por la fórmula 18 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 17 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2B (etapa 3);

preparar el compuesto representado por la fórmula 20 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 18 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 19 (etapa 4);

45 preparar el compuesto representado por la fórmula 21 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 20 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 5);

y preparar el compuesto representado por la fórmula 1b eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 21 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6):

[Fórmula de Reacción 2]



5 En la fórmula de reacción 2,
 PG es un grupo protector de amina;
 el compuesto representado por la fórmula 1b es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que
 --- es un enlace simple y A es nitrógeno, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

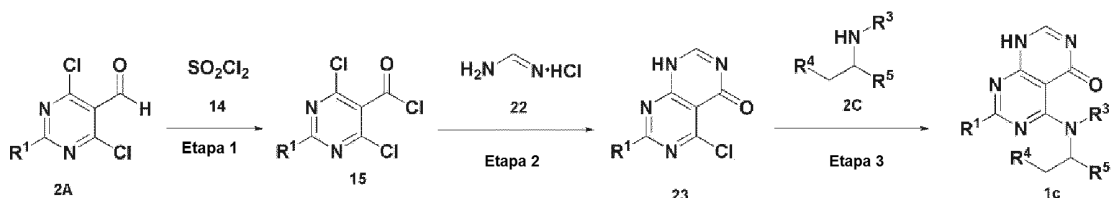
10 Cada etapa del método de preparación representado por la fórmula de reacción 2 se ejecuta por el mismo método o uno similar al método de la fórmula de reacción 1 anterior o el método convencional conocido para los expertos en la técnica.

15 Por tanto, el método de preparación representado por la reacción formula 2 de la invención no solo es un nuevo método para preparar fácilmente el compuesto representado por la fórmula 20, uno de los intermedios del compuesto representado por la fórmula 1, sino también un método útil para preparar diversos derivados de pirimido-pirimidina a partir del compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 20 con el compuesto que reacciona con cloruro (-Cl), el sustituyente del compuesto.

20 La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 3:

25 preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 23 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 22 (etapa 2); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1c haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 23 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 3):

30 [Fórmula de Reacción 3]



35 En la fórmula de reacción 3,
 el compuesto representado por la fórmula 1c es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en la que
 --- es un doble enlace y A es nitrógeno, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

40 Cada etapa del método de preparación representado por la fórmula de reacción 3 se ejecuta por el mismo método o uno similar al método de la fórmula de reacción 1 anterior o el método convencional conocido para los expertos en la técnica.

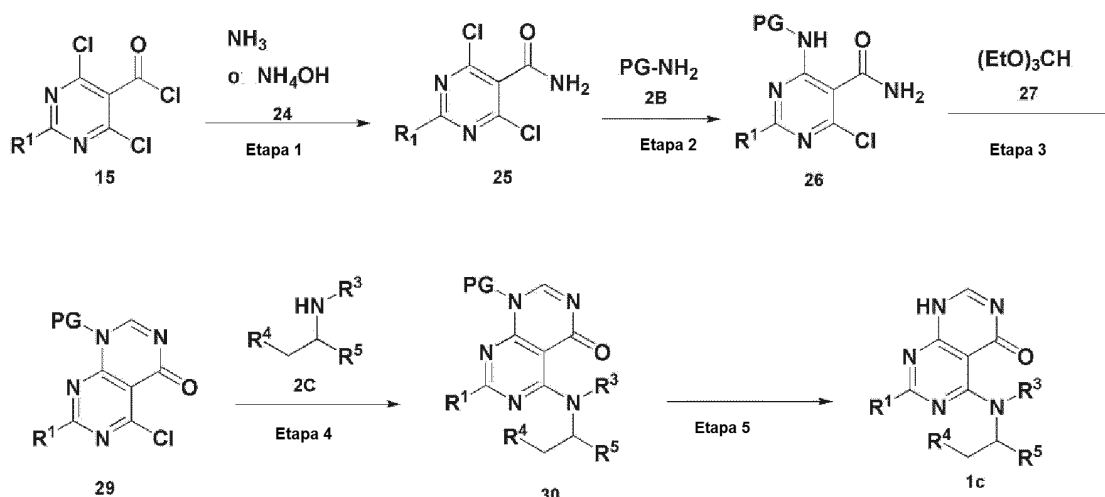
Por tanto, el método de preparación representado por la reacción formula 3 de la invención no solo es un nuevo

método para preparar fácilmente el compuesto representado por la fórmula 23, uno de los intermedios del compuesto representado por la fórmula 1, sino también un método útil para preparar diversos derivados de pirimido-pirimidina a partir del compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 23 con el compuesto que reacciona con cloruro (-Cl), el sustituyente del compuesto.

5 En el método de preparación representado por la fórmula de reacción 3, el compuesto representado por la fórmula 1c puede prepararse por el método que comprende las siguientes etapas como se muestra en la fórmula de reacción 3-a:

- 10 preparar el compuesto representado por la fórmula 25 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 de la fórmula de reacción 3 y el compuesto representado por la fórmula 24 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 26 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 25 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 2B (etapa 2);
 15 preparar el compuesto representado por la fórmula 29 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 26 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 27 (etapa 3);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 30 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 29 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 2C (etapa 4); y
 20 preparar el compuesto representado por la fórmula 1b eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 30 preparado en la etapa 4 en condición ácida (etapa 5):

[Fórmula de Reacción 3-a]



25 En la fórmula de reacción 3-a,
 PG es un grupo protector de amina;
 el compuesto representado por la fórmula 1c es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que
 30 --- es un doble enlace y A es nitrógeno, y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa que comprende dicho derivado heteroarilo, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

35 El derivado heteroarilo, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención se caracteriza por la inhibición selectiva de PI3 quinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ .

40 En particular, la enfermedad relacionada con la PI3 quinasa incluye cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades respiratorias.

45 El cáncer en el presente documento se ilustra mediante neoplasias hematológicas, tales como metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia eritroide aguda, enfermedad de Hodgkin/no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndrome mielodisplásico, disfunción de las células plasmáticas, tricoleucemia, sarcoma de Kaposi y linfoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral.

La enfermedad autoinmune en el presente documento incluye artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren.

5 La enfermedad respiratoria en el presente documento incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

10 Los presentes inventores investigaron el efecto inhibidor del compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención sobre PI3K α , β , γ y δ . Como resultado, se confirmó que el compuesto de la invención era excelente para inhibir PI3K α , β , γ y δ . En particular, el efecto inhibidor sobre la PI3 quinasa γ o δ fue más peculiar incluso a una baja concentración (véanse los Ejemplos Experimentales 1 ~ 4).

15 Por tanto, el compuesto de la presente invención desempeña un papel como inhibidor de la PI3 quinasa, de modo que pueda usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa, incluido el cáncer, tal como neoplasias hematológicas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral; enfermedades autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren; y enfermedades respiratorias, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

25 El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se puede preparar para administración oral o parenteral mezclándolo con diluyentes o excipientes usados generalmente, tales como cargas, diluyentes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes y tensioactivos.

30 Las formulaciones para administración oral están ejemplificadas por comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos y elixires, etc. Estas formulaciones pueden incluir diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, estearato y su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol) además del principio activo. Los comprimidos pueden incluir agentes aglutinantes, tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y, si es necesario, agentes disgregantes, tales como almidón, agarosa, ácido algínico o su sal sódica o mezclas azeotrópicas y/o absorbentes, agentes colorantes, se pueden incluir adicionalmente aromas y edulcorantes.

40 La composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, se puede administrar por vía parenteral y la administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular o inyección intratorácica.

45 Para preparar la composición como una formulación para administración parenteral, el compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con un estabilizante o un agente tampón en agua para producir una solución o suspensión, que luego se formula como ampollas o viales. La composición del presente documento puede esterilizarse y además contiene conservantes, estabilizantes, polvos o emulsionantes humectables, sales y/o tampones para la regulación de la presión osmótica, y otros materiales terapéuticamente útiles, y la composición puede formularse mediante un método convencional de mezcla, granulación o recubrimiento.

50 La dosis efectiva de la composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo de la presente invención se puede determinar según la edad, el peso, el sexo, el procedimiento de administración, el estado de salud y la gravedad de la enfermedad. La dosis es de 0,1 ~ 1.000 mg/día para un paciente adulto (70 kg), preferiblemente 1 ~ 500 mg/día, que se puede administrar varias veces al día o, preferentemente, una vez al día o un par de veces al día.

60 La composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo de la presente invención, puede administrarse solo o tratarse junto con una operación quirúrgica, terapia hormonal, quimioterapia y reguladores biológicos.

65 Además, la presente divulgación proporciona una composición de alimentos saludables para la prevención o mejora de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa que comprende dicho derivado heteroarilo, el isómero óptico del

mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

La enfermedad relacionada con la PI3 quinasa en el presente documento incluye cáncer, tal como neoplasia hematológica, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, 5 cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral, enfermedades autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren, y enfermedades respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva 10 crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención actúa como inhibidor de la PI3 quinasa, de modo que pueda añadirse a un suplemento funcional para la salud que incluye alimentos y bebidas como una 15 composición de alimentos saludables para la prevención o mejora de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa.

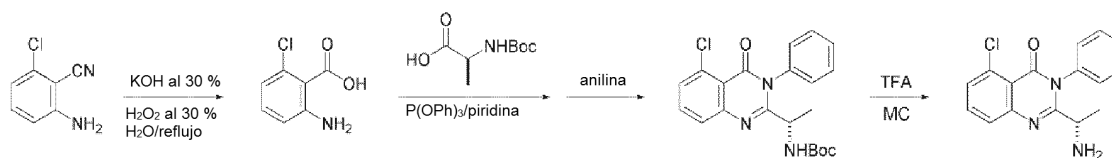
El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención se puede utilizar como aditivo alimentario. En ese caso, el compuesto de la presente invención puede añadirse tal cual o mezclado con otros componentes 20 alimenticios según el método convencional. La proporción de mezcla de los principios activos se puede regular según el propósito de uso (prevención o mejora). En general, para producir alimentos o bebidas saludables, el compuesto de la presente invención se añade, preferentemente en 0,1 ~ 90 partes en peso. Sin embargo, si se requiere una administración a largo plazo por motivos de salud e higiene o para regular el estado de salud, el contenido puede ser menor que el anterior, pero también se puede aceptar un contenido mayor, ya que se ha 25 demostrado que el compuesto de la presente invención es muy seguro.

La composición para bebidas saludables de la presente divulgación puede incluir, adicionalmente, varios sabores o carbohidratos naturales, etc., como otras bebidas. Los carbohidratos naturales anteriores pueden ser un 30 monosacárido, tal como glucosa y fructosa, disacárido, tal como maltosa y sacarosa, polisacárido, tal como dextrina y ciclodextrina, y alcoholes de glucosa, tal como xilitol, sorbitol y eritritol. Además, como agente edulcorante se pueden incluir agentes edulcorantes naturales (taumatina, extracto de stevia, por ejemplo rebaudiósido A, glicirricina, etc.) y edulcorantes sintéticos (sacarina, aspartamo, etc.). El contenido de carbohidratos naturales es, preferentemente, de 1 a 20 g y, más preferentemente, de 5 a 12 g en 100 g de la composición.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente, el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente 35 invención puede incluir diversos nutrientes, vitaminas, minerales (electrolitos), sabores, incluidos sabores naturales y sabores sintéticos, colorantes y diluyentes (queso, chocolate, etc.), ácido péctico y sus sales, ácido alginico y sus sales, ácido orgánico, viscosificadores coloidales protectores, reguladores del pH, estabilizantes, antisépticos, glicerina, alcoholes, carbonatadores que solían añadirse a los refrescos, etc. El compuesto representado por la 40 fórmula 1 de la presente invención también puede incluir pulpa de fruta que se puede añadir al zumo de fruta natural, bebidas de frutas y bebidas vegetales.

Las realizaciones prácticas y preferidas actualmente de la presente invención son ilustrativas según se muestran en 45 los siguiente Ejemplos.

Ejemplo Preparativo 1: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona



Etapa 1: Preparación de ácido 2-amino-6-clorobenzoico

La mezcla de reacción compuesta de 5 g de 2-amino-6-clorobenzonitrilo (32,77 mmol), hidróxido potásico al 30 % (50 ml) y una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (3 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas, lo que 55 después se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó usando éter dietílico y después se acidificó con HCl 12 N (pH: 3-4) para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Como resultado, se obtuvieron 5,31 g del compuesto diana, ácido 2-amino-6-clorobenzoico, en forma de un sólido de color amarillo (30,95 mmol, rendimiento: 94 %).

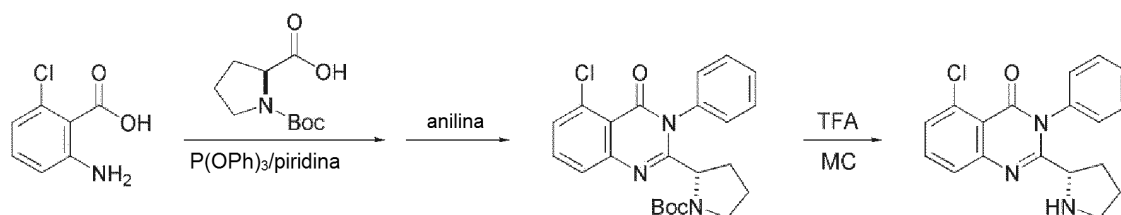
60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,00-7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Se mezcló 1,00 g (5,89 mmol) de ácido 2-amino-6-clorobenzoico obtenido en la etapa 1 anterior con N-Boc-L-alanina (1 equivalente), fosfito de trifenilo (1,2 equivalente) y piridina anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas, a lo que se añadió anilina (1 equivalente). La mezcla se calentó durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, seguido de acidificación con HCl 1 N (pH: 5-6). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 1,63 g del compuesto diana, (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color amarillo (4,09 mmol, rendimiento: 69 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,63 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 1,37-1,46 (m, 9H), 1,25 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

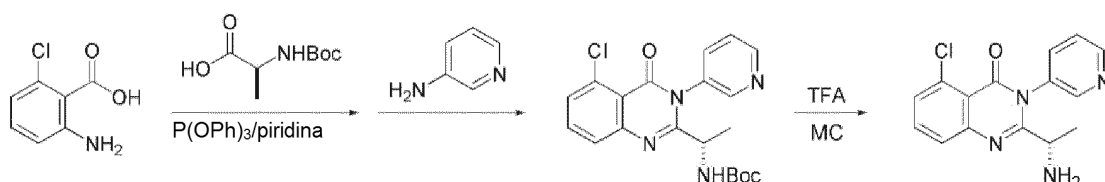
Se disolvieron 1,634 g (4,09 mmol) de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 2 en diclorometano (15 ml), a lo que se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 5 ml). Después del reflujo a 40 °C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a lo que se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la mezcla. La capa orgánica se extrajo usando acetato de etilo, que se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 20/1 -> diclorometano/metanol, 5/1) para dar 1,046 g del compuesto diana, (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (3,49 mmol, rendimiento: 85 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,64 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,27 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 2: Preparación de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se prepararon 5,51 g de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color beige usando 3,76 g (17,47 mmol) de (*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (12,94 mmol, rendimiento: 74 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,61 (m, 6H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 1,86-2,06 (m, 3H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

Se prepararon 3,3 g de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color beige usando 5,53 g (12,99 mmol) de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (10,13 mmol, rendimiento: 78 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,62 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,27-7,29 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 4H).

Ejemplo Preparativo 3: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

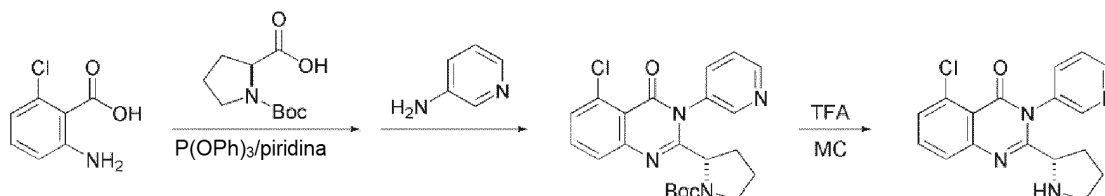
Se prepararon 4,06 g de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color marfil usando 1,59 g (16,90 mmol) de 3-aminopiridina de acuerdo con la misma manera

5 que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (10,14 mmol, rendimiento: 60 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,45-7,82 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26-1,31 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

10 Se prepararon 2,6 g de (S)-2-(1-aminoetil-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 4,08 g (10,18 mmol) de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (8,65 mmol, rendimiento: 85 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 1,29 (dd, J = 22,7, 5,9 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 4: Preparación de (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)-quinazolin-4(3H)-ona

20 Etapa 1: Preparación de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

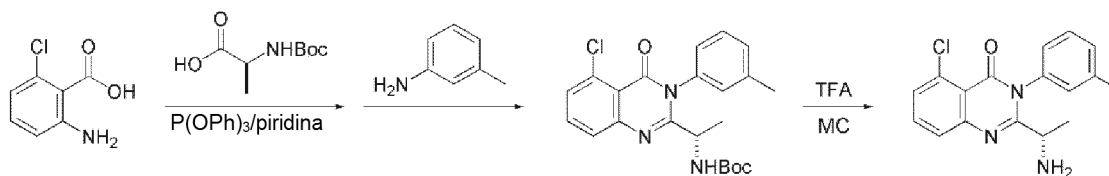
25 Se prepararon 3,82 g de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco usando 1,65 g (17,55 mmol) de 3-aminopiridina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (8,95 mmol, rendimiento: 51 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74-8,77 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 4,27-4,41 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,45-3,60 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,31 (d, J = 11,3 Hz, 9H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

35 Se prepararon 2,6 g de (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 3,83 g (8,97 mmol) de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (7,80 mmol, rendimiento: 87 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,55-8,59 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 2H), 3,63-3,81 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 4H).

Ejemplo Preparativo 5: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil-5-cloro-3-(*m*-tolil)quinazolin-4(3H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(*m*-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

45 Se prepararon 5,1 g de (S)-1-(5-cloro-4-oxo-3-(*m*-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco usando 1,88 g (17,56 mmol) de *m*-toluidina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (12,29 mmol, rendimiento: 70 %).

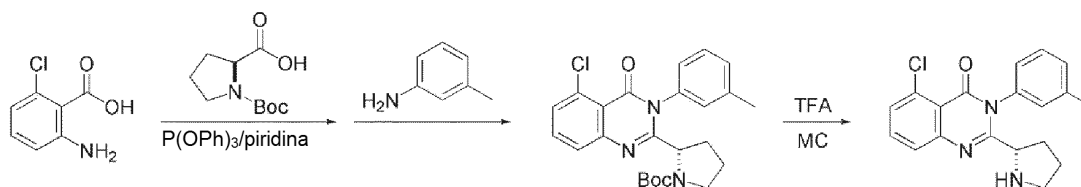
50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil-5-cloro-3-(*m*-tolil)quinazolin-4(3H)-ona

Se prepararon 3,0 g de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(m-tolil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 5,0 g (12,10 mmol) de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (9,56 mmol, rendimiento: 79 %).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,63 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,30-7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 3,66-3,73 (c, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,27-1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 6: Preparación de (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-(m-tolil)quinazolin-4(3H)-ona



10

Etapas 1: Preparación de 2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Se prepararon 5,67 g de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo usando 1,87 g (17,41 mmol) de m-toluidina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (12,88 mmol, rendimiento: 74 %).

15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,58 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 9H).

20

Etapas 2: Preparación de (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-(m-tolil)quinazolin-4(3H)-ona

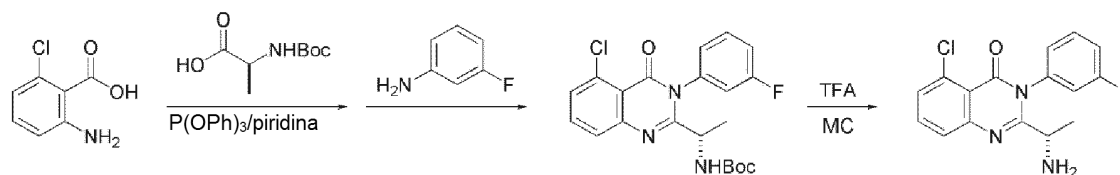
Se prepararon 4,0 g de (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-(m-tolil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 5,69 g (12,93 mmol) de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (11,77 mmol, rendimiento: 91 %).

25

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,58 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,44 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,76-1,93 (m, 4H).

30

Ejemplo Preparativo 7: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona



35

Etapas 1: Preparación de (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Se prepararon 4,88 g de (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo usando 1,94 g (17,43 mmol) de 3-fluoroanilina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (11,68 mmol, rendimiento: 67 %).

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,63 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,03-7,17 (m, 2H), 5,44-5,55 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,18-1,31 (m, 3H).

Etapas 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona

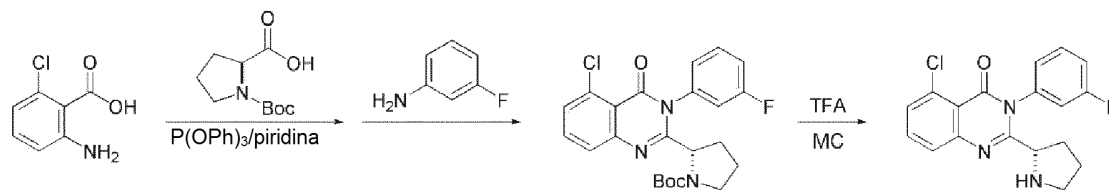
Se prepararon 2,4 g de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 4,88 g (11,80 mmol) de (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (7,55 mmol, rendimiento: 64 %).

45

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 1,31 (dd, J = 6,5, 1,3 Hz, 3H).

50

Ejemplo Preparativo 8: Preparación de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



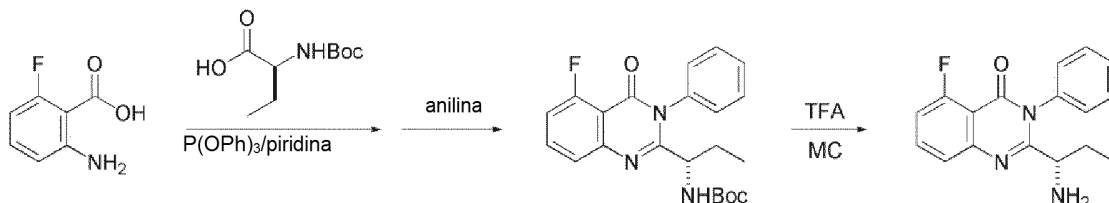
Etapa 1: Preparación de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se prepararon 6,33 g de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo usando 1,93 g (17,39 mmol) de 3-fluoroanilina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (14,26 mmol, rendimiento: 82 %).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,65 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 6,97-7,23 (m, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 9H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

15 Se prepararon 3,82 g de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 6,49 g (14,62 mmol) de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (11,11 mmol, rendimiento: 76 %).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H).

Ejemplo Preparativo 9: Preparación de (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona



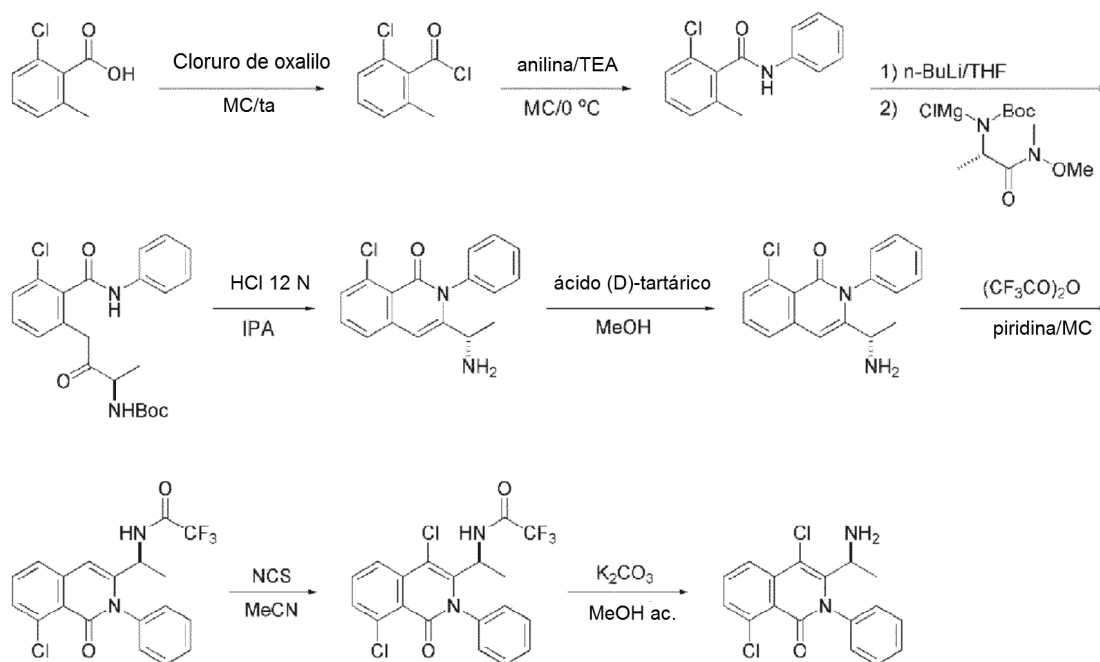
25 **Etapa 1: Preparación de (S)-2-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato de terc-butilo**

30 Se prepararon 4,42 g de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco usando 2,97 g (14,61 mmol) de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1 (11,11 mmol, rendimiento: 76 %).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39-7,43 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,72-6,88 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,26-1,31 (m, 1H), 1,10-1,17 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

35 Se prepararon 32,43 g de (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 4,16 g (10,47 mmol) de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (8,17 mmol, rendimiento: 78 %).
 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,73 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 4H), 7,27-7,28 (m, 3H), 7,11 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 10: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-4,8-dicloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



Etapas 1: Preparación de cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoilo

5 Se mezclaron 10,073 g (59,04 mmol) de ácido 2-cloro-6-metilbenzoico con diclorometano anhidro (150 ml), a lo que se añadieron 10,3 ml (118,09 mmol, 2 equivalentes) de cloruro de oxalilo. Se le añadieron gota a gota 1-2 gotas de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Como resultado, se obtuvieron 11,479 g del compuesto diana, compuesto diana líquido de color pardo cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoilo, en forma de un líquido de color pardo (59,04 mmol, rendimiento: 100 %).

10

Etapas 2: Preparación de 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida

15 Se disolvieron 5,8 ml (63,76 mmol, 1,05 equivalente) de anilina y 14,8 ml (106,26 mmol, 1,75 equivalente) de trietilamina en diclorometano anhidro (150 ml), a lo que se añadieron lentamente gota a gota 11,48 g (60,7 mmol, 1,0 equivalente) de cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoilo preparado en la etapa 1, que se había disuelto en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C durante 10 minutos, seguido de agitación durante 5 horas. Después, la mezcla se lavó con HCl 1 N, agua y una solución saturada de bicarbonato sódico por etapas. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se destiló a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó con hexano/acetato de etilo para dar 13,0 g del compuesto diana, 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida, en forma de un sólido de color blanco (52,9 mmol, rendimiento: 87 %).

20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,69-7,72 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,10 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de (S)-(4-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)-3-oxobutano-2-il)carbamato de *tert*-butilo

25

30 Se disolvieron 6 g (24,42 mmol) de 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida preparada en la etapa 2 en THF anhidro (50 ml), a lo que se añadieron lentamente 24,42 ml (61,05 mmol, 2,5 equivalente) de n-BuLi a -30 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se disolvieron 8,5 g (36,63 mmol, 1,5 equivalente) de (S)-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *tert*-butilo en THF anhidro (50 ml), a lo que se añadieron lentamente 56,35 ml (73,26 mmol, 3,0 equivalente) de cloruro de isopropilmagnesio a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, que se añadió lentamente a la mezcla anterior usando una cánula, seguido de agitación a -15 °C durante 2 horas. La temperatura se mantuvo a -15 °C ~ -10 °C, mientras la mezcla de reacción se añadía con agua y HCl 1 N por etapas. El pH de la mezcla de reacción se reguló para que fuera 5 y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se extrajo usando acetato de etilo, que se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 30/1 -> CH₂Cl₂/MeOH, 10/1) para dar 8,8 g del compuesto diana, (S)-(4-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)-3-oxobutano-2-il)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (21,11 mmol, rendimiento: 86 %).

35

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,13-7,18 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 3,91-4,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

40

Etapas 4: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron 8,8 g (21,11 mmol) de (S)-(4-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)-3-oxobutano-2-il)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 3 en IPA/HCl 12 N (5/3, 160 ml), seguido de agitación a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, a lo que se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se extrajo usando diclorometano, que se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 10/1 -> CH₂Cl₂/MeOH, 5/1) para dar 4,871 g del compuesto diana, (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (16,30 mmol, rendimiento: 77 %).

Etapa 5: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron 4,871 g (16,30 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 4 en metanol (100 ml), a lo que se añadieron 2,45 g (16,30 mmol, 1,0 equivalente) de ácido (D)-tartárico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después el sólido de color blanco generado se filtró. Se añadió agua al sólido de color blanco y el pH se ajustó para que fuera 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido de color blanco se filtró y se secó. Como resultado, se obtuvieron 3,74 g del compuesto diana, (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (12,50 mmol, rendimiento: 77 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,56 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,68-3,74 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 6: Preparación de (S)-N-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadieron 2,99 g (10,00 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 5 y piridina anhidra (3 equivalentes) a CH₂Cl₂ anhidro (15 ml), a lo que se añadió que anhídrido trifluoroacético [(CF₃CO)₂O, 1,2 equivalentes] a 0 °C. 30 minutos después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. La capa orgánica se extrajo usando agua y acetato de etilo, que se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 2/1) para dar 3,83 g del compuesto diana, (S)-N-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida, en forma de un sólido de color blanco (9,70 mmol, rendimiento: 97 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,60 (m, 8H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (d a, 1H), 4,64-4,74 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

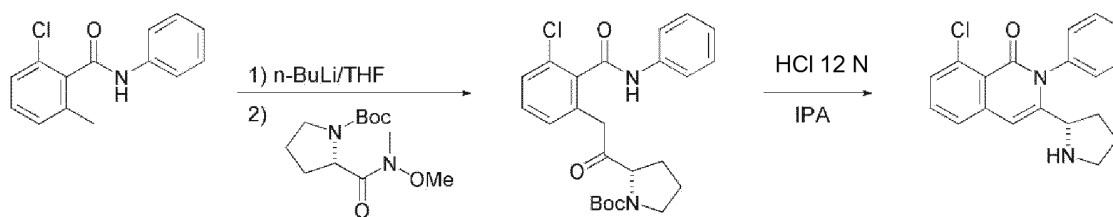
Etapa 7: Preparación de (S)-N-(1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se mezclaron juntos 3,55 g (9,00 mmol) de (S)-N-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida preparada en la etapa 6, N-clorosuccinimida (NCS, 1,2 equivalentes) y acetonitrilo anhidro (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después la temperatura se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron una solución saturada de tiosulfato sódico (Na₂S₂O₃) (2 ml) y agua, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 3,79 g del compuesto diana, (S)-N-(1-(4,8- dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida, en forma de un sólido de color blanco (8,82 mmol, rendimiento: 98 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (m, 1H), 7,51-7,69 (m, 6H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,03 (s a, 1H), 4,85-5,00 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,2Hz, 3H).

Etapa 8: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-4,8-dicloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclaron 3,78 g (8,8 mmol) de (S)-N-(1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida preparada en la etapa 7, K₂CO₃ (5 equivalentes) y MeOH/H₂O (10/1, 20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se le añadieron agua y acetato de etilo, seguido de extracción. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 20/1 -> hexano CH₂Cl₂/MeOH, 10/1) para dar 2,90 g del compuesto diana, (S)-3-(1-aminoetil)-4,8-dicloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (8,7 mmol, rendimiento: 99 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98-8,03 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 5H), 7,17-7,30 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 1,80 (s a, 2H), 1,46 (d, J = 7,1Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 11: Preparación de (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-2-(2-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)acetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

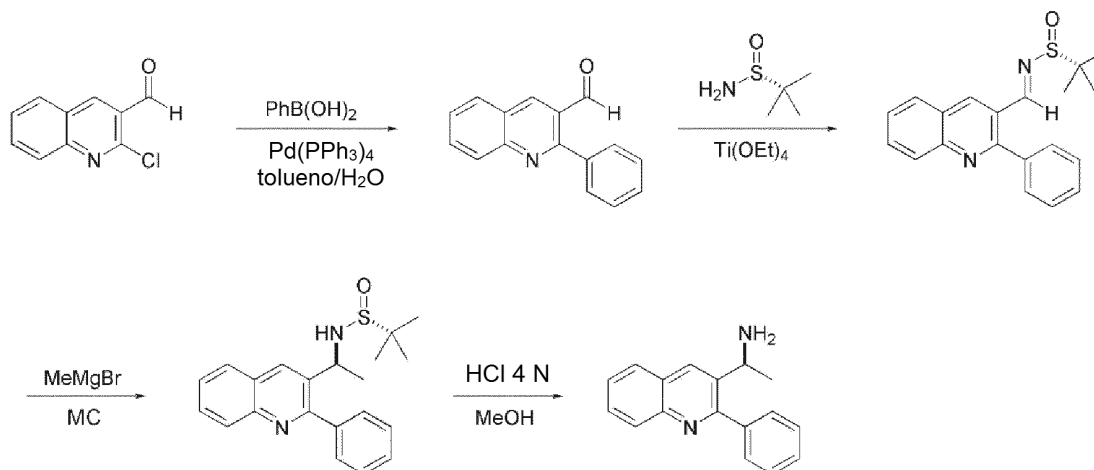
- 5 Se disolvieron 6 g (24,42 mmol) de 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida preparada en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 13 en THF anhidro (50 ml). Se le añadieron lentamente 24,42 ml (61,05 mmol, 2,5 equivalentes) de n-BuLi a - 30 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Se disolvieron 9,46 g (36,63 mmol, 1,5 equivalentes) de (S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en THF anhidro (50 ml), que se añadió lentamente a la mezcla de reacción anterior. Después, se obtuvieron 5,05 g del compuesto diana, (S)-2-(2-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)acetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 10 (11,41 mmol, rendimiento: 88 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,38 (d, J = 12,1 Hz, 9H).

Etapa 2: Preparación de (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

- Se prepararon 2,3 g de (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 3,34 g (7,53 mmol) de (S)-2-(2-(3-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)acetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo Preparativo 10 (7,08 mmol, rendimiento: 94 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,54 (m, 6H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,78 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,54-1,66 (m, 3H).

Ejemplo Preparativo 12: Preparación de (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etanoamina

25



Etapa 1: Preparación de 2-fenilquinolin-3-carbaldehído

- 30 Se disolvieron 10 g (52,19 mmol, 1,0 equivalente) de 2-cloro-3-quinolinacetaldehído en tolueno/agua (4/1, 150 ml), a lo que se añadieron lentamente por etapas 7 g (57,41 mmol, 1,1 equivalente) de ácido fenilborónico, 12,17 g (114,82 mmol, 2,2 equivalentes) de Na₂CO₃, 1,5 g (1,30 mmol, 2,5 mol%) de Pd(PPh₃)₄ y 7~8 gotas de Aliquat 336. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (N₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/diclorometano, 10/1 -> hexano/diclorometano, 3/1) para dar 12,156 g del compuesto diana, 2-fenilquinolin-3-carbaldehído, en forma de un sólido de color blanco (52,11 mmol, rendimiento: 94 %).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 3H).
- 40

Etapa 2: Preparación de (S,E)-2-metil-N-((2-fenilquinolin-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida

Se disolvieron 3 g (12,89 mmol, 1,1 equivalentes) de 2-fenilquinolin-3-carbaldehído preparado en la etapa 1 en THF (100 ml), a lo que se añadieron 5 ml (23,43 mmol, 2 equivalentes) de Ti(OEt)₄ y 1,42 g (11,72 mmol, 1,0 equivalente) de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida, seguido de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a lo que se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró con un lecho de celite, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 3,96 g del compuesto diana, (S,E)-2-metil-N-((2-fenilquinolin-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida, en forma de un sólido de color amarillo (11,77 mmol, rendimiento: 91 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,61 (m, 6H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida

Se disolvieron 3,96 g (11,76 mmol, 1,0 equivalente) de (S,E)-2-metil-N-((2-fenilquinolin-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida preparada en la etapa 2 en diclorometano anhidro (70 ml), a lo que se añadieron lentamente 11,76 ml (23,53 mmol, 3 equivalentes) de MeMgBr 2 M a -78 °C, seguido de agitación durante 3 horas. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas, a lo que se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/2) para dar 2,52 g del compuesto diana, (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida, en forma de un sólido de color blanco (7,15 mmol, rendimiento: 61 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,58 (m, 6H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 3,42 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H).

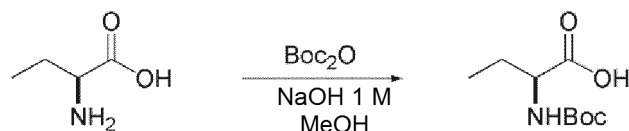
Etapa 4: Preparación de (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etano-1-amina

Se disolvieron 2,42 g (7,15 mmol, 1,0 equivalente) de (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida preparada en la etapa 3 en metanol (50 ml), a lo que se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 20/1 -> diclorometano/metanol, 5/1) para dar 1,65 g del compuesto diana, (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etano-1-amina, en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,64 mmol, rendimiento: 93 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 6H), 4,42-4,48 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 13: Preparación de (S)-1-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *tert*-butilo

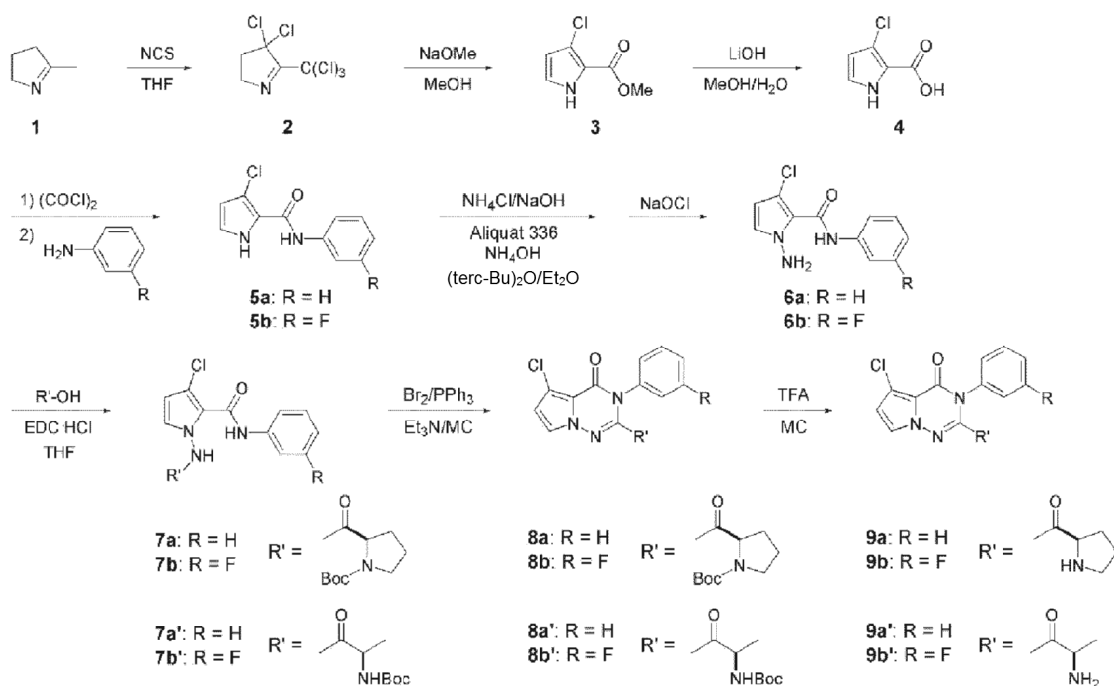
Se disolvieron 10 g (52,85 mmol, 1,0 equivalente) de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico en diclorometano anhidro (250 ml), a lo que se añadieron 29,5 ml (211,40 mmol, 4,0 equivalentes) de trietilamina y 7,14 g (52,85 mmol, 1,0 equivalente) de hidroxibenzotriazol (HOBt) a 0 °C. Se le añadieron 20,3 g (105,70 mmol, 2,0 equivalentes) de EDCI-HCl, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron 5,7 g (58,14 mmol, 1,1 equivalentes) de N,O-dimetilhidroxilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó con hexano/acetato de etilo para dar 11,7 g del compuesto diana, (S)-1-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (50,37 mmol, rendimiento: 95 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,23 (s, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (d, J = 3,5 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 14: Preparación de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico



Se disolvieron 10 g (96,97 mmol, 1,0 equiv.) de ácido 2-aminobutanoico en 65 ml de metanol, a lo que se añadieron 97 ml de hidróxido sódico 1 M (NaOH) y 25,4 g (116,37 mmol, 1,2 equivalentes) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc₂O) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, seguido de concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH 2-3), seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 → hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 18,5 g del compuesto diana, ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico, en forma de un aceite incoloro (91,02 mmol, rendimiento: 94 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,24 (s, 1H), 5,00-5,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27-4,29 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,96-1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 15: Preparación de derivado de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Etapas 1 y 2: Preparación de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3)

Se disolvió 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol (**1**) (4 g, 0,05 mol) en THF (120 ml), a lo que se añadió lentamente N-clorosuccinimida (51,4 g, 0,39 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido de reflujo durante 2,5 horas. El THF se eliminó a presión reducida. Se realizó extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido, 4,4-dicloro-5-(trichlorometil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (**2**), se usó para la siguiente reacción sin purificación. Se disolvió 4,4-dicloro-5-(trichlorometil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (**2**) (12 g, 0,05 mol) en metanol (100 ml), a lo que se añadió lentamente metóxido sódico (NaOMe) (solución en metanol al 28 % en peso) (16 g, 0,29 mol) a 0 °C, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 6,5 g del compuesto diana, 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**3**), en forma de un sólido de color pardo (0,04 mmol, rendimiento: 77 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s a, 1H, NH), 6,87 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (4)

Se disolvió 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**3**) (5 g, 0,03 mol) en metanol/agua (2/1) (30 ml), a lo que se

añadió LiOH-H₂O (5,3 g, 0,13 mol), seguido de reflujo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió lentamente HCl 12 N (13 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto diana, ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (**4**).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (s a, 1H), 11,92 (s a, 1H), 6,94 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 2,7 Hz, 1H).

Etapa 4-1: Preparación de 3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**5a**)

Se disolvió ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (**4**) (1 g, 6,87 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml), a lo que se añadieron lentamente cloruro de oxalilo (1,3 g, 10,31 mmol) y dimetilformamida (2 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, seguido de concentración a presión reducida. El compuesto sólido obtenido se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (8 ml), a lo que se añadieron lentamente anilina (0,8 g, 8,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,7 g, 20,61 mmol) a 0 °C. La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 hora, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto diana, 3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**5a**), en forma de un sólido de color pardo oscuro.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,27 (s, 1H).

Etapa 4-2: Preparación de 3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**5b**)

Se prepararon 2,6 g de 3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**5b**) en forma de un sólido de color pardo pálido usando ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (**4**) (2 g, 13,75 mmol) y 3-fluoroanilina (1,9 g, 17,19 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **5a** (10,85 mmol, rendimiento: 67 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,93 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,29 (t, J = 3,0 Hz, 1H).

Etapa 5-1: Preparación de 1-amino-3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**6a**)

30 Se mezclaron NH₄Cl (2,1 g, 39 mmol), una solución acuosa de NaOH (28 % en peso) (5,2 g, 130 mmol), NH₄OH (hidróxido de amonio) (28 % en peso) (2,3 g, 65 mmol) y Aliquat 336 (0,3 g, 0,65 mmol) para preparar una solución mixta. Se disolvió 3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**5a**) (1,4 g, 6,50 mmol) en t-butilmetil éter/éter dietílico (1:1) (80 ml), que se añadió lentamente a la solución mixta a 0 °C. Se le añadió lentamente una solución acuosa de NaOCl (hipocloruro sódico) (10 % en peso) a la misma temperatura, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 1,1 g del compuesto diana, 1-amino-3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**6a**), en forma de un sólido de color blanco (4,56 mmol, rendimiento: 70 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H).

Etapa 5-2: Preparación de 1-amino-3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**6b**)

45 Se prepararon 1,7 g de 1-amino-3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**6b**) en forma de un sólido de color blanco usando 3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**5b**) (3,9 g, 0,02 mol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **6a** (6,78 mmol, rendimiento: 63 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

Etapa 6-1-1: Preparación de (S)-2-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**7a**)

Se disolvieron 1-amino-3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**6a**) (150 mg, 0,64 mmol), N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolina (192 mg, 0,89 mmol) y EDC-HCl (171 mg, 0,89 mmol) en THF anhidro (1 ml), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 193 mg del compuesto diana, (S)-2-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**7a**), en forma de un sólido de color blanco (0,45 mmol, rendimiento: 70 %).

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01-7,15 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,30-4,56 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 2,14-2,44 (m, 2H), 1,82-2,08 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 6-1-2: Preparación de (S)-2-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**7b**)

65 Se preparó (S)-2-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(**7b**) usando 1-amino-3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**6b**) (0,7 g, 2,76 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **7a**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 1,84-2,39 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

5 Etapa 6-2-1: Preparación de (S)-(1-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7a'**)

10 Se prepararon 3,5 g de (S)-(1-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7a'**) en forma de un sólido de color blanco usando 1-amino-3-cloro-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (**6a**) (2,3 g, 9,76 mmol) y N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-anilina (2,6 g, 13,66 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **7a** (8,56 mmol, rendimiento: 88 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 6-2-2: Preparación de (S)-(1-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7b'**)

20 Se preparó (S)-(1-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7b'**) en forma de un sólido de color blanco usando 1-amino-3-cloro-N-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (**6b**) (3,1 g, 12,26 mmol) y N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina (3,3 g, 17,16 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **7a** (8,56 mmol, rendimiento: 88 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,22 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7-1-1: Preparación de (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8a**)

30 Se disolvió trifetilfosfina (303 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (1 ml), a lo que se añadió lentamente Br₂ (184 mg, 1,16 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se disolvió (S)-2-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**7a**) (250 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (1 ml), que se añadió lentamente a la mezcla anterior a 0 °C. También se le añadió trietilamina (146 mg, 1,44 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, seguido de la extracción usando diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 82 mg del compuesto diana, (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8a**), en forma de un sólido de color blanco (0,20 mmol, rendimiento: 34 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,36 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,36-6,40 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 0,5H), 4,36-4,40 (m, 0,5H), 3,09-3,41 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Etapa 7-1-2: Preparación de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8b**)

45 Se prepararon 45 mg de (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8b**) en forma de un sólido de color blanco usando (S)-2-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoil)-1H-pirrol-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**7b**) (100 mg, 0,22 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **8a** (0,10 mmol, rendimiento: 47 %).

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,57 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 2H), 6,99-7,13 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 12,9 Hz), 4,46-4,53 (m, 0,5H), 4,41 (s a, 0,5H), 3,32-3,70 (m, 2H), 1,80-2,11 (m, 4H), 1,45 (s, 4H), 1,38 (s, 5H).

Etapa 7-2-1: Preparación de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8a'**)

55 Se prepararon 105 mg de (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8a'**) en forma de un sólido de color blanco usando (S)-(1-((3-cloro-2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7a'**) (500 mg, 1,23 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **8a** (0,27 mmol, rendimiento: 22 %).

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,60 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,28 (s a, 2H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,48 (s a, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 7-2-2: Preparación de (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8b'**)

65

Se prepararon 140 mg de (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8b'**) en forma de un sólido de color blanco usando (S)-(1-((3-cloro-2-((3-fluorofenil)carbamoyl)-1H-pirrol-1-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**7b'**) (500 mg, 1,18 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **8a** (0,34 mmol, rendimiento: 29 %).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,58 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,99-5,10 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24-1,31 (m, 3H).

Etapa 8-1-1: Preparación de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9a**)

10 Se disolvió (S)-2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8a**) (130 mg, 0,31 mmol) en ácido trifluoroacético (50 % en peso diclorometano) (2 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ a 0 °C, seguido de la extracción usando diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Como resultado, se obtuvieron 96 mg del compuesto diana, (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9a**), en forma de un sólido de color blanco (0,30 mmol, rendimiento: 97 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,55 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 3H), 6,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,02 (s a, 1H), 1,77-1,82 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H).

20 Etapa 8-1-2: Preparación de sal de HCl de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9b**)

Se añadió HCl conc. (15 % en peso metanol) (10 ml) a (S)-2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**8b**) (40 mg, 0,09 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 1 hora. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida. Como resultado, el compuesto diana, sal clorhidrato de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9b**), se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,40-7,54 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H).

30 Etapa 8-2-1: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9a'**)

Se prepararon 69 mg de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9a'**) en forma de un sólido de color blanco usando (S)-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8a'**) (105 mg, 0,27 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **9a** (0,24 mmol, rendimiento: 88 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,57 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 3H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,66 (c, J = 6,6 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

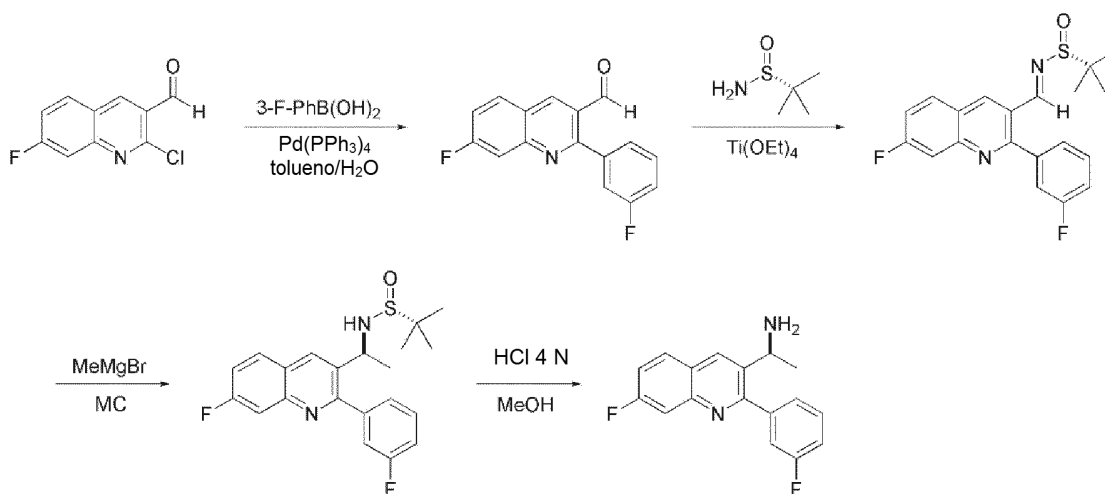
40 Etapa 8-2-2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9b'**)

Se prepararon 103 mg de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**9b'**) en forma de un sólido de color blanco usando (S)-(1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**8b'**) (140 mg, 0,34 mmol) por el mismo método que el de preparar el compuesto **9a** (0,33 mmol, rendimiento: 97 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,56 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,76 (c, J = 6,3 Hz, J = 12,8 Hz, 1H), 2,22 (s a, 2H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 16: Preparación de (S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etano-1-amina

50



Etapa 1: Preparación de 7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído

- 5 Se prepararon 2,48 g de 7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 2,10 g (10,0 mmol) de 2-cloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído de la misma manera que la descrita en la etapa 1 del Ejemplo Preparativo 12 (9,2 mmol, rendimiento: 92 %).
EM [m/z; (M+1)+]: 270.

10 Etapa 2: Preparación de (R,E)-N-((7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- Se prepararon 1,3 g de (R,E)-N-((7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un sólido de color amarillo usando 1,0 g (3,71 mmol, 1,0 equivalente) de 7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído preparado en la etapa 1 de la misma manera que la descrita en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 12 (3,49 mmol, rendimiento: 94 %).
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 7,18-7,54 (m, 5H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

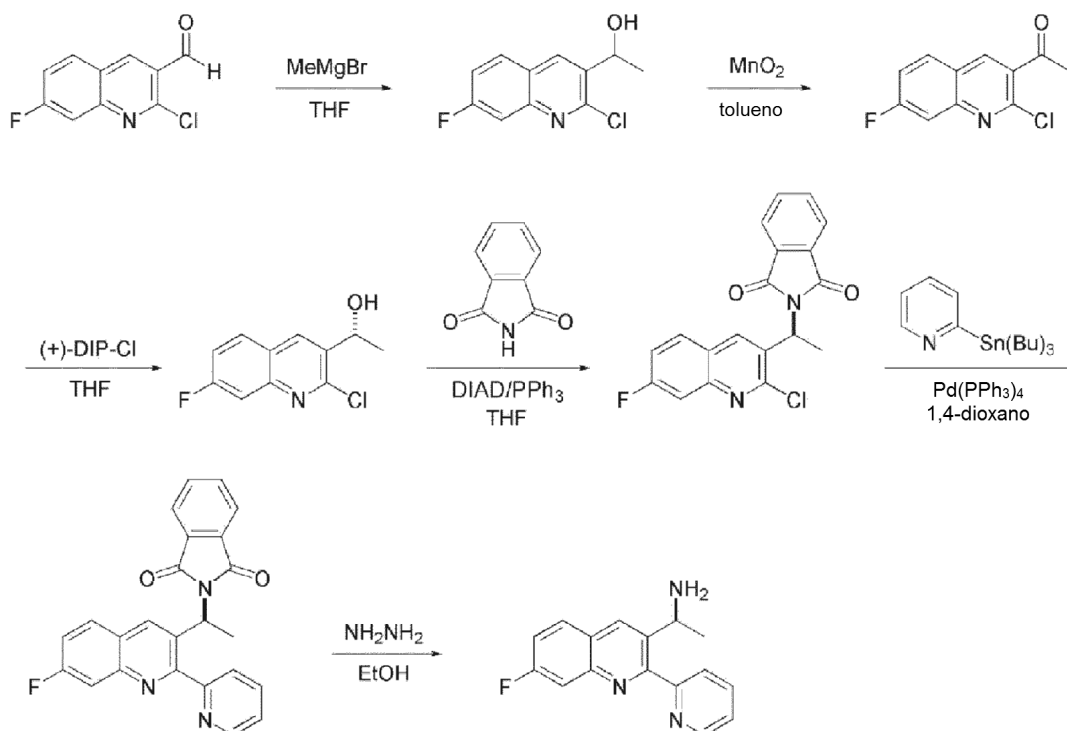
20 Etapa 3: Preparación de (R)-N-((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- Se prepararon 1,30 g de (R)-N-((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 1,3 g (3,49 mmol) de (R,E)-N-((7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 2 de la misma manera que la descrita en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 12 (3,35 mmol, rendimiento: 96 %).
25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 1,51-1,53 (d, J = 10,0, 3H), 3,38-3,39 (d, J = 5,0, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

30 Etapa 4: Preparación de (S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etano-1-amina

- Se prepararon 0,37 g de (S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etano-1-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 0,52 g (1,34 mmol) de (R)-N-((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 3 de la misma manera que la descrita en la etapa 4 del Ejemplo Preparativo 12 (1,30 mmol, rendimiento: 97 %).
35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, J = 9,0, 3H), 1,53 (s a, 2H), 4,43 (t, J = 6,0, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,0, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,73 (d, J = 12,0, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo Preparativo 17: Preparación de (S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etano-1-amina



Etapa 1: Preparación de 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol

- 5 Se disolvieron 2,5 g (11,927 mmol) de 2-cloro-7-fluoroquinolin-3-carbaldehído en THF anhidro (30 ml), a lo que se añadieron 4,77 ml (14,312 mmol) de una solución 3 M de MeMgBr (Et₂O) a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C ~ -10 °C durante 2 horas. La temperatura se ajustó a -20 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH₄Cl, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por
- 10 cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 2,4 g del compuesto diana, 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol, en forma de un sólido de color amarillo (10,636 mmol, rendimiento: 89 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,79~7,87 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,32~5,41 (m, 1H), 2,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ona

- Se disolvieron 2,4 g (10,636 mmol) de 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol preparado en la etapa 1 en 30 ml de tolueno anhidro, a lo que se añadieron 9,2 g (106,36 mmol) de dióxido de manganeso (MnO₂), seguido de reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con un lecho de celite, se
- 20 concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 1,8 g del compuesto diana, 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ona, en forma de un sólido de color amarillo (8,049 mmol, rendimiento: 76 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,88~7,95 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol

- Se disolvieron 5 g (15,588 mmol) de B-clorodiisopinocafeolborano ((+)-DIP-Cl) en THF anhidro (10 ml), lo que se congeló a -47 °C. Se disolvieron 1,8 g (8,049 mmol) de 1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ona preparada en la
- 30 etapa 2 en THF anhidro (20 ml), lo que se añadió a la mezcla anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a lo que se añadieron 1 ml de acetona y 1 ml de Na₂CO₃ al 10 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 1,4 g del
- 35 compuesto diana, (R)-1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol, en forma de un sólido de color blanco (6,204 mmol, rendimiento: 77 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,81~7,88 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 5,31~5,41 (m, 1H), 2,15 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de (S)-2-(1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona

Se disolvieron 1,4 g (6,204 mmol) de (R)-1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etano-1-ol preparado en la etapa 3 en THF anhidro (30 ml), a lo que se añadieron 1,95 g (7,445 mmol) de trifetilfosfina (PPh₃) y 1,1 g (7,445 mmol) de ftalimida. La mezcla se enfrió a 0 °C, a lo que se añadieron 1,47 ml (7,445 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD),

- 5 seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 2 g del compuesto diana, (S)-2-(1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, en forma de un sólido de color blanco (5,637 mmol, rendimiento: 91 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,87~7,94 (m, 1H), 7,77~7,83 (m, 2H), 7,68~7,74 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 9,7, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (c, J = 7,1, 6,9 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

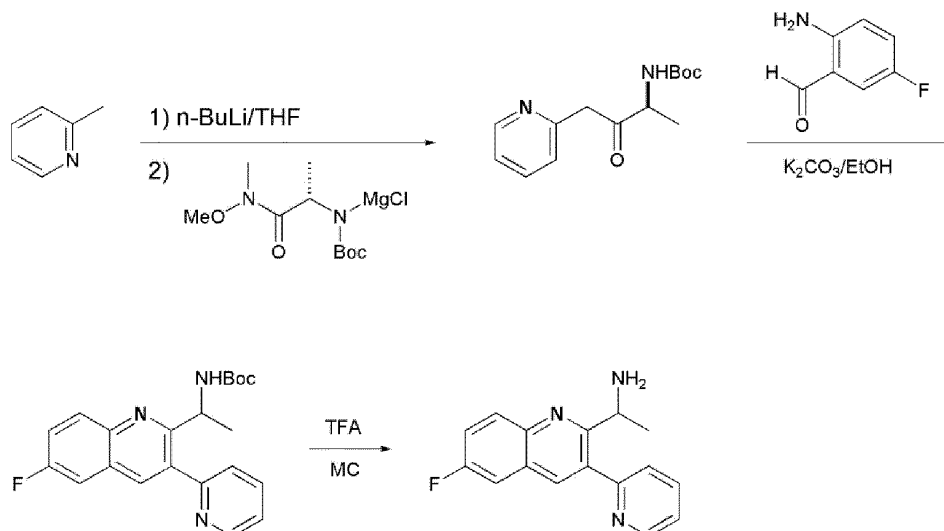
Etapas 5: Preparación de (S)-2-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona

- 15 Se disolvió 1 g (2,819 mmol) de (S)-2-(1-(2-cloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona preparada en la etapa 4 en 1,4-dioxano (5 ml), a lo que se añadieron 163 mg (0,141 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 1,25 g (3,383 mmol) de 2-(tributylestanil)-piridina, seguido de reflujo a 100 °C durante 3 días en una atmósfera de argón. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 500 mg del compuesto diana, (S)-2-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, en forma de un sólido de color blanco (1,258 mmol, rendimiento: 91 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90~7,97 (m, 1H), 7,60~7,76 (m, 7H), 7,28~7,42 (m, 2H), 6,31 (c, J = 7,4, 7,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapas 6: Preparación de (S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etano-1-amina

- Se disolvieron 500 mg (1,258 mmol) de (S)-2-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona preparada en la etapa 5 en etanol (20 ml), a lo que se añadieron 612 µl (12,58 mmol) de hidrato de hidrazina, seguido de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se añadió con acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 20/1 -> diclorometano/metanol, 10/1) para dar 312 mg del compuesto diana, (S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etano-1-amina, en forma de un líquido de color amarillo (1,167 mmol, rendimiento: 93 %).
- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,82~7,95 (m, 3H), 7,75 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 7,31~7,41 (m, 2H), 4,63 (c, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 2,01 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
- 35

Ejemplo Preparativo 18: Preparación de 1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina



40

Etapas 1: Preparación de (S)-(3-oxo-4-(piridin-2-il)butano-2-il)carbamato de *tert*-butilo

- Se disolvieron 5 g (21,526 mmol) de (S)-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato de *tert*-butilo en THF anhidro (40 ml), a lo que se añadieron 16,6 ml (21,526 mmol) de una solución de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio a -40 °C, seguido de agitación a -30 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C. Se disolvieron 2,6 g (27,984 mmol) de 2-picolina en THF anhidro (20 ml), a lo que se añadieron 11 ml (27,984 mmol) de n-BuLi 2,5 M a -40 °C, seguido de agitación a -20 °C durante 1 hora. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción anterior, seguido de agitación a -20 °C - -10 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se congeló a -
- 45

78 °C, a lo que se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 5 g del compuesto diana, (S)-(3-oxo-4-(piridin-2-il)butano-2-il)carbamato de *terc*-butilo, en forma de un líquido de color amarillo (18,916 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,16~7,24 (m, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,95-4,11 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron 254 mg (0,916 mmol) de (S)-(3-oxo-4-(piridin-2-il)butano-2-il)carbamato de *terc*-butilo preparado en la etapa 1, 134 mg (0,961 mmol) de 2-amino-5-fluorobenzaldehído y 398 mg (2,883 mmol) de carbonato potásico (K₂CO₃) en etanol (3 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 250 mg del compuesto diana, (1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, en forma de un sólido de color amarillo (0,680 mmol, rendimiento: 71 %).

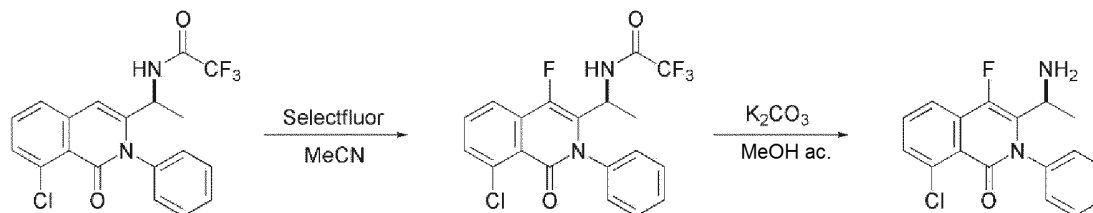
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 7,84 (td, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,35 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,37-5,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

Se disolvieron 250 mg (0,680 mmol) de (1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo preparado en la etapa 2 en diclorometano (3 ml), a lo que se añadió 1 ml de TFA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida y se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla de reacción se añadió con diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 120 mg del compuesto diana, 1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina, en forma de un aceite de color amarillo (0,449 mmol, rendimiento: 66 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,15 (m, 2H), 7,84 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 4,49 (s a, 1H), 2,11 (s a, 2H), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 19: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-4-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-N-(1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se mezclaron 1,97 g (5,0 mmol, 1 equivalente) de (S)-N-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida preparada en la etapa 6 del Ejemplo Preparativo 10, Selectfluor (1,5 equivalentes) y CH₃CN anhidro (30 ml), que se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron agua y acetato de etilo, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 1,61 g del compuesto diana, (S)-N-(1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida, en forma de un sólido de color blanco (3,9 mmol, rendimiento: 78 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,99 (d a, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

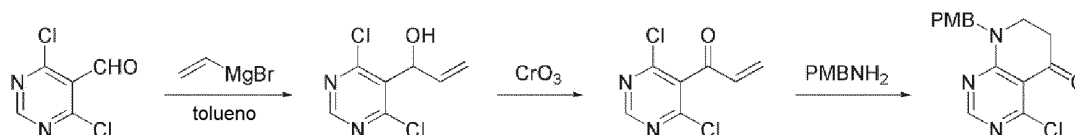
Etapa 2: Preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-4-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Se prepararon 1,20 g de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-4-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 1,65 g (4,0 mmol) de (S)-N-(1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida preparada en la etapa 1, de la misma manera que la descrita en la etapa 8 del Ejemplo Preparativo 10 (3,8 mmol, rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 1H),

7,32-7,35 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 1,85 (s a, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 20: Preparación de 4-cloro-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



5

Etapa 1: Preparación de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ol

10 Se disolvieron 200 mg (2,8 mmol) de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído en tolueno anhidro (15 ml), a lo que se añadieron 2,1 ml (1,2 equivalentes) de cloruro de vinilmagnesio (1,6 M en THF) a -20 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1) para dar 475 mg del compuesto diana, 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ol, en forma de un aceite de color amarillo (2,3 mmol, rendimiento: 82 %).
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,90 (s, -OH), 5,43-5,34 (m, 2H).

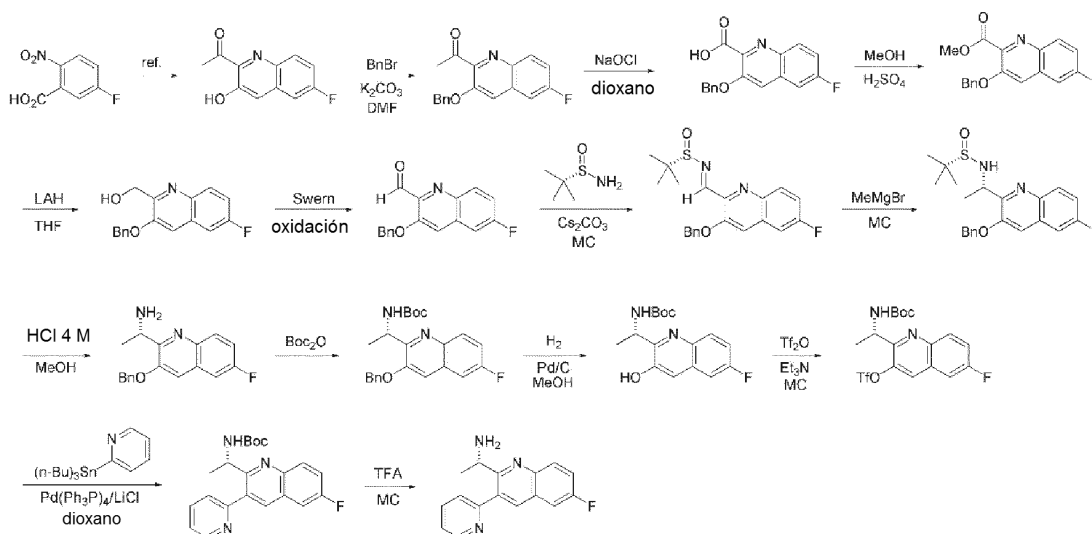
Etapa 2: Preparación de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ona

20 Se prepararon 323 mg de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ona en forma de un aceite incoloro usando 394 mg (1,9 mmol) de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ol preparado en la etapa 1 de la misma manera que la descrita en la etapa 3 del Ejemplo 1 (1,57 mmol, rendimiento: 83 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,31 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 17,9 Hz, 1H).

25 Etapa 3: Preparación de 4-cloro-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

30 Se disolvió 4-metoxibencilamina (1,1 equivalente) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml), que se añadió lentamente a la mezcla de reacción que comprendía 300 mg (1,48 mmol) de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propeno-2-en-1-ona preparada en la etapa 2, DIPEA (1,1 equivalente) y CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con HCl 1 N (5 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1) para dar 413 mg del compuesto diana, 4-cloro-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,36 mmol, rendimiento: 92 %).
35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,90
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,96 (m, 2H).

40 Ejemplo Preparativo 21: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina



Etapa 1: Preparación de 1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano-1-ona

- 5 Se disolvieron 20,52 g (100,0 mmol) de 1-(6-fluoro-3-hidroxiquinolin-2-il)etano-1-ona [referencia: WO 2010-151740], BnBr (1,1 equivalente) y K_2CO_3 (3 equivalente) en DMF anhidra (150 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de reacción se eliminó a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 29,53 g del compuesto diana, 1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano-1-ona, en forma de un aceite de color pardo pálido (100,0 mmol, rendimiento: 100 %).
 10 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00-8,10 (m, 1H), 7,28-7,57 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxílico

- Se disolvieron 28,06 g (95,0 mmol) de 1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano-1-ona preparada en la etapa 1 en dioxano/ H_2O (4/1, 300 ml), a lo que se añadió lentamente una solución acuosa de NaOCl (12 %, 5 equivalentes) a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de agitación durante 5 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó (pH = 4) con una solución saturada de HCl 2 N. La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 1/1 \rightarrow etilacetato) para dar 27,96 g del compuesto diana, ácido 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo pálido (94,1 mmol, rendimiento: 99 %).
 20
 25 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05-8,12 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28-7,60 (m, 7H), 5,37 (s, 2H).

Etapa 3: Preparación de 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxilato de metilo

- Se mezclaron 26,76 g (90,0 mmol) de ácido 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxílico preparado en la etapa 2, MeOH anhidro (200 ml), $CH(OMe)_3$ (50 ml) y H_2SO_4 conc. (2 ml), seguido de calentamiento a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución acuosa saturada fría de $NaHCO_3$, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 27,46 g del compuesto diana, 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxilato de metilo, en forma de un sólido de color amarillo pálido (88,2 mmol, rendimiento: 98 %).
 30
 35 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07-8,14 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28-7,49 (m, 7H), 5,28 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metanol

- 40 Se disolvieron 14,17 g (50,0 mmol) de 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carboxilato de metilo preparado en la etapa 3 en THF anhidro (200 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a lo que se añadió lentamente $LiAlH_4$ (1 equivalente) durante 10 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con éter dietílico (200 ml) y agua destilada (10 ml) lentamente para degradar $LiAlH_4$, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla se añadió con $MgSO_4$ anhidro, se secó, se filtró y se concentró. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 12,04 g del
 45

compuesto diana, (3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metanol, en forma de un sólido de color amarillo pálido (42,5 mmol, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,05 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 8H), 5,22 (s, 2H), 4,93 (d, J = 4,6Hz, 2H), 4,54 (t, J = 4,6 Hz, 1H, OH).

5

Etapa 5: Preparación de 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carbaldehído

Se prepararon 11,91 g de 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante oxidación de Swern usando 12,00 g (42,4 mmol) de (3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metanol preparado en la etapa 4 (42,3 mmol, rendimiento: 100 %).

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25-7,58 (m, 7H), 5,32 (s, 2H).

Etapa 6: Preparación de (S)-(E)-((3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disolvieron 5,63 g (20,00 mmol) de 3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-carbaldehído preparado en la etapa 5, (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,1 equivalente) y Cs₂CO₃ (1,2 equivalentes) en CH₂Cl₂ (30 ml) anhidro, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 7/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 7,30 g del compuesto diana, (S)-(E)-((3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, en forma de un sólido de color amarillo pálido (18,99 mmol, rendimiento: 95 %).

15

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (s, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,50 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

Etapa 7: Preparación de (S)-N-((S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disolvieron 3,85 g (10,00 mmol) de (S)-(E)-((3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 6 en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml), que se congeló a -78 °C. Se le añadió lentamente MeMgBr (solución 3 M en éter dietílico, 3 equivalentes) durante 10 minutos. 2 horas después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -20 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/2) para dar 3,00 g del compuesto, (S)-N-((S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,40 mmol, rendimiento: 74 %).

25

30

35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,01 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,5Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08-5,13 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,7Hz, 3H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 8: Preparación de (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano)-1-amina

Se disolvieron 2,81 g (7,02 mmol) de (S)-N-((S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 7 en MeOH anhidro (10 ml), a lo que se añadió HCl 4 M (solución de dioxano) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se añadió lentamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: MeOH/CH₂Cl₂, 1/20 -> MeOH/CH₂Cl₂, 1/10) para dar 2,00 g del compuesto diana, (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano)-1-amina, en forma de un sólido de color blanco pálido (6,75 mmol, rendimiento: 96 %).

40

45

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96-8,02 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 8H), 5,21 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 2,04 (s a, 2H), 1,47 (d, J = 6,6Hz, 3H).

50

Etapa 9: Preparación de (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron 1,90 g (6,41 mmol) de (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etano)-1-amina preparada en la etapa 8 en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml), a lo que se añadió Boc₂O (1,3 equivalente) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 2,52 g del compuesto diana, (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (6,36 mmol, rendimiento: 99 %).

55

60

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00-8,04 (m, 1H), 7,30-7,52 (m, 8H), 6,44 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 5,20-5,27 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 12H).

Etapa 10: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-hidroxiquinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron 1,98 g (4,99 mmol) de (S)-1-(3-(benciloxi)-6-fluoroquinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo preparado en la etapa 9 en MeOH (20 ml), a lo que se añadieron 200 mg de Pd al 10 %/C, seguido de hidrogenación a temperatura ambiente durante 1 hora en 1 atm de H₂. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite y se

65

concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 1,53 g del compuesto diana, (S)-(1-(6-fluoro-3-hidroxiquinolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (4,99 mmol, rendimiento: 100 %).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (s a, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,29-5,36 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 11: Preparación de trifluorometanosulfonato de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-fluoroquinolin-3-ilo

- 10 Se disolvieron 1,50 g (4,90 mmol) de (S)-(1-(6-fluoro-3-hidroxiquinolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 10 y Et₃N anhidro (3 equivalentes) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml), a lo que se añadió lentamente Tf₂O (1,2 equivalentes) a 0 °C durante 5 minutos, seguido de agitación durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se añadió con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida.
- 15 El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 2,15 g del compuesto diana, trifluorometanosulfonato de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-fluoroquinolin-3-ilo, en forma de un aceite incoloro (4,90 mmol, rendimiento: 100 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,17 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,98 (s a, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,7Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 12: Preparación de (S)-(1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

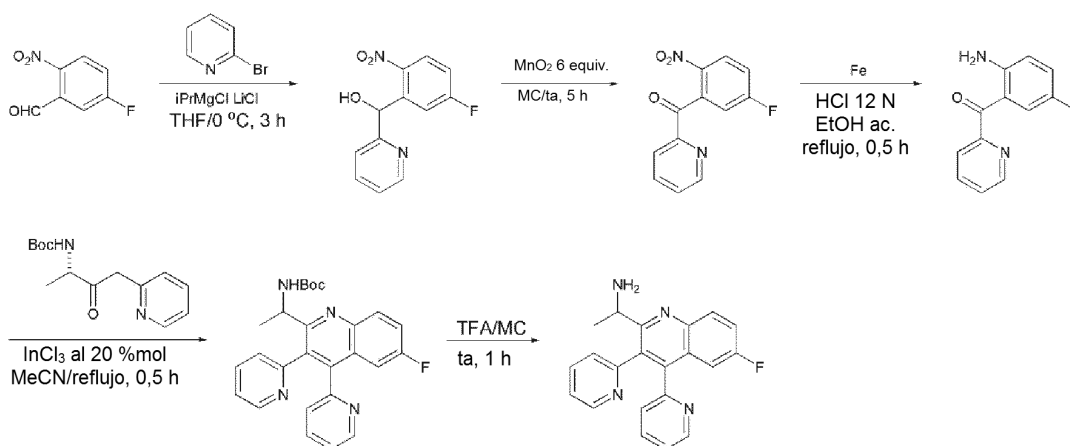
- 25 Se mezclaron 438 mg (1,00 mmol) de trifluorometanosulfonato de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-fluoroquinolin-3-ilo preparado en la etapa 11, 2-(tributilestanil)piridina (2,0 equivalente), LiCl (3 equivalente), Pd(Ph₃P)₄ (0,1 equivalente) y dioxano anhidro (13 ml), que se calentó a 100 °C durante 24 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con un lecho de celite. El filtrado se añadió con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar
- 30 286 mg del compuesto diana, (S)-(1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,78 mmol, rendimiento: 78 %).
- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 7,84 (td, J = 7,9, 1,9Hz, 1H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,35 (t, J = 4,5Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,37-5,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,3Hz, 3H).

35 Etapa 13: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

Se preparó (S)-1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina usando (S)-(1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 12 de la misma manera que la descrita en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 18.

40

Ejemplo Preparativo 22: Preparación de 1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina



45 Etapa 1: Preparación de (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol

Se disolvieron 1,90 g (12,0 mmol) de 2-bromopiridina en THF anhidro (20 ml), que se enfrió a 0 °C. Se le añadió lentamente una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 1,2 equivalentes) durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. Se disolvieron 1,69 g (10,0 mmol) de 3-fluoro-6-nitrobenzaldehído en THF anhidro (10 ml), que se añadió lentamente a la mezcla anterior durante 10 minutos,

50

seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Se le añadió una solución saturada de NH_4Cl (20 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 1,61 g del compuesto diana (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,5 mmol, rendimiento: 65 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56-8,60 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (s a, 1H).

10 Etapa 2: Preparación de (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanona

Se disolvieron 1,50 g de (6,04 mmol) de (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol preparado en la etapa 1 en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml), a lo que se añadió MnO_2 (6 equivalentes), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 1,48 g del compuesto diana (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color pardo pálido (6,01 mmol, rendimiento: 100 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,52 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H).

20 Etapa 3: Preparación de (2-amino-5-fluorofenil)(piridin-2-il)metanona

Se disolvieron 1,40 g (5,69 mmol) de (5-fluoro-2-nitrofenil)(piridin-2-il)metanona y Fe (5 equivalentes) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1, 30 ml), a lo que se añadieron 2-3 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 1,23 g del compuesto diana (2-amino-5-fluorofenil)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,69 mmol, rendimiento: 100 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,13 (s a, 2H).

35 Etapa 4: Preparación de (1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron 1,08 g (5,0 mmol) de (2-amino-5-fluorofenil)(piridin-2-il)metanona preparada en la etapa 3, (S)-3-oxo-4-(piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equivalente) y InCl_3 (0,2 equivalente) a CH_3CN anhidro (10 ml), que se calentó a 80 °C durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 2,22 g del compuesto diana, (1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (4,99 mmol, rendimiento: 100 %).

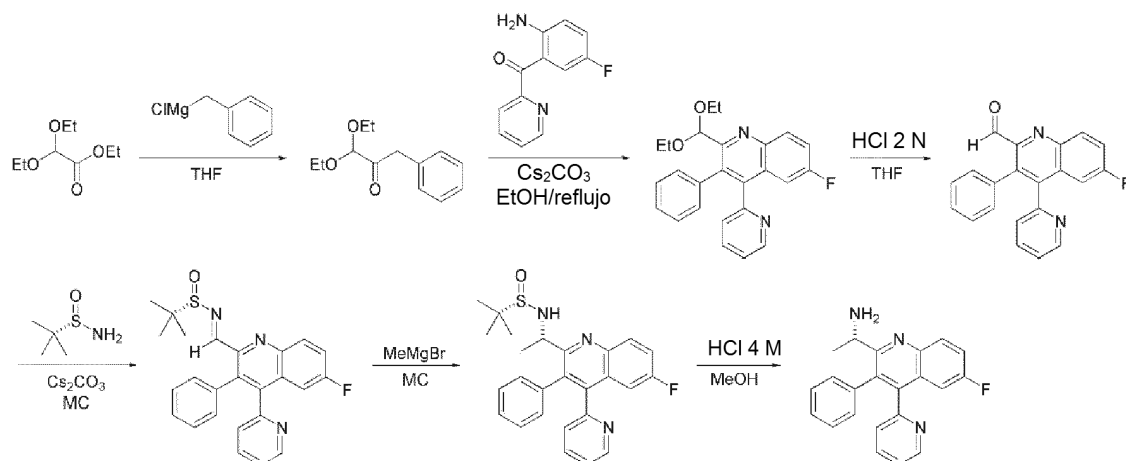
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,67 (m, 2H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,05 (t a, J = 6,8 Hz, 2H), 6,35 (s a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 1,44 (s, 9H).

45 Etapa 5: Preparación de 1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

Se disolvieron 133 mg (0,3 mmol) de (1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo preparado en la etapa 4 en CH_2Cl_2 (10 ml), a lo que se añadió TFA (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (25 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: Me-OH/ CH_2Cl_2 , 1/20 -> MeOH/ CH_2Cl_2 , 1/10) para dar 117 mg del compuesto diana, 1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina, en forma de un sólido de color blanco (0,3 mmol, rendimiento: 100 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (dd, J = 12,0, 4,1 Hz, 2H), 8,11 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 2,54 (s a, 2H), 1,51 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

60 Ejemplo Preparativo 23: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina



Etapa 1: Preparación de 1,1-dietoxi-3-fenilpropano-2-ona

- 5 Se disolvieron 5,29 g (30,0 mmol) de dietoxiacetato de etilo en THF anhidro (50 ml), que se congeló a -78°C . Se le añadió lentamente PhMgCl (solución 2 M en THF, 1,5 equivalentes) durante 5 minutos, seguido de agitación durante 12 horas. Mientras se enfriaba la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo, se le añadió lentamente una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 20/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar 6,21 g del compuesto diana, 1,1-dietoxi-3-fenilpropano-2-ona, en forma de un aceite incoloro (27,9 mmol, rendimiento: 93 %).
- 10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,18-7,35 (m, 5H), 4,63 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación de 2-(diétoximetil)-6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolina

- 20 Se añadieron 3,33 g (15,0 mmol) de 1,1-dietoxi-3-fenilpropano-2-ona preparada en la etapa 1, 1,62 g (7,49 mmol) de (2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il)metanona y Cs_2CO_3 (30,0 mmol) a EtOH (40 ml), seguido de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 3,02 g del compuesto diana, 2-(diétoximetil)-6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolina, en forma de un sólido de color blanco (7,50 mmol, rendimiento: 100 %).
- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64-8,67 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 6H), 7,03-7,08 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,55-3,80 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 6H).

Etapa 3: Preparación de 6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-carbaldehído

- 30 Se disolvieron 2,01 g (4,99 mmol) de 2-(diétoximetil)-6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolina preparada en la etapa 2 en THF (20 ml), a lo que se añadió una solución acuosa 2 N de HCl (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 1,64 g del compuesto diana, 6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-carbaldehído, en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,99 mmol, rendimiento: 100 %).
- 35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,14 (s, 1H), 8,69-8,72 (m, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,11-7,27 (m, 7H), 6,96-7,00 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (S,E)-N-((6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida

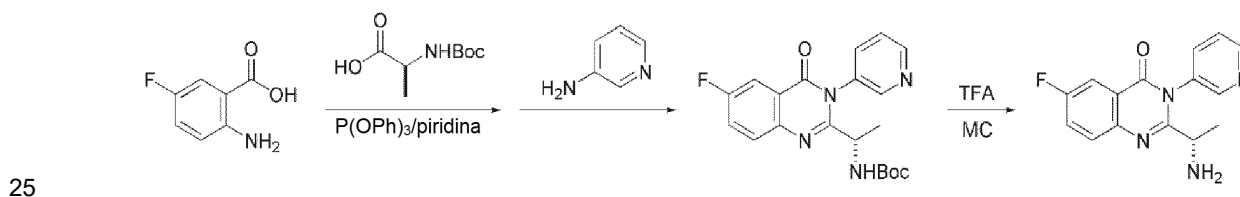
- 45 Se hicieron reaccionar 328 mg (1,0 mmol) de 6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-carbaldehído preparado en la etapa 3 de la misma manera que la descrita en la etapa 6 del Ejemplo Preparativo 21. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1 \rightarrow hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 418 mg del compuesto diana, (S,E)-N-((6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,97 mmol, rendimiento: 97 %).
- 50 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70-8,72 (m, 2H), 8,38-8,40 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 6,95-7,28 (m, 8H), 1,18 (s, 9H).

Etapa 5: Preparación de (S)-N-((S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 5 Se hicieron reaccionar 388 mg (0,90 mmol) de (S,E)-N-((6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 4 de la misma manera que la descrita en la etapa 7 del Ejemplo Preparativo 21. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo, 4/1 -> CH₂Cl₂/acetato de etilo, 1/1) para dar 306 mg del compuesto diana, (S)-N-((S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, en forma de un sólido de color blanco pálido (0,68 mmol, rendimiento: 76 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62-8,67 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 4H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 5,61-5,92 (m, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Etapa 6: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

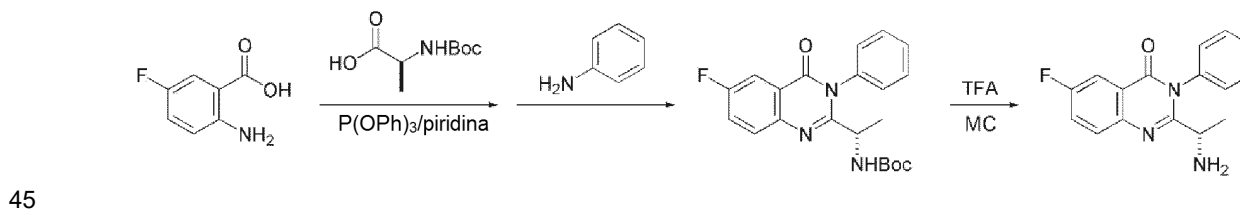
- 15 Se hicieron reaccionar 224 mg (0,5 mmol) de (S)-N-((S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida preparada en la etapa 5 de la misma manera que la descrita en la etapa 8 del Ejemplo Preparativo 21. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: MeOH/CH₂Cl₂, 1/20 -> MeOH/CH₂Cl₂, 1/10) para dar 163 mg del compuesto diana, (S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina, en forma de un aceite de color amarillo (0,47 mmol, rendimiento: 95 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62-8,67 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 2H), 6,91-7,32 (m, 8H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,50 (s a, 2H), 1,23-1,30 (m, 3H).

Ejemplo Preparativo 24: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

- 30 Se preparó (S)-1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo usando ácido 2-amino-5-fluorobenzoico y 3-aminopiridina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1.
- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 7,92-7,72 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 5,46 (d, J = 8,3Hz, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 1,41 (m, 9H), 1,28 (t, J = 6,8Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

- 35 Se preparó (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1.
- 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, J = 4,0Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7Hz, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,32 (dd, J = 21, 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 25: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

- 50 El compuesto diana se preparó usando ácido 2-amino-5-fluorobenzoico y anilina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1.
- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,8Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,7Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,3Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,3Hz, 3H).

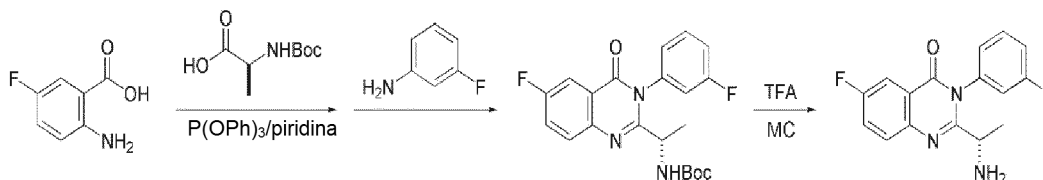
Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 5,0Hz, 1H), 7,57-7,29 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4Hz, 3H).

5

Ejemplo Preparativo 26: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona



10 Etapla 1: Preparación de (S)-1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto diana se preparó usando ácido 2-amino-5-fluorobenzoico y 3-fluoroanilina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1.

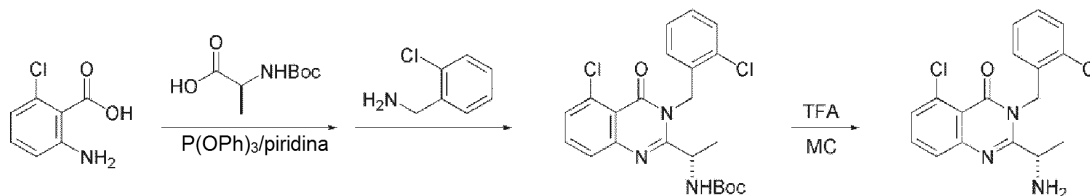
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,28-7,03 (m, 3H), 5,55-5,50 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, J = 4,4 Hz, 3H).

Etapla 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona

20 El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

25 Ejemplo Preparativo 27: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona



Etapla 1: Preparación de (S)-1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

30 El compuesto diana se preparó usando ácido 2-amino-6-clorobenzoico y 2-clorobencilamina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1.

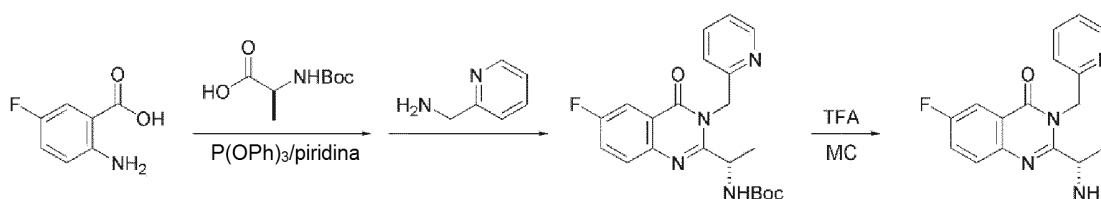
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,67 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,3Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,39-5,44 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,6Hz, 3H).

35 Etapla 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(2-clorobencil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,65 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 2H), 7,13-7,26 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 5,75 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 17,1Hz, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Ejemplo Preparativo 28: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4(3H)-ona



45

Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

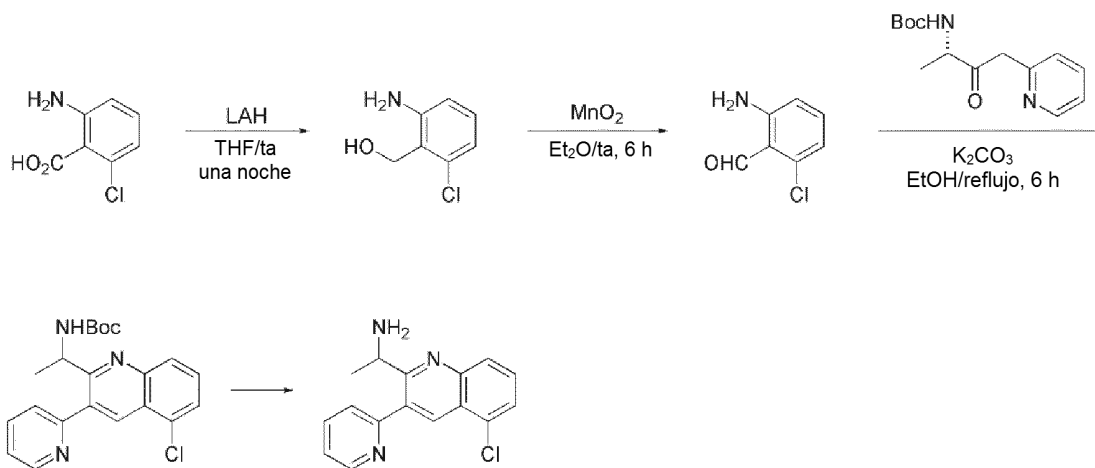
El compuesto diana se preparó usando ácido 2-amino-6-fluorobenzoico y piridin-2-ilmetanoamina de acuerdo con la

- 5 misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo Preparativo 1.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,46 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,22-5,13 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1.

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,72
 15 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

Ejemplo Preparativo 29: Preparación de 1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

20

Etapa 1: Preparación de (2-amino-6-clorofenil)metanol

Se disolvieron 3,43 g (20,0 mmol) de ácido 2-amino-6-clorobenzoico en THF anhidro 30 ml), a lo que se añadió lentamente LiAlH₄ (1,5 equivalente) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de agitación durante 12

- 25 horas. Se le añadieron éter dietílico (40 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo, 5/1 -> CH₂Cl₂/acetato de etilo, 2/1) para dar 2,36 g del compuesto diana (2-amino-6-clorofenil)metanol en forma de un sólido de color amarillo pálido (15,0 mmol, rendimiento: 75 %).
 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,9Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 (s a, 2H), 1,66 (s a, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-amino-6-clorobenzaldehído

Se mezclaron juntos 2,30 g (14,6 mmol) de (2-amino-6-clorofenil)metanol preparado en la etapa 1, MnO₂ (10 equivalentes) y éter dietílico (50 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/CH₂Cl₂, 5/1 -> CH₂Cl₂) para dar 2,27 g del compuesto diana, 2-amino-6-clorobenzaldehído, en forma de un sólido de color amarillo (14,6 mmol, rendimiento: 10 %).

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,2Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,7Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4Hz, 1H),
 40 6,48 (s a, 2H).

Etapa 3: Preparación de (1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron juntos 793 mg (3,0 mmol) de 2-amino-6-clorobenzaldehído (1,2 equivalentes) preparado en la etapa 2, (S)-(3-oxo-4-(piridin-2-il)butano-2-il)carbamato de *terc*-butilo, K₂CO₃ (3 equivalentes) y etanol (15 ml), que se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 8/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 1,16 g del compuesto diana, (1-(5-

45

cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (3,0 mmol, rendimiento: 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d a, J = 4,1Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 6,33 (d a, J = 6,6Hz, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,5Hz, 3H).

5

Etapa 4: Preparación de 1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina

Se prepararon 739 mg de 1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina usando 1,0 g (2,60 mmol) de 1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo preparado en la etapa 3 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo Preparativo 1 (2,60 mmol, rendimiento: 100 %).

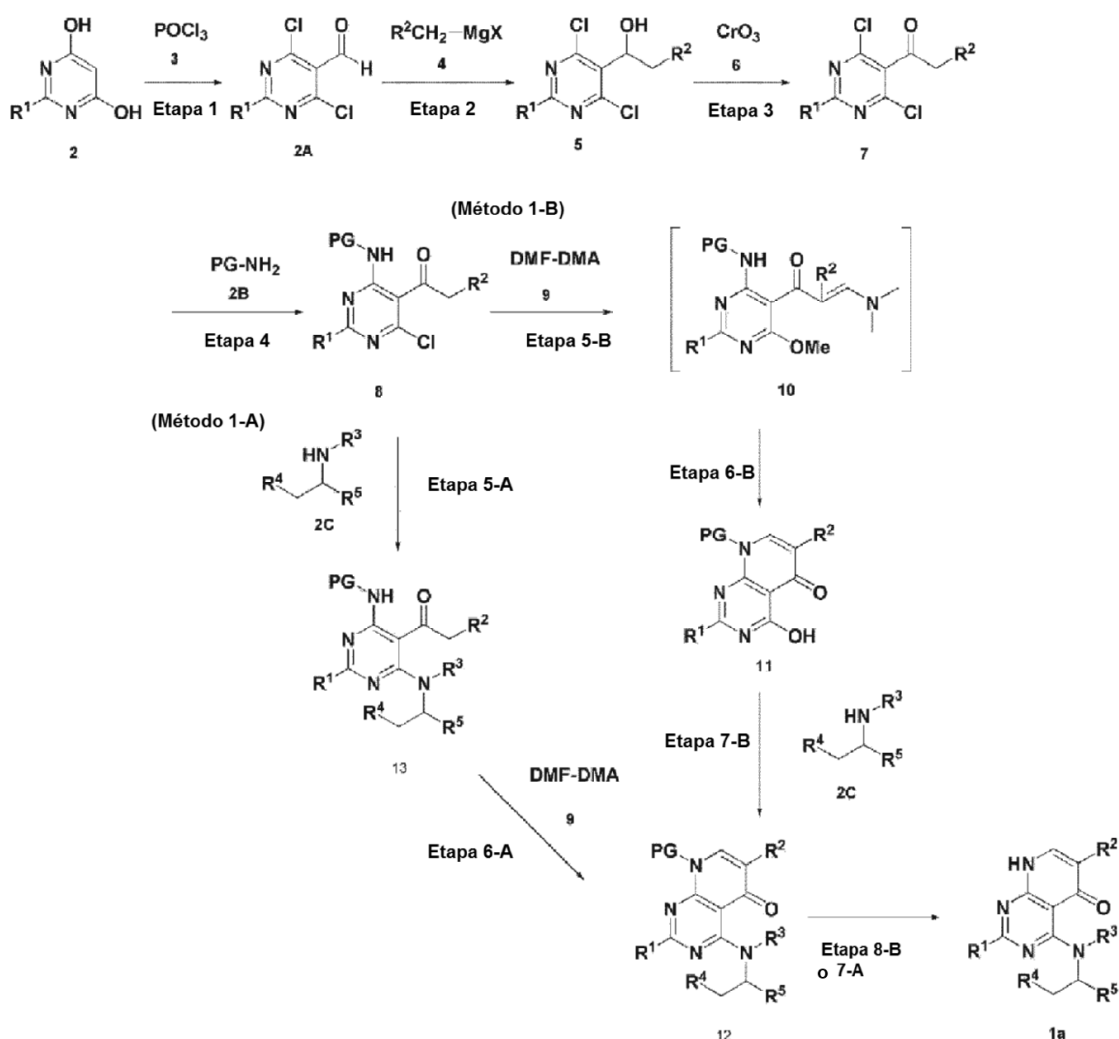
10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,88 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 5,18-5,24 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

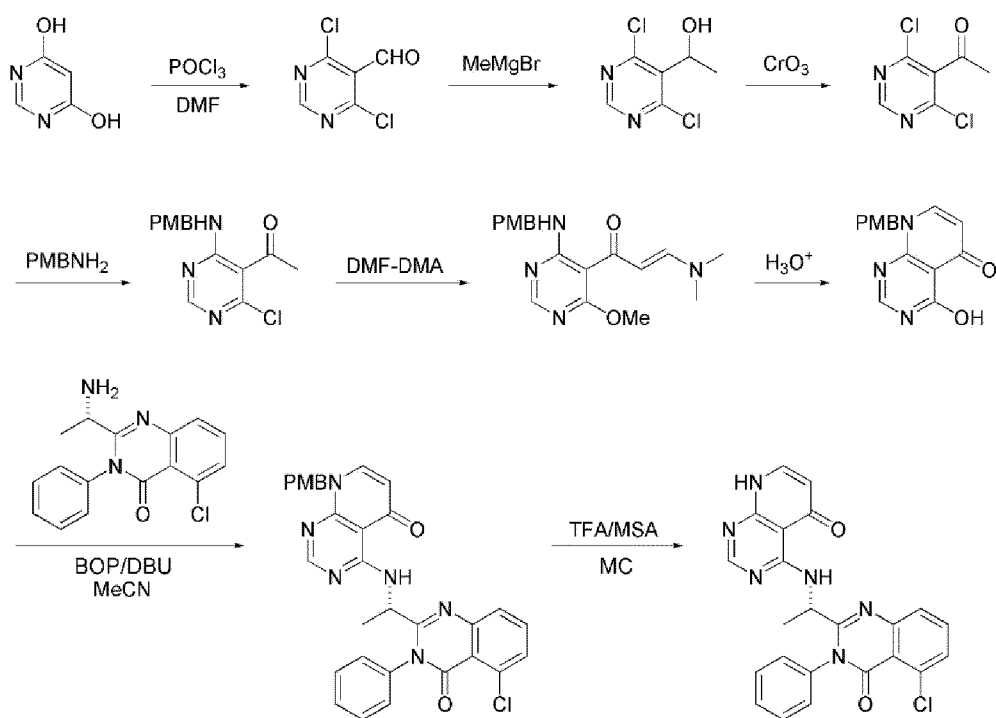
Los siguientes ejemplos 1 ~ 33 se realizaron por el método representado mediante la fórmula de reacción 1A.

15

[Fórmula de Reacción 1A]



20 Ejemplo 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapa 1: Preparación de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído

- 5 Se enfriaron 30 ml de cloruro de fosforilo (POCl_3) a 0°C , a lo que se añadieron lentamente 9,6 ml de dimetilformamida anhidra (DMF). 1 hora después, se le añadieron 7,85 g (70,0 mmol) de 4,6-dihidroxipirimidina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano/éter dietílico (5/1, v/v) para dar 10,5 g de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco (5,95 mmol, rendimiento: 85 %).
 10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

15 Etapa 2: preparación de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ol

- Se disolvieron 1,2 g (6,8 mmol) de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído en THF (25 ml), a lo que se añadieron 8,14 ml (8,14 mmol, 1,2 equivalente) de bromuro de metilmagnesio (18 % en THF) a 0°C . Se le añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 1,1 g del compuesto diana, 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ol, en forma de un sólido de color blanco (5,7 mmol, rendimiento: 80 %).
 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 2,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

25 Etapa 3: Preparación de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ona

- Se disolvieron 980 mg (5,08 mmol) de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ol preparado en la etapa 2 en 30 ml de acetona, a lo que se le añadió lentamente 1,0 g (10,2 mmol, 2,0 equiv.) de trióxido de cromo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron 2 ml de alcohol isopropílico, seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: hexano/acetato de etilo, 6/1) para dar 823 mg del compuesto diana, 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ona, en forma de un sólido de color blanco (4,3 mmol, rendimiento: 85 %).
 30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona

- Se disolvieron 3,82 g (20,0 mmol) de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etano-1-ona en 30 ml de diclorometano, que se enfrió a 0°C , a lo que se añadieron gota a gota 3,88 g (30,0 mmol) de diisopropiletilamina y 3,29 g (24,0 mmol) de p-metoxibencilamina (PMBNH₂). 1 hora después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido

de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 5,54 g del compuesto diana, 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona, en forma de un sólido de color blanco (19,0 mmol, rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s a, 1H, NH), 8,38 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Etapas 5 y 6: Preparación de 4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se disolvieron 5,83 g (20,0 mmol) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 4 y 3,57 g (30,0 mmol) de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) en 30 ml de tolueno anhidro, que se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente y DMF-DMA se eliminaron a presión reducida. El compuesto intermedio obtenido se añadió con 100 ml de ácido acético y 20 ml de agua, seguido de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto de color amarillo obtenido se lavó con agua/isopropanol (IPA) (1/1) para dar 4,53 g del compuesto diana, 4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (16,0 mmol, rendimiento: 80 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s a, 1H, NH), 7,76 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Etapas 7: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se disolvieron 50 mg (0,176 mmol) de 4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 5 y la etapa 6 en 2 ml de acetonitrilo anhidro, a lo que se añadieron 101 mg (0,229 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y 39 µl (0,264 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), seguido de agitación durante 30 minutos. Se le añadieron 58 mg (0,194 mmol) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 6/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 72 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo (0,127 mmol, rendimiento: 50 %).

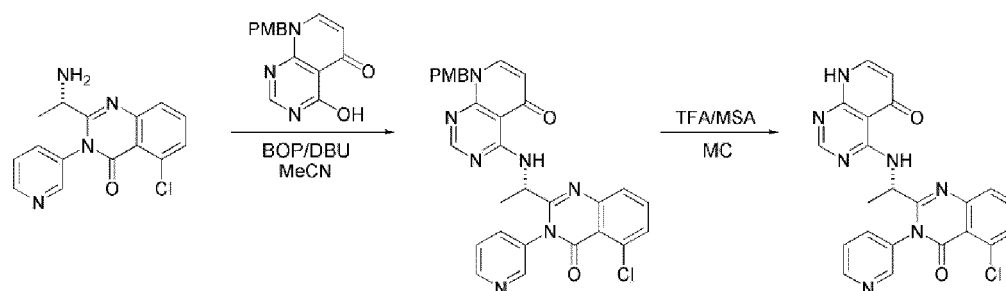
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,01 (c, J = 6,9 Hz, 6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapas 8: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se disolvieron 72 mg (0,127 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 7 en 1 ml de diclorometano, a lo que se añadieron que 1 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y 0,5 ml de ácido metanosulfónico, seguido de agitación a 70 °C durante 10 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de neutralización. Se le añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 30/1) para dar 51 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,115 mmol, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

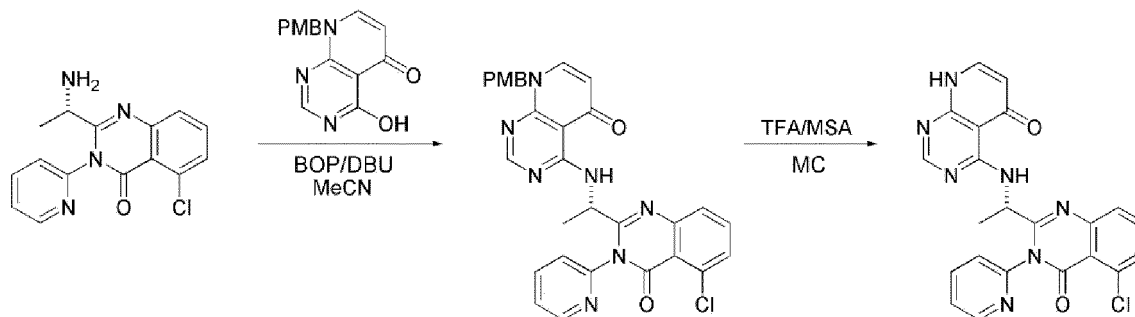
- 5 Se prepararon 30 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 58 mg (0,194 mmol) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,053 mmol, rendimiento: 30 %).
- 10 EM [m/z;(M+1)⁺]: 567.

Etapas 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

- 15 Se prepararon 14 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 30 mg (0,053 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,031 mmol, rendimiento: 59 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,78 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,44-7,77 (m, 6H), 6,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,93-4,50 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

25



Etapas 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

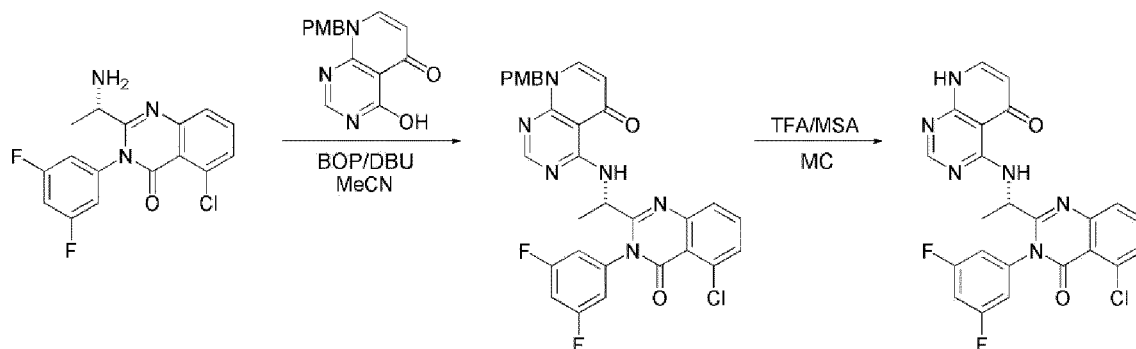
- 30 Se prepararon 50 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 58 mg (0,194 mmol) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,112 mmol, rendimiento: 64 %).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,20-5,03 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapas 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

- 40 Se prepararon 14 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 50 mg (0,112 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,031 mmol, rendimiento: 28 %).
- 45

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,20 (s a, 1H), 10,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,55 (m, 4H), 6,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,92-5,03 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

5 Ejemplo 4: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



10 Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 50 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 65 mg (0,194 mmol) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,083 mmol, rendimiento: 47 %).

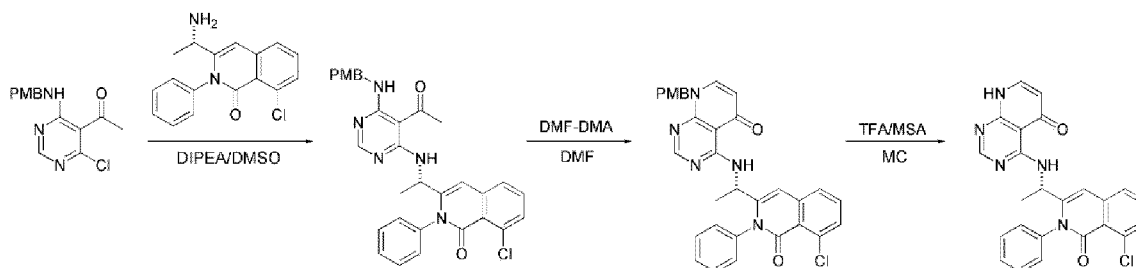
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,02-7,00 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 5,09-5,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

20 Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 35 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 50 mg (0,083 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,073 mmol, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s a, 1H), 10,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58-7,71 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 6,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (c, J = 5,5 Hz, 6,8 Hz, 1H), 1,56 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

35 Ejemplo 5: Preparación de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



40 Etapa 1: Preparación de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron 292 mg (1,0 mmol, 1 equivalente) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 1 y (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (1,1 equivalente) en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro (DMSO), a lo que se añadió diisopropiletamina (DIPEA) (3 equivalente), seguido de agitación a 80 °C durante 10 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1)

para dar 482 mg del compuesto diana, (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (0,87 mmol, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,20-7,55 (m, 10H), 6,87 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (t a, 1H), 4,84-4,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,8Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

10 Se disolvieron 200 mg (0,361 mmol) de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 1 en 3 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), a lo que se añadieron 0,24 ml (1,805 mmol) de N,N-dimetilformamida dimetil acetal, seguido de agitación a 130 °C durante 15 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/acetato de etilo, 10/1 -> diclorometano/acetato de etilo, 1/1) para dar 90 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (0,160 mmol, rendimiento: 44 %).

15

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,29-7,47 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,93 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

20

Etapa 3: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

25

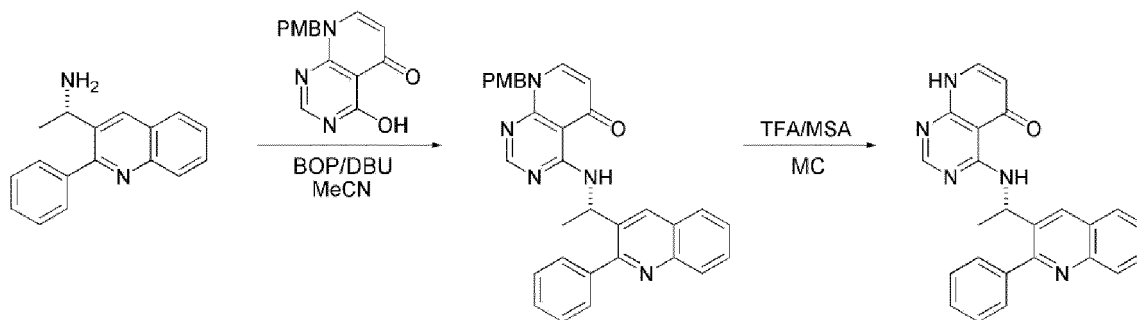
Se prepararon 67 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 90 mg (0,160 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,151 mmol, rendimiento: 95 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 10,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,6 Hz, 3H).

35

Ejemplo 6: Preparación de (S)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-8-(4-metoxibencil)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

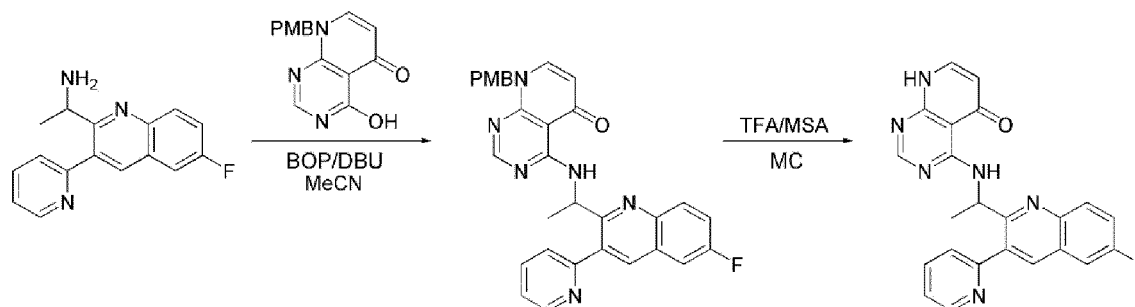
40 Se prepararon 30 mg de (S)-8-(4-metoxibencil)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 29 mg (0,117 mmol) de (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etano-1-amina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,058 mmol, rendimiento: 55 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,94 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,42-8,56 (m, 1H), 8,28 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 7,38-8,17 (m, 9H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,64-5,75 (m, 1H), 5,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

50 Se prepararon 20 mg de (S)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 30 mg (0,058 mmol) de (S)-8-(4-metoxibencil)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,051 mmol, rendimiento: 87 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,64-7,84 (m, 4H), 7,41-7,55 (m, 5H), 6,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,71 (c, J = 5,3 Hz, 6,6 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5

Etapa 1: Preparación de 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)piridin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

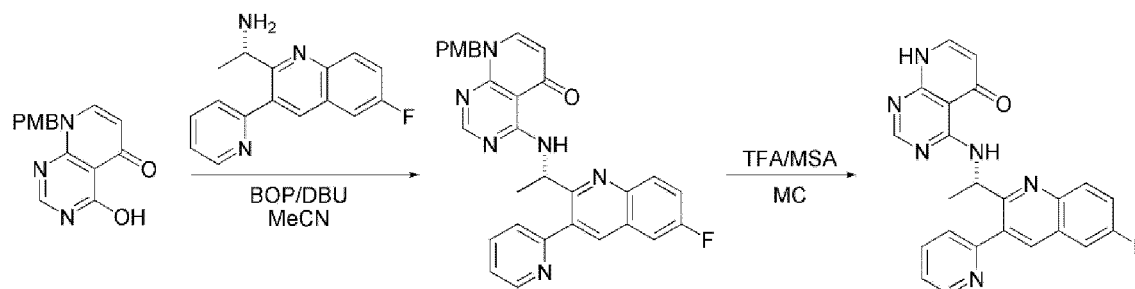
10 Se prepararon 30 mg de 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 52 mg (0,194 mmol) de 1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,031 mmol, rendimiento: 59 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,27-8,36 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40-7,62 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,03-6,14 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

20 Se prepararon 22 mg de 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 30 mg (0,056 mmol) de 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,053 mmol, rendimiento: 95 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

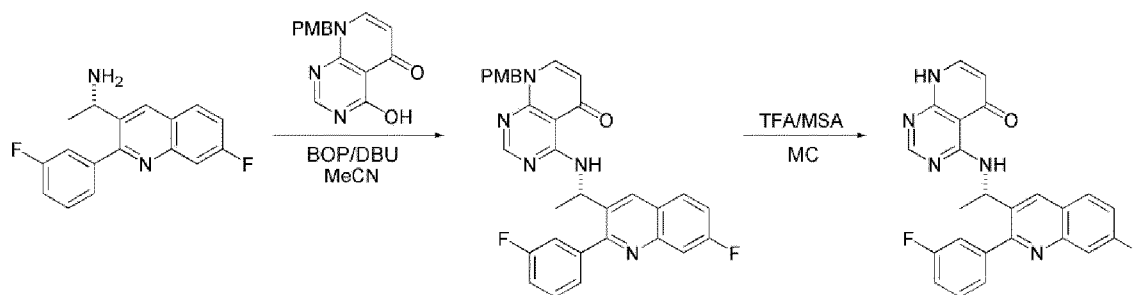
Ejemplo 7-1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30

El compuesto diana, (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, se preparó usando *terc*-butil (S)-1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina preparada en el Ejemplo Preparativo 21 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 y la etapa 8 del Ejemplo 1.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Preparación de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5 Se prepararon 40 mg de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 55 mg (0,194 mmol) de (S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etano-1-amina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,073 mmol, rendimiento: 40 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71-7,84 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08-7,17 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,61-5,73 (m, 1H), 5,34 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

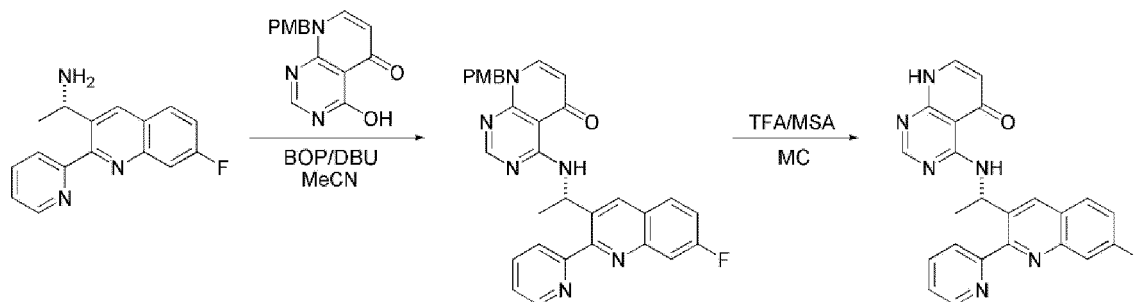
Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

15 Se prepararon 25 mg de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 40 mg (0,073 mmol) de (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,058 mmol, rendimiento: 80 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,25 (s a, 1H), 10,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,71-7,84 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,61-5,72 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 9: Preparación de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

25



Etapa 1: Preparación de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30 Se prepararon 245 mg de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 212 mg (0,793 mmol) de (S)-1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etano-1-amina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,460 mmol, rendimiento: 58 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72~7,88 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27~7,37 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 7,2 Hz, 6,4 Hz, 1H), 5,31 (c, J = 14,8 Hz, 5,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

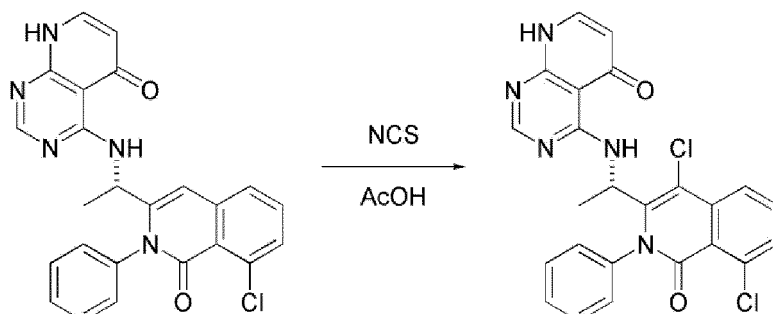
Etapa 2: Preparación de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40 Se prepararon 187 mg de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 245 mg (0,460 mmol) de (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,453 mmol, rendimiento: 99 %).

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,26 (s a, 1H), 10,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (s,

1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86~7,93 (m, 1H), 7,83~7,87 (m, 1H), 7,77~7,81 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33~7,42 (m, 2H), 6,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,12 (c, J = 7,0 Hz, 7,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

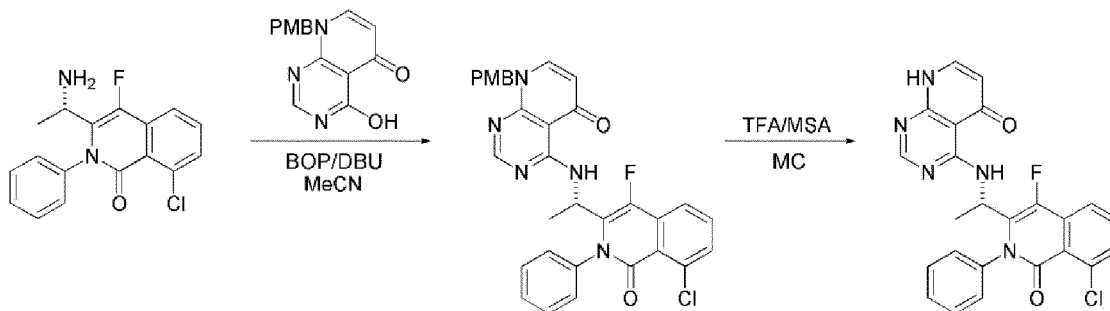
Ejemplo 10: Preparación de (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Se disolvieron 50 mg (0,113 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en el Ejemplo 5 en 2 ml de ácido acético, a lo que se añadieron 17 mg (0,124 mmol) de N-clorosuccinimida (NCS), seguido de agitación a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de neutralización. Se le añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 30/1 -> diclorometano/metanol, 10/1) para dar 25 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,052 mmol, rendimiento: 46 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,62 (m, 6H), 7,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 67,2 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 5 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 25 mg (0,079 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-4-fluoro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,009 mmol, rendimiento: 11 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,7,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,43-7,62 (m, 7H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 12,6 Hz, J = 9,1 Hz, 2H), 4,95 (c, J = 5,2 Hz, 6,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

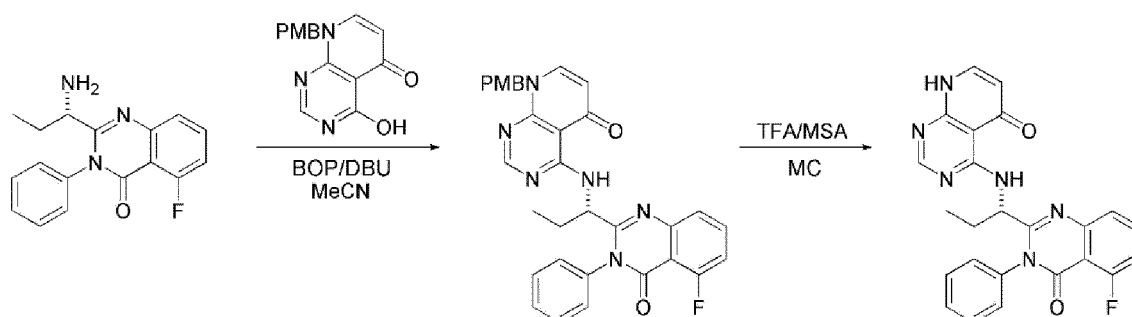
Etapas 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 2 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 5 mg (0,009 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,004 mmol, rendimiento: 50 %).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,46-7,66 (m, 7H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,96 (c, $J = 4,9$ Hz, 6,2 Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5



Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

10

Se prepararon 60 mg de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 58 mg (0,194 mmol) de (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,107 mmol, rendimiento: 60 %).

15

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43-7,73 (m, 8H), 7,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,23-6,37 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,96-5,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,75-1,99 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

20

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

25

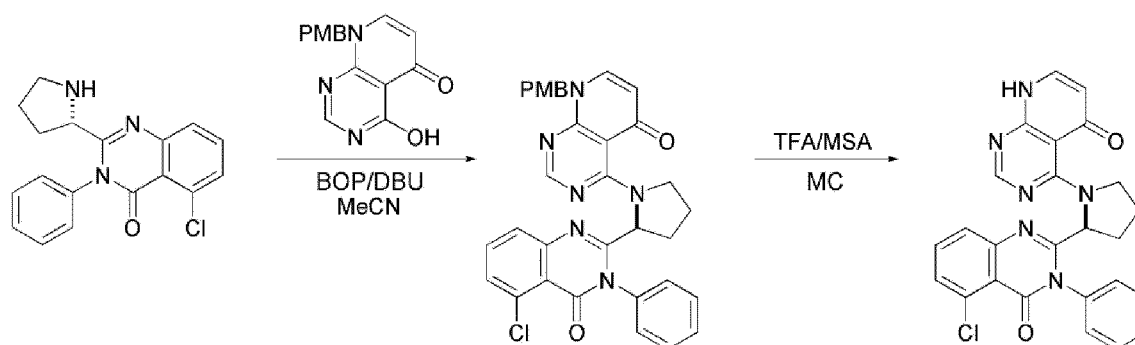
Se prepararon 33 mg de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color pardo pálido usando 60 mg (0,107 mmol) de (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,075 mmol, rendimiento: 88 %).

30

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,88 (s, 1H), 10,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41-7,70 (m, 7H), 7,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,99-5,09 (m, 1H), 1,78-2,00 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

35

Ejemplo 13: Preparación de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



35

Etapa 1: Preparación de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40

Se prepararon 60 mg de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 63 mg (0,194 mmol) de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,102 mmol, rendimiento: 58 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 8H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H),

4,74-4,83 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H).

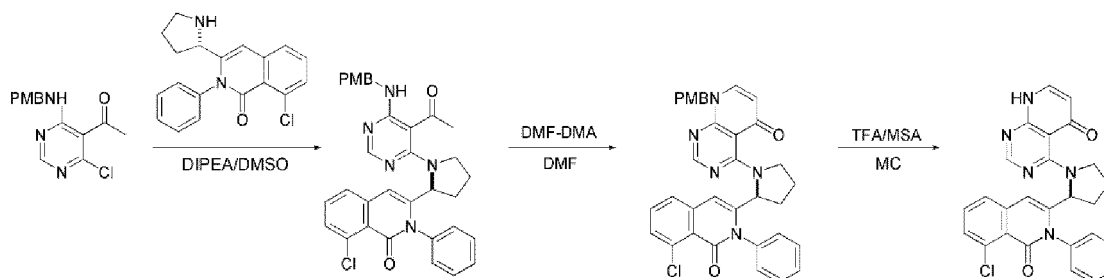
Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5 Se prepararon 36 mg de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 60 mg (0,102 mmol) de (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,076 mmol, rendimiento: 75 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49-7,65 (m, 5H), 7,41-7,47 (m, 3H), 6,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 14: Preparación de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

15



Etapa 1: Preparación de (S)-3-(1-(5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2-il)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

20

Se prepararon 180 mg de (S)-3-(1-(5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2-il)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 100 mg (0,343 mmol) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 1 y 122 mg (0,377 mmol) de (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 5 (0,310 mmol, rendimiento: 91 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38-7,63 (m, 5H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,25 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,87-2,01 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

30

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

35 Se prepararon 70 mg de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 180 mg (0,310 mmol) de (S)-3-(1-(5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2-il)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 5 (0,119 mmol, rendimiento: 38 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,71 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,43-7,65 (m, 6H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,71 (s a, 1H), 6,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 4,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 1,82-2,12 (m, 4H).

Etapa 3: Preparación de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

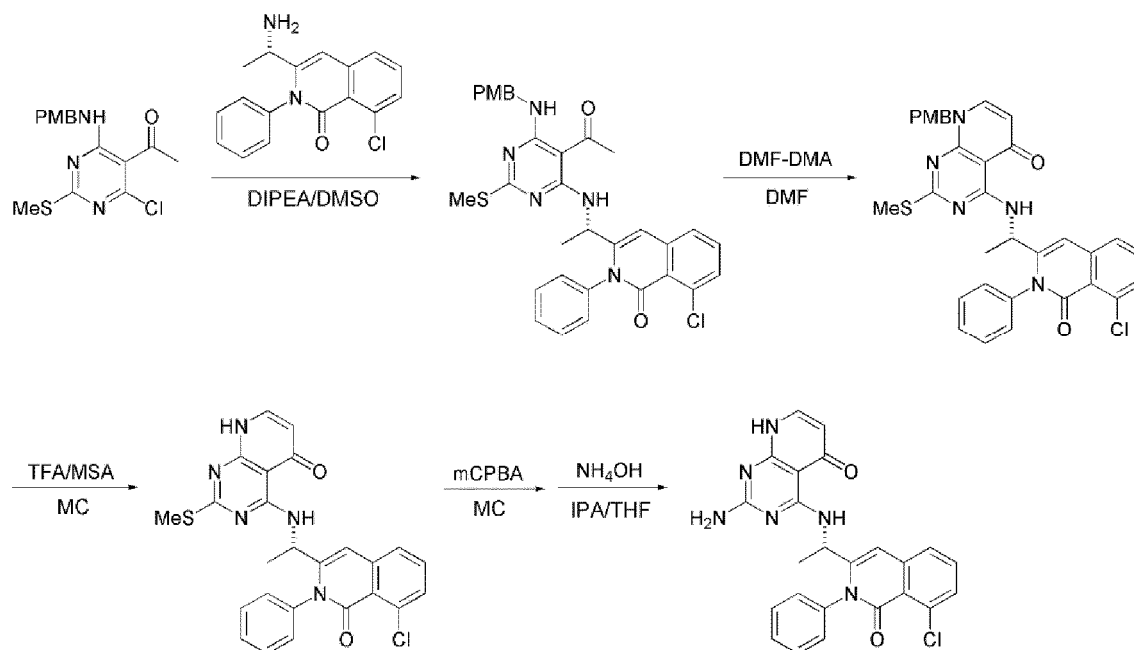
45

Se prepararon 48 mg de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 70 mg (0,119 mmol) de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,102 mmol, rendimiento: 86 %).

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,17 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,43-7,73 (m, 5H), 7,29-7,42 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34-4,49 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 1H), 1,82-2,15 (m, 3H), 1,74 (s a, 1H).

Ejemplo 15: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

55



Etapa 1: Preparación de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

5 Se prepararon 1,5 g de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 920 mg (2,723 mmol) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)etano-1-ona y 895 mg (2,996 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 5

10 (2,199 mmol, rendimiento: 92 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,38-7,55 (m, 6H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

20 Se prepararon 90 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 700 mg (1,166 mmol) de (S)-3-(1-((5-acetil-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 5 (0,160 mmol, rendimiento: 44 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,29-7,47 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,93 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30 Se prepararon 195 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 249 mg (0,408 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,398 mmol, rendimiento: 98 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58-7,72 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

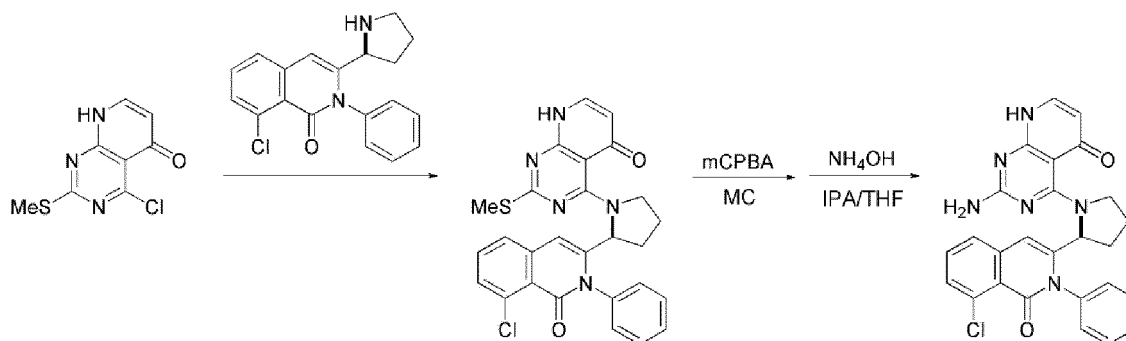
Etapa 4: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40 Se disolvieron 100 mg (0,204 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 3 en 7 ml de diclorometano:metanol (2:5), a lo que se añadieron 70 mg (0,408 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura

ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano:isopropanol (1:1), a lo que se añadieron 2 ml de amoníaco al 28 % en agua, seguido de agitación a 50 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: metanol al 2 % diclorometano/metanol, 50/1 -> diclorometano/metanol, 20/1) para dar 49 mg del compuesto diana (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco (0,107 mmol, rendimiento: 52 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,28-7,55 (m, 8H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,99 (s a, 2H), 4,83 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de (S)-2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 42 mg de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 25 mg (0,11 mmol, 1,1 equivalente) de 4-cloro-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona y 33 mg (0,10 mmol) de (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 15 (0,081 mmol, rendimiento: 81 %).

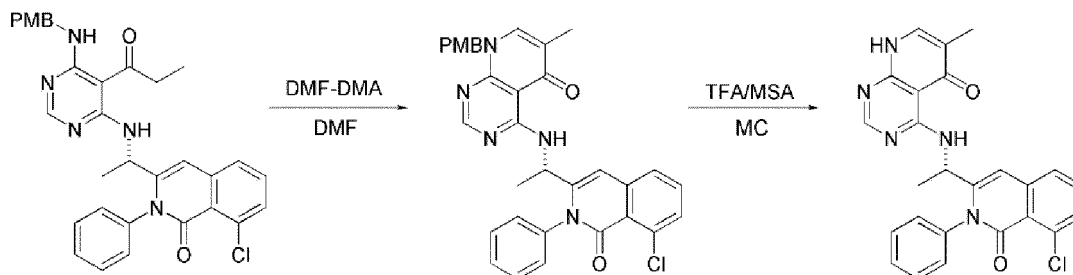
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,55 (s, -NH), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 7H), 6,63 (s, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).

Etapas 2: Preparación de (S)-2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 23 mg de (S)-2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 35 mg (0,068 mmol) de (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,047 mmol, rendimiento: 70 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s a, 1H), 7,81-7,20 (m, 9H), 6,73 (s, 1H), 6,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,75 (s a, 2H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,10-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 17: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 168 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 300 mg (0,528 mmol) de (S)-8-cloro-3-(1-((6-((4-metoxibencil)amino)-5-propionilpirimidin-4-il)amino)etil)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con

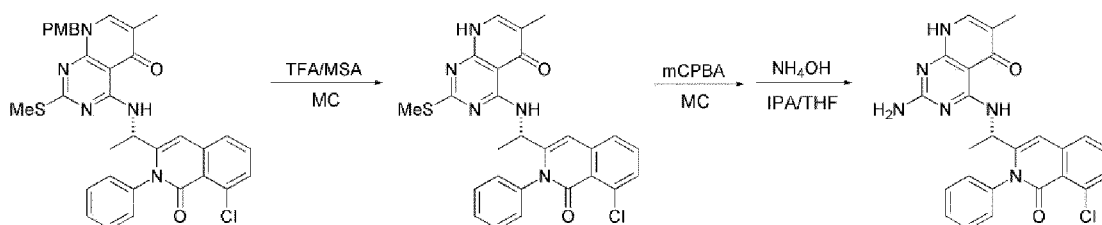
5 la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 5 (0,291 mmol, rendimiento: 55 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,29-7,57 (m, 9H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,93 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 120 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 168 mg (0,291 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,262 mmol, rendimiento: 90 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,30-7,56 (m, 7H), 6,76 (s, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

20 Ejemplo 18: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 110 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 150 mg (0,240 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-6-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,218 mmol, rendimiento: 91 %).

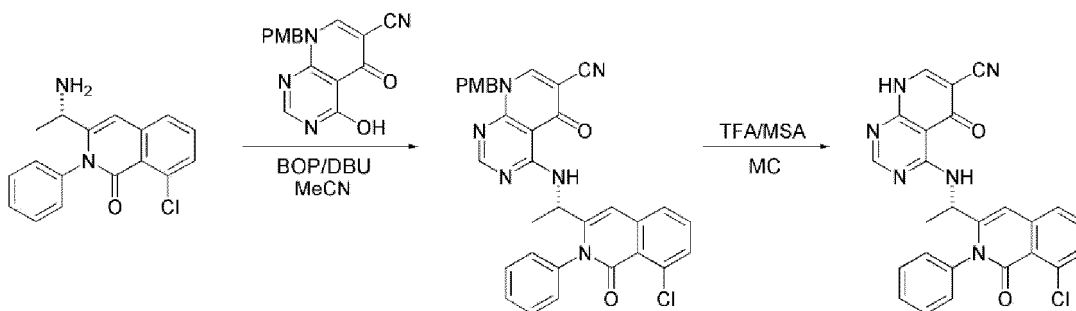
30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,97 (s, 1H), 10,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28-7,60 (m, 9H), 6,67 (s, 1H), 5,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

35 Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40 Se prepararon 84 mg de (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 110 mg (0,218 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,178 mmol, rendimiento: 81 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,29-7,59 (m, 8H), 7,20 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,78-4,93 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

50 Ejemplo 19: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 Se preparó (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo usando 4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo y (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

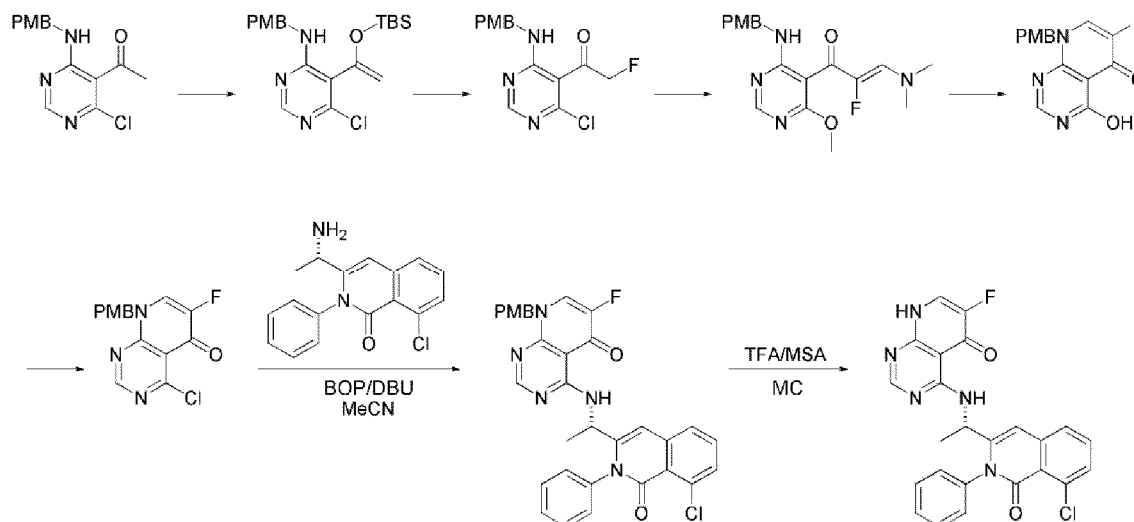
10 EM [m/z; (M + 1)⁺]: 590.

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 Se preparó (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo usando (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

20 EM [m/z; (M + 1)⁺]: 470.

Ejemplo 20: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30 Se disolvieron 2,8 g (9,598 mmol) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 1 en 15 ml de diclorometano anhidro, a lo que se añadieron 2 ml (14,397 mmol) de Et₃N, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron 3,09 ml (13,437 mmol) de TBS-OTf, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 10/1) para dar 3,8 g del compuesto diana 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un líquido de color blanco (9,360 mmol, rendimiento: 98 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)-2-fluoroetano-1-ona

Se disolvieron 3,8 g (9,360 mmol) de 5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)vinil)-6-cloro-N-(4-metoxibencil)pirimidin-4-amina preparada en la etapa 1 en 40 ml de acetonitrilo anhidro, a lo que se añadieron 3,65 g (10,300 mmol) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octanobis(tetrafluoroborato) (Selectfluor), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 2,5 g del compuesto diana, 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)-2-fluoroetano-1-ona, en forma de un líquido de color blanco (8,072 mmol, rendimiento: 86 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,73 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(4-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvieron 2,5 g (8,072 mmol) de 1-(4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)-2-fluoroetano-1-ona preparada en la etapa 2 en 50 ml de tolueno anhidro, a lo que se añadieron 10,76 ml (80,720 mmol) de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1, -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 2,1 g del compuesto diana, 3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(4-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona, en forma de un líquido de color amarillo (5,827 mmol, rendimiento: 72 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 6H).

Etapa 4: Preparación de 6-fluoro-4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se disolvieron 2,1 g (5,827 mmol) de (Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(4-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona preparada en la etapa 3 en 120 ml de ácido acético:agua (5:1), que se agitó a 90 ~ 150 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a presión reducida. Se le añadieron isopropanol y éter, seguido de filtración no para dar 1,5 g del compuesto diana, 6-fluoro-4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,978 mmol, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de 4-cloro-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se disolvieron 50 mg (0,166 mmol) de 6-fluoro-4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 4 en 2 ml de tolueno anhidro, a lo que se añadieron 131 mg (0,498 mmol) de trifetilfosfina (PPh₃) y 50 µl (0,498 mmol) de tricloroacetronitrilo (CCl₃CN), seguido de agitación a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1 -> hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 4 mg del compuesto diana, 4-cloro-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,013 mmol, rendimiento: 8 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 6: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

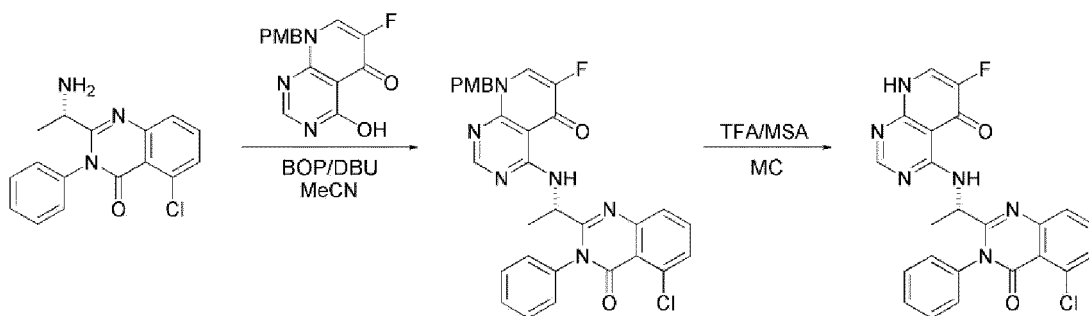
Se disolvieron 4 mg (0,013 mmol) de 4-cloro-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 5 y 4 mg (0,014 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro (DMSO), a lo que se añadieron 6,6 µl (0,039 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA), seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 6 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,010 mmol, rendimiento: 82 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,30-7,47 (m, 6H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,95 (c, J = 4,2 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 7: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5 Se prepararon 3 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 6 mg (0,010 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 6 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,006 mmol, rendimiento: 63 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 21: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

15

Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

20 Se disolvieron 50 mg (0,166 mmol) de 6-fluoro-4-hidroxi-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en 2 ml de dimetilformamida anhidra, a lo que se añadieron 95 mg (0,216 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y 81 mg (0,249 mmol) de carbonato de cesio (Cs₂CO₃), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron 55 mg (0,183 mmol) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, seguido de agitación a 60 ~ 80 °C durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1 ->

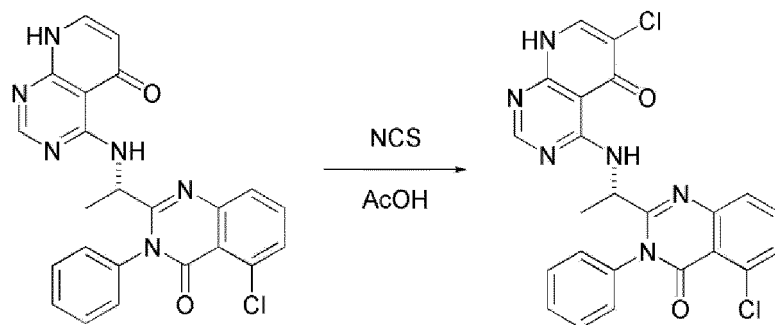
30 hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 10 mg del compuesto diana, (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,017 mmol, rendimiento: 10 %).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40 Se prepararon 6 mg de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 10 mg (0,017 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoro-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,013 mmol, rendimiento: 76 %).

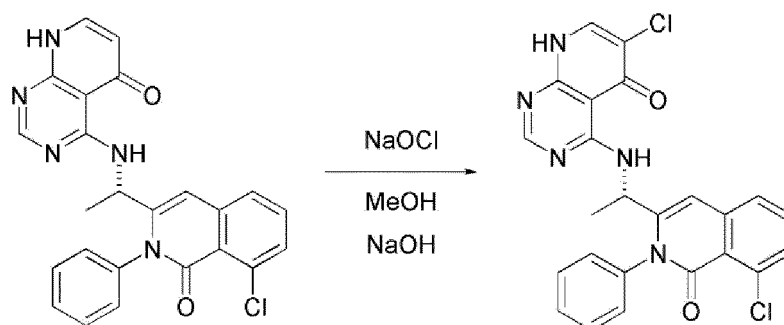
45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52-7,64 (m, 6H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 5,5 Hz, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de (S)-6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



- 5 Se disolvieron 10 mg (0,022 mmol) de (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en el Ejemplo 1 en 1 ml de ácido acético, a lo que se añadieron 3,3 mg (0,025 mmol) de N-clorosuccinimida (NCS), seguido de agitación a 50 ~ 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a presión reducida. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de neutralización. Se le añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 50/1 -> diclorometano/metanol, 20/1) para dar 3 mg del compuesto diana, (S)-6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,006 mmol, rendimiento: 28 %).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46-7,67 (m, 6H), 7,29-7,40 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 1H), 1,45 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

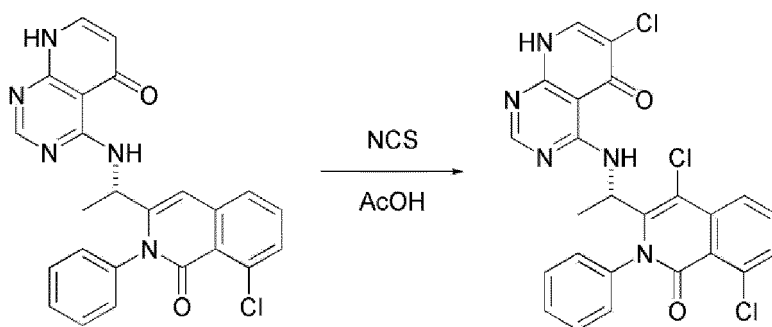
- 15 Ejemplo 23: Preparación de (S)-6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



- 20 Se disolvieron 10 mg (0,023 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en el Ejemplo 5 en 2 ml de metanol:agua (1:1), a lo que se añadieron 34 µl (0,068 mmol) de hidróxido sódico 2 N y 34 µl de hipoclorito sódico al 12 % a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida, seguido de neutralización con HCl 1 N. Se le añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 50/1 -> diclorometano/metanol, 20/1) para dar 2 mg del compuesto diana, (S)-6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo (0,004 mmol, rendimiento: 19 %).
 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

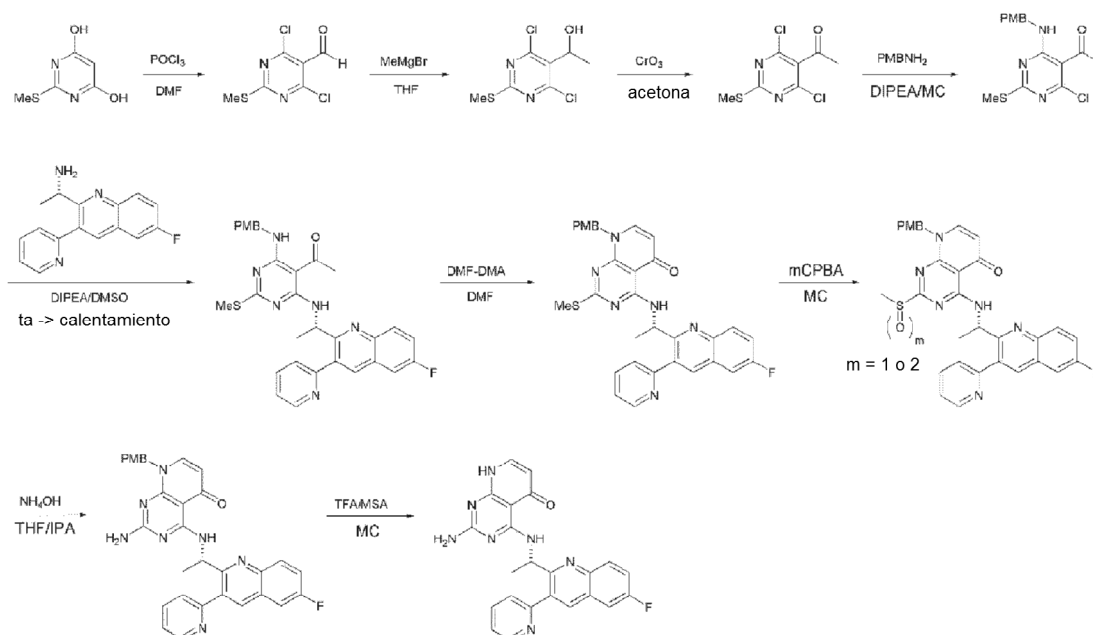
Ejemplo 24: Preparación de (S)-6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

35



- 5 Se disolvieron 50 mg (0,113 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en el Ejemplo 5 en 2 ml de ácido acético, a lo que se añadieron 17 mg (0,124 mmol) de N-clorosuccinimida (NCS), seguido de agitación a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de neutralización. Se le añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 50/1 -> diclorometano/metanol, 20/1) para dar 17 mg del compuesto diana, (S)-6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,036 mmol, rendimiento: 29 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,48-7,64 (m, 5H), 7,20 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 7,12 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

- 15 Ejemplo 25: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)guinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



- 20 Etapa 1: Preparación de 4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-carbaldehído

Se prepararon 8,36 g de 4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco usando 7,91 g (50,0 mmol) de 4,6-dihidroxi-2-metilmercaptopirimidina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 1 (37,5 mmol, rendimiento: 75 %).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

- Etapa 2: Preparación de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ol

Se prepararon 2,27 g de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ol en forma de un sólido de color blanco usando 2,23 g (10,0 mmol) de 4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-carbaldehído preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 1 (9,5 mmol, rendimiento: 95 %).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,40-5,47 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ona

5 Se prepararon 1,09 g de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ona en forma de un sólido de color blanco usando 1,20 g (5,0 mmol) de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ol preparado en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 (4,6 mmol, rendimiento: 92 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 1-(4-cloro-2-metilmercapto-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona

10 Se prepararon 1,014 g de 1-(4-cloro-2-metilmercapto-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona en forma de un aceite incoloro usando 712 mg (3,0 mmol) de 1-(4,6-dicloro-2-metilmercaptopirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 3 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 1 (3,0 mmol, rendimiento: 100 %).
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s a, 1H, NH), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de (S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metilmercapto)pirimidin-5-il)etano-1-ona

20 Se prepararon 376 mg de (S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metilmercapto)pirimidin-5-il)etano-1-ona en forma de un aceite incoloro usando 338 mg (1,0 mmol) de 1-(4-cloro-2-metilmercapto-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 4 y 267 mg (1,0 mmol) de (S)-1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)etano-1-amino de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 5 (0,66 mmol, rendimiento: 66 %).
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (t a, J = 5,4 Hz, 1H, NH), 7,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 6: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-2-(metilmercapto)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30 Se prepararon 168 mg de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-2-(metilmercapto)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 285 mg (0,5 mmol) de (S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-6-((4-metoxibencil)amino)-2-(metilmercapto)pirimidin-5-il)etano-1-ona preparada en la etapa 5 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 5 (0,29 mmol, rendimiento: 58 %).
35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,42 (d a, J = 7,6 Hz, 1H, NH), 8,77 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapas 7 y 8: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

45 Se disolvieron 145 mg (0,25 mmol) de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-2-(metilmercapto)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 6 en 5 ml de diclorometano, a lo que se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (mCPBA) (2 equivalente), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano:isopropanol (1:1), a lo que se añadieron 2 ml de amoniaco al 28 % en agua, seguido de agitación a 50 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto obtenido se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1 -> acetato de etilo) para dar 78 mg del compuesto diana, (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (0,14 mmol, rendimiento: 57 %).
50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,20 (d a, J = 7,2 Hz, 1H, NH), 8,79 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,10-7,26 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 9: Preparación de (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

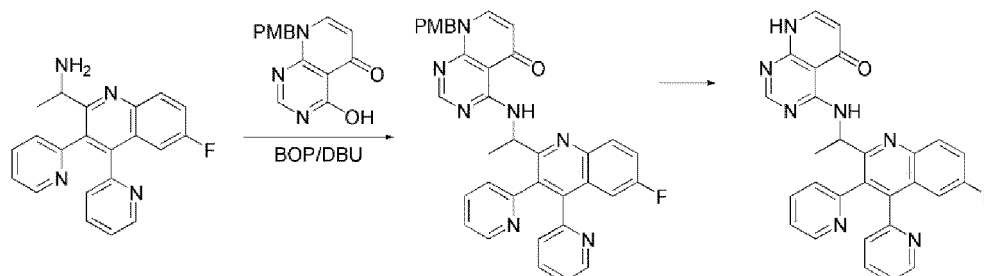
65 Se prepararon 54 mg de (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 70 mg (0,128 mmol) de (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 8 de acuerdo con

la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,126 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,39 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (td, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 5,59 (s a, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

5

Ejemplo 26: Preparación de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



10 Etap 1: Preparación de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se prepararon 99 mg de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color beige usando 100 mg (0,29 mmol) de 1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina preparada en el Ejemplo Preparativo 22 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1 (0,16 mmol, rendimiento: 56 %).

15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 2H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,65-7,42 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 1,59 (d, J = 2,1 Hz, 3H).

20

Etap 2: Preparación de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

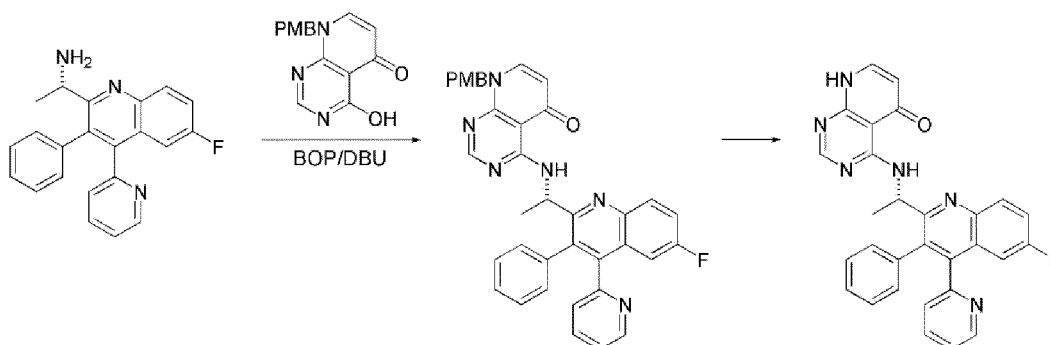
Se prepararon 54 mg de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color beige usando 90 mg (0,15 mmol) de 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,11 mmol, rendimiento: 75 %).

25

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,7Hz, 2H), 8,37 (dd, J = 9,2, 5,6Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,29 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 1,54 (d, J = 2,3Hz, 3H).

30

Ejemplo 27: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



35

Etap 1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se preparó (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color beige pálido usando 120 mg (0,35 mmol) de (S)-1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina preparada en el Ejemplo Preparativo 23 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d a, J = 4,9Hz, 1H), 8,29-8,35 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,13-7,34 (m, 7H), 6,91-7,09 (m, 3H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,30-6,32 (m, 1H), 5,65-5,69 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,3Hz, 3H).

45

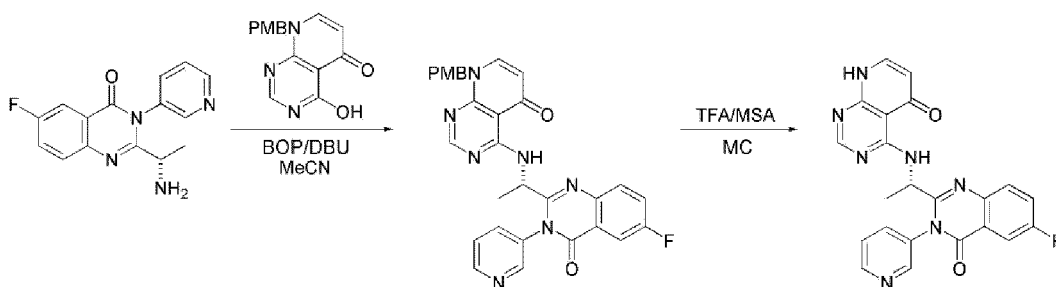
Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5 Se preparó (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color beige pálido usando 95 mg (0,16 mmol) de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,58 (s a, 1H), 11,32 (s a, 1H), 8,65 (d a, J = 4,2Hz, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,13-7,36 (m, 6H), 6,94-7,10 (m, 3H), 6,36 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,65-6,75 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

15

Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

20

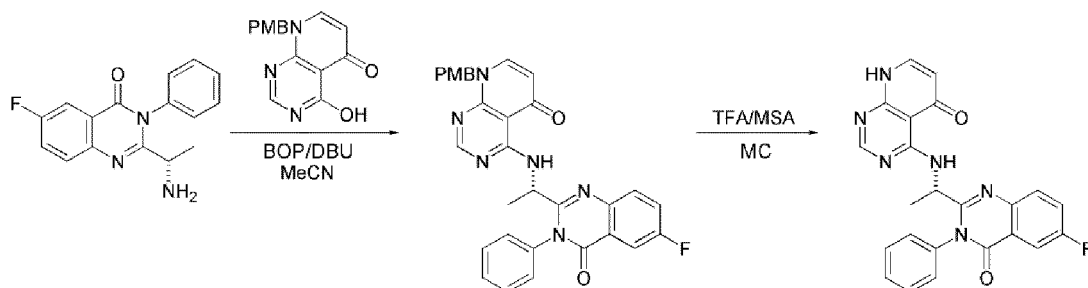
El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 24 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,91 (s, 1H), 8,75-8,62 (m, 1H), 8,37-8,26 (m, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,2Hz, 2H), 6,31 (d, J = 7,7Hz, 2H), 5,41-5,26 (m, 2H), 5,13-4,99 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,53 (dd, J = 11,3, 6,7Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

30 El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,4Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,2Hz, 1H), 7,90-7,73 (m, 3H), 7,59-7,47 (m, 3H), 6,35 (t, J = 4,9Hz, 2H), 5,13-5,03 (m, 1H), 1,55 (t, J = 8,0Hz, 3H).

Ejemplo 29: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

40 El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 25 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

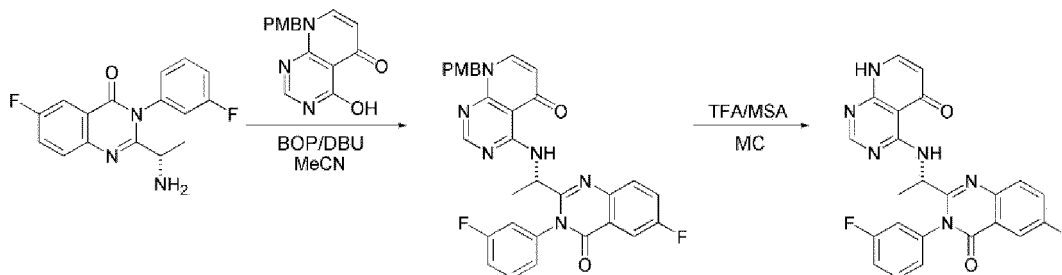
45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 6H), 7,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

5 El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,60-7,41 (m, 6H), 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10 Ejemplo 30: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



15 Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 26 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

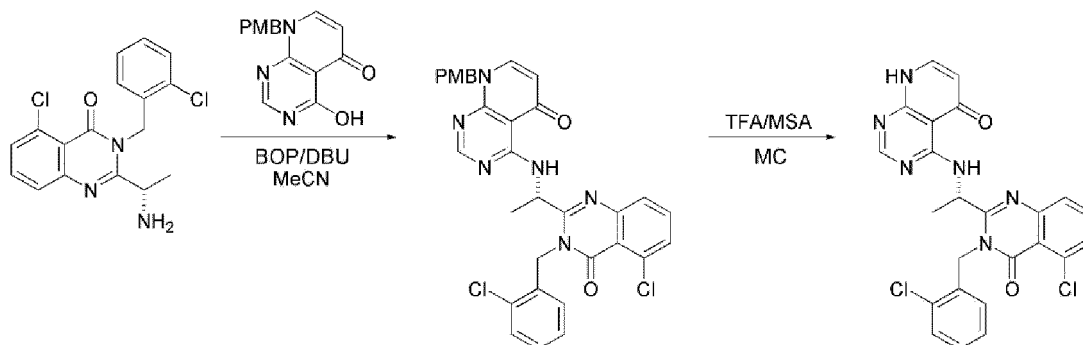
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,97-10,91 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90-7,72 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17-5,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

25 Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,84-10,78 (m, 1H), 8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de (S)-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona



35 Etapa 1: (S)-4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)ona. 의 제조

40 El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 27 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

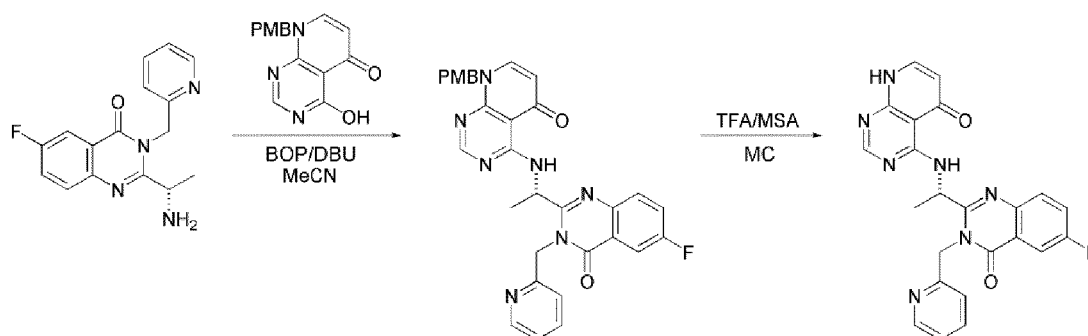
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 5,46-5,36 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

45

Etapa 2: Preparación de ((S)-4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), (m, 1H), 5,46-5,36 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 32: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

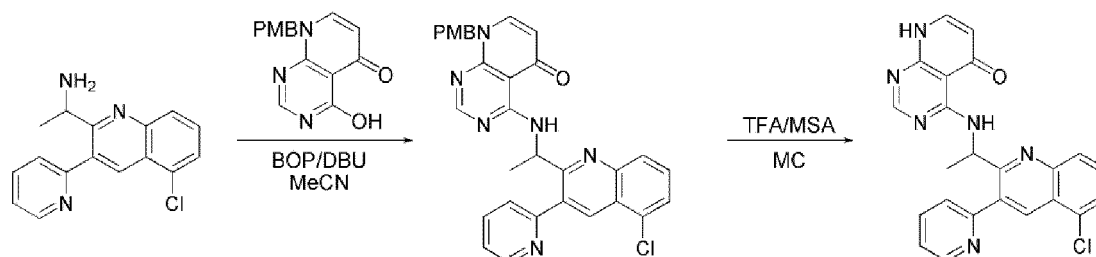
El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 28 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,81-7,39 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,89-5,80 (m, 2H), 5,59 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 14,6, 16,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

El compuesto diana se preparó usando el compuesto preparado en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,95-5,81 (m, 2H), 5,54 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 33: Preparación de 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-onaEtapa 1: Preparación de 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

Se preparó 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etano-1-amina preparada en el Ejemplo Preparativo 29 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 7 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,6 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,81 (d, J =

4,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

5 Etapa 2: Preparación de 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

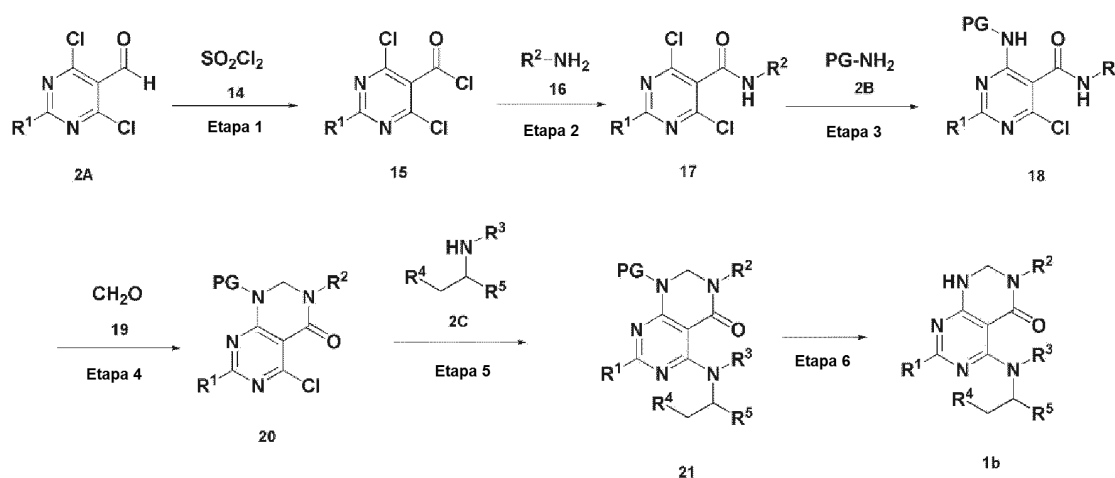
Se preparó 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

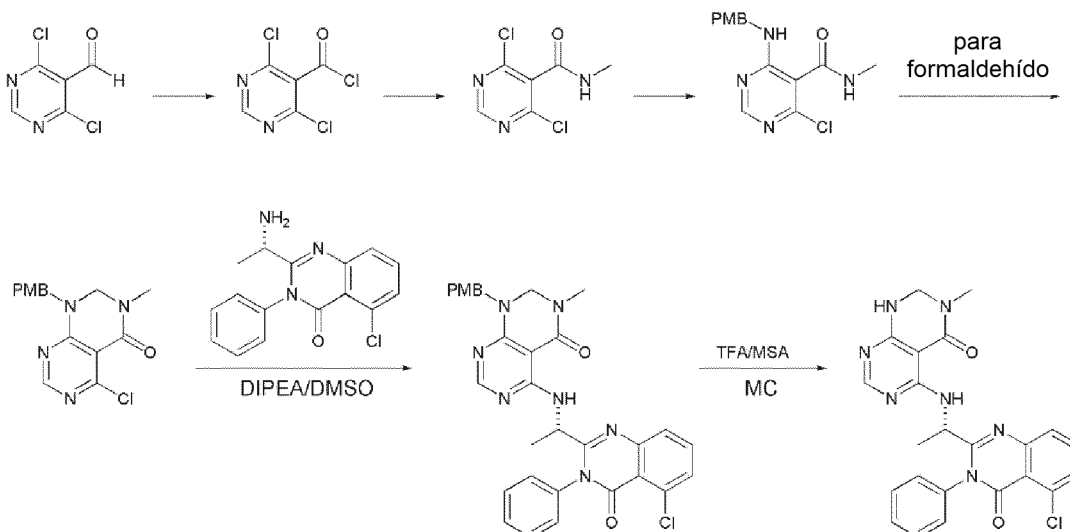
Los siguientes ejemplos 34 ~ 65 se realizaron por el método representado por la fórmula de reacción 2.

15

[Fórmula de Reacción 2]



20 Ejemplo 34: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimidof[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Etapas 1 y 2: Preparación de 4,6-dicloro-N-metilpirimidin-5-carboxamida

Se disolvió 1,00 g (5,65 mmol) de 4,6-dicloropirimidin-5-carboxaldehído en 15 ml de CCl₄, a lo que se añadieron 0,78 ml (9,61 mmol) de cloruro de sulfurilo y 46 mg (0,28 mmol) de 2-2-azobis(2-metilpropionitrilo), seguido de agitación a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a presión reducida. Se le añadieron 5 ml de tolueno anhidro, seguido de filtración a presión reducida. El producto resultante se

30

disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, a lo que se añadieron 4,73 ml de una solución de metilamina 2,0 M/tetrahidrofurano a -20 °C, seguido de agitación a -20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con HCl 1 N y se filtró a presión reducida. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por

5 cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/metanol, 20/1) para dar 0,8 g del compuesto diana, 4,6-dicloro-N-metilpirimidin-5-carboxamida, en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,88 mmol, rendimiento: 69 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 5,87 (s a, 1H), 3,08 (d, J = 2,6 Hz, 3H).

10 Etapa 3: Preparación de 4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida

Se disolvieron 3,0 g (14,5 mmol) de 4,6-dicloro-N-metilpirimidin-5-carboxamida preparada en la etapa 1 y la etapa 2 en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro, a lo que se añadieron 1,8 ml (15,2 mmol, 1,05 equiv.) de p-metoxibencilamina y 2,8 ml (16,0 mmol, 1,1 equiv.) de diisopropiletilamina (DIPEA), seguido de agitación durante 6 horas. La mezcla de

15 reacción se destiló a presión reducida. Se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1) para dar 3,73 g del compuesto diana, 4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida, en forma de un aceite transparente (12,1 mmol, rendimiento: 84 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,7 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparación de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

25 Se disolvieron 3,7 g (12 mmol) de 4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida preparada en la etapa 3, 3,6 g (120 mmol, >10 equiv.) de paraformaldehído y 228 mg (1,2 mmol, 0,1 equiv.) de ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno, que se agitó a 130 °C durante 12 horas en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. El producto resultante se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 3/1) para dar 3,0 g del compuesto

30 diana en forma de un sólido de color blanco (9,4 mmol, rendimiento: 78 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

35 Etapa 5: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se disolvieron 50 mg (0,16 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 4 en 2 ml de dimetilsulfóxido anhidro (DMSO), a lo que se añadieron 57 mg (0,19 mmol, 1,2 equivalentes) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona y 0,06 ml (0,35 mmol, 2,2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIPEA), seguido de agitación a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1) para dar 88 mg del compuesto diana, (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (0,15 mmol, rendimiento: 94 %).

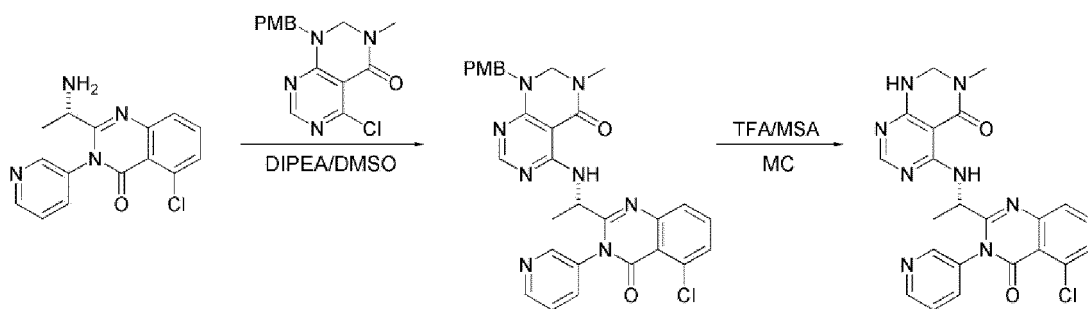
45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (d, J = 7,0 Hz, -NH), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61-7,44 (m, 7H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

50 Etapa 6: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 57 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 70 mg (0,13 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 5 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del

55 Ejemplo 1 (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (d, J = 7,9 Hz, -1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,97 (s, -NH), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

60 Ejemplo 35: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Se prepararon 83 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34, excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,14 mmol, rendimiento: 94 %).

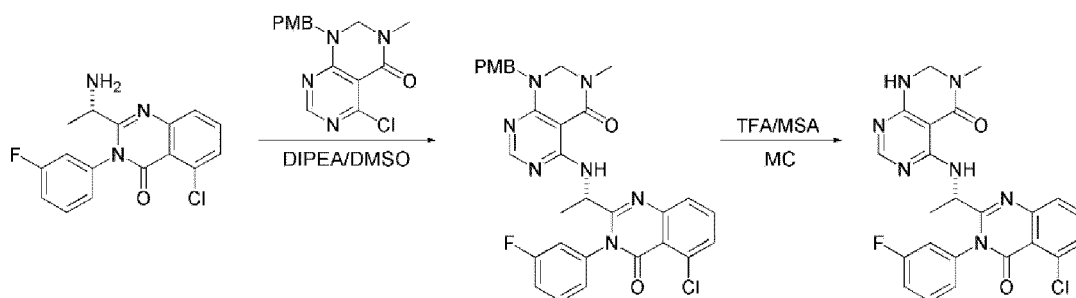
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39-9,35 (m, 1H), 8,76-8,71 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70-7,46 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,8-4,65 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,50-1,44 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15 Se prepararon 56 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34, excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,30-9,25 (m, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,00-4,86 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 3H).

Ejemplo 36: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30 Se prepararon 87 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34, excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,14 mmol, rendimiento: 91 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45-9,36 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,84-4,69 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 3H).

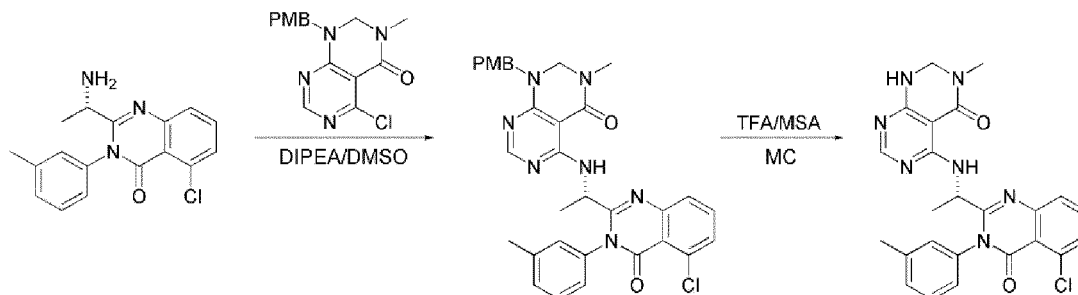
Etapa 2: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45 Se prepararon 61 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que

se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40-9,31 (m, 1H), 7,89 (d, J = 4,65 Hz, 1H), 7,69-7,44 (m, 4H), 7,25-7,04 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,46 (m, J = 5,98, 3H).

Ejemplo 37: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10

Etapla 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15 Se prepararon 85 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,14 mmol, rendimiento: 89 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,52-9,43 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,60-54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,10-04 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 3H).

Etapla 2: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

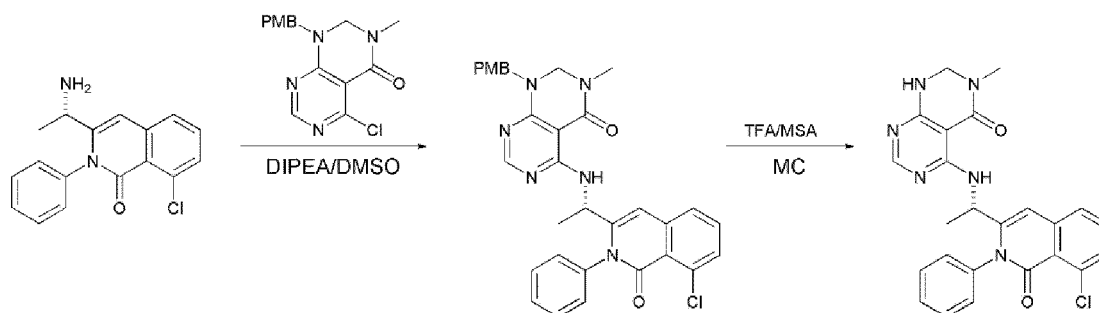
25

Se prepararon 57 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44-9,36 (m, 1H), 7,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45-1,43 (m, 3H).

35 Ejemplo 38: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 Etapla 1: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45 Se prepararon 30 mg de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 20 mg (0,063 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 34 y 19 mg (0,063 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo

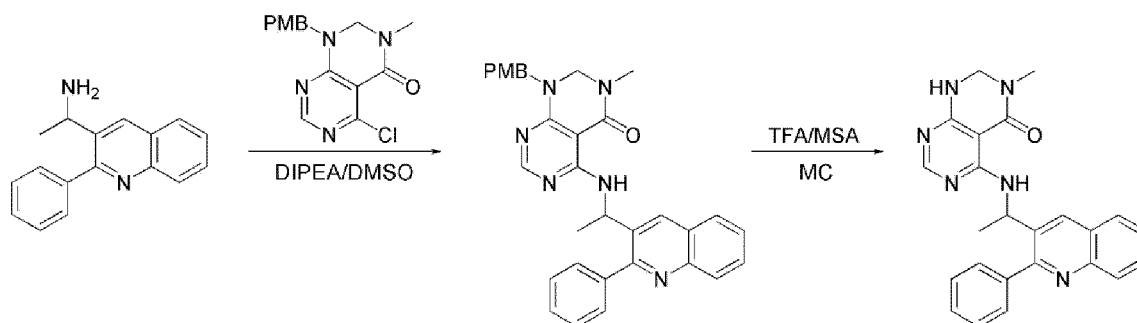
con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,052 mmol, rendimiento: 82 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 8H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 6,56 (s, 1H), 4,87 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5 Etapa 2: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

10 Se prepararon 22 mg de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 30 mg (0,052 mmol) de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,048 mmol, rendimiento: 92 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 7H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11 (s a, 1H), 4,85 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Preparación de 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



20 Etapa 1: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

25 Se prepararon 10 mg de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 8 mg (0,025 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 34 y 7,5 mg (0,030 mmol) de 1-(2-fenilquinolin-3-il)etano-1-amina de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,019 mmol, rendimiento: 75 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (m, 3H).

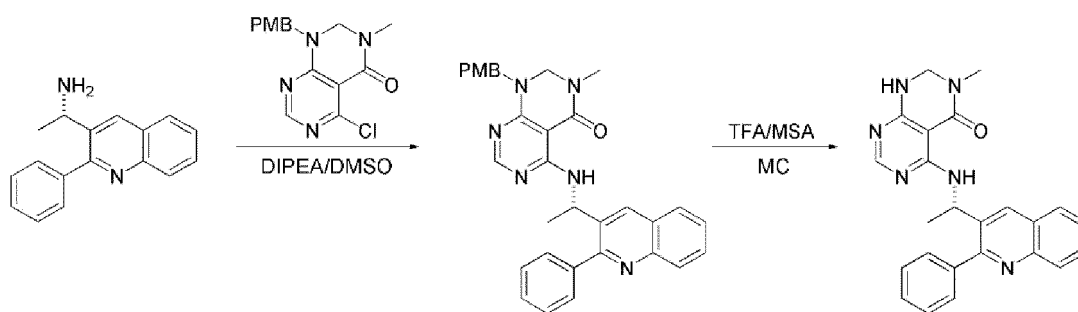
Etapa 2: Preparación de 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

35 Se prepararon 6 mg de 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 10 mg (0,019 mmol) de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,015 mmol, rendimiento: 78 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,48-7,59 (m, 5H), 5,65 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 39-1: Preparación de (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45



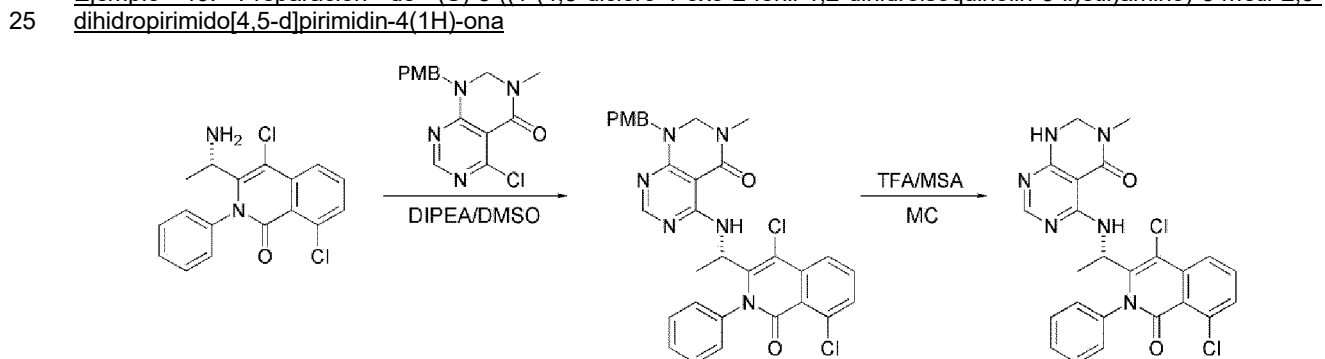
Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Se prepararon 84 mg de (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etanoamina (0,15 mmol, rendimiento: 99 %).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,67-5,62 (m, 1H), 4,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15 Se prepararon 52 mg de (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (d, J = 6,9 Hz, -1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, -1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, -1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 4H), 6,71 (s, -NH), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 40: Preparación de (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

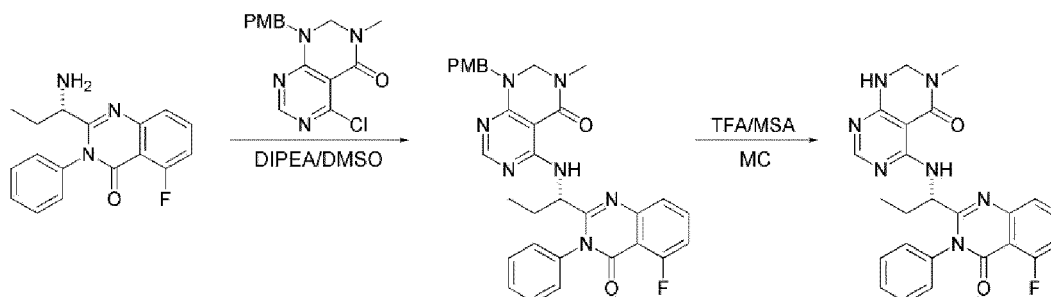
30 Se preparó (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-3-(1-aminoetil)-4,8-dihidro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona.
 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (d a, J = 6,6Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,5Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 7,7Hz, 1H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,15-7,21 (m, 3H), 6,80-6,87 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,2Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

40 Se preparó (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.
 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s a, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,49-

7,61 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,96-4,50 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,2Hz, 3H).

Ejemplo 41: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 91 mg de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (0,15 mmol, rendimiento: 98 %).

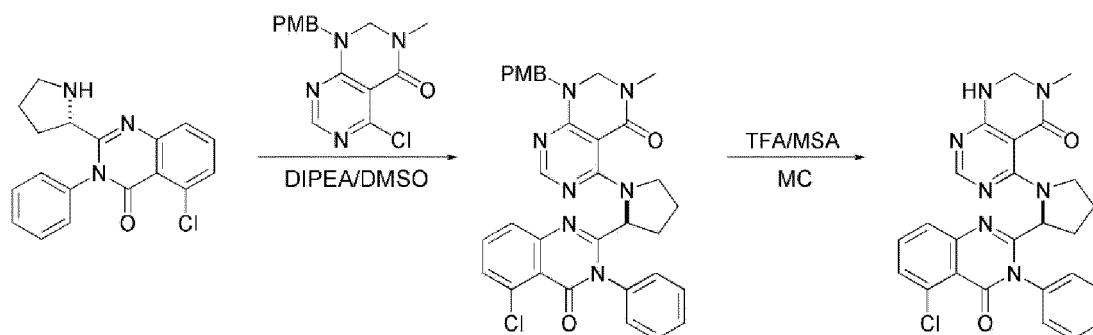
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66-7,45 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 3H).

Etapas 2: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 55 mg de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 3H).

Ejemplo 42: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 102 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,16 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,90-4,64 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38-2,28 (m,

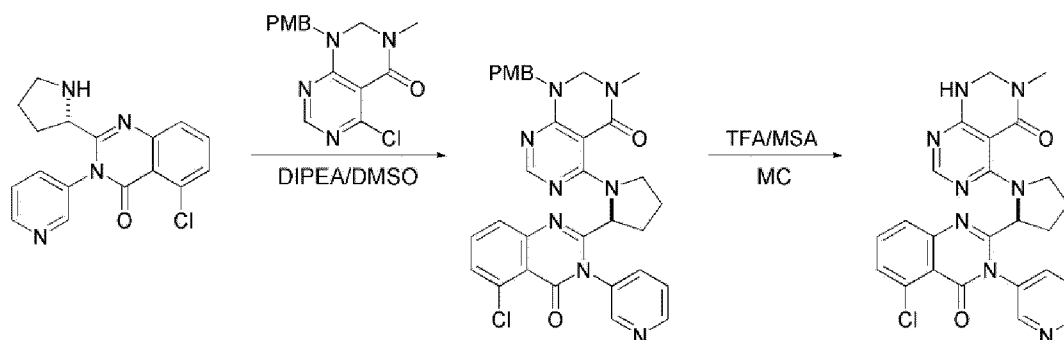
1H), 1,86-1,76 (m, 4H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Se prepararon 58 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H).

15 Ejemplo 43: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



20 Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

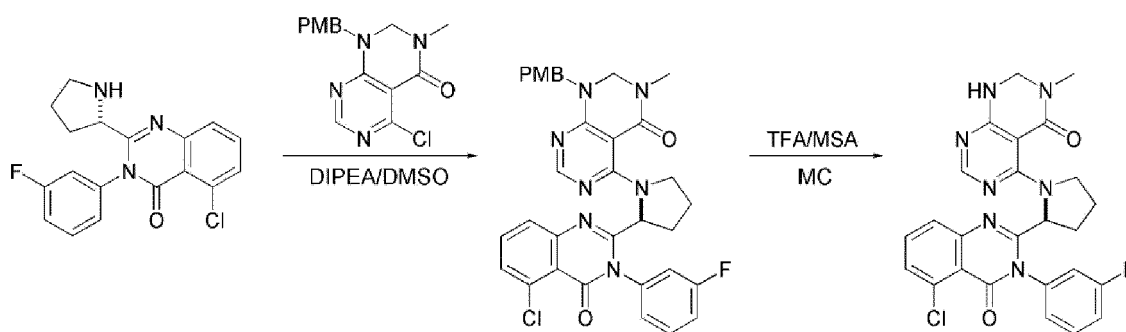
25 Se prepararon 106 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,17 mmol, rendimiento: 99 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12-8,00 (m, 3H), 7,61-7,40 (m, 7H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,90-4,64 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 5H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H).

35 Etapa 2: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

40 Se prepararon 59 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,77-8,74 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 7H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,87-4,67 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 44: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5

Se prepararon 102 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,16 mmol, rendimiento: 99 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,61-7,40 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,85-4,69 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15

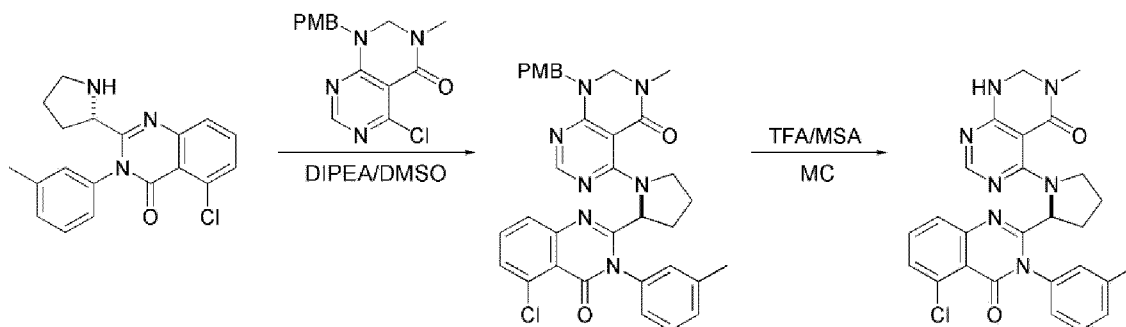
Se prepararon 60 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 5H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 6,02-6,00 (m, 1H), 4,79-4,37 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H).

25

Ejemplo 45: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



30

Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

35 Se prepararon 95 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,15 mmol, rendimiento: 95 %).

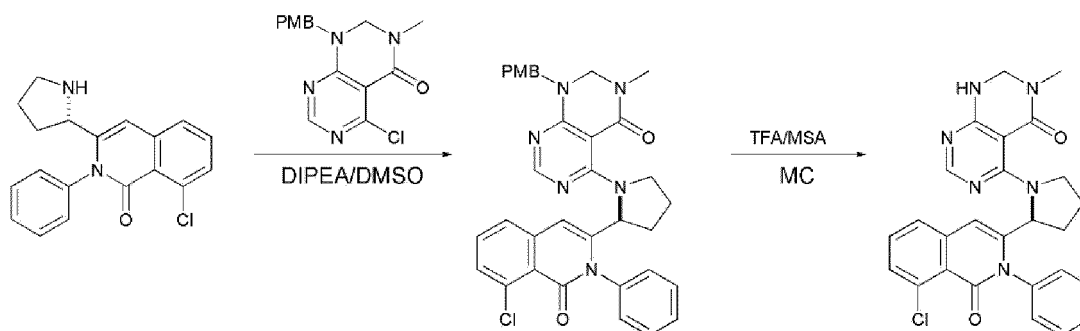
40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,81-4,71 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 60 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).

Ejemplo 46: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapla 1: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 97 mg de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,16 mmol, rendimiento: 99 %).

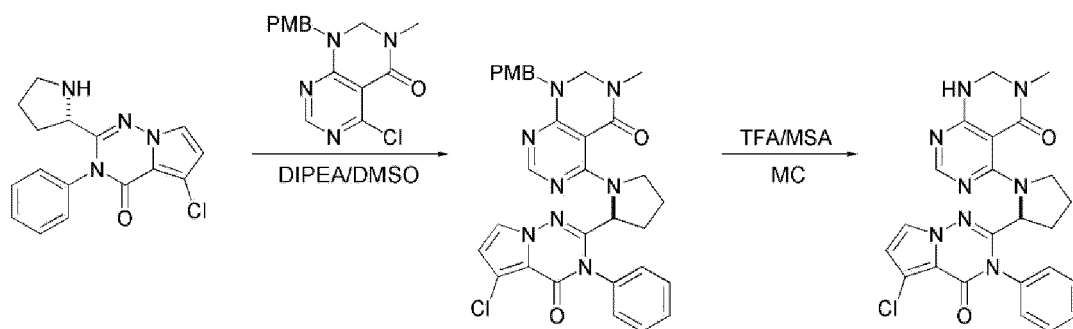
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,70-7,47 (m, 6H), 7,38 (s, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 5,03-4,91 (m, 2H), 4,72-4,53 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H).

Etapla 2: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 58 mg de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 83-1,60 (m, 2H).

Ejemplo Comparativo 47: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapla 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 35 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 20 mg (0,064 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 4 del Ejemplo 34 y 20 mg (0,064 mmol) de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,059 mmol, rendimiento: 93 %).

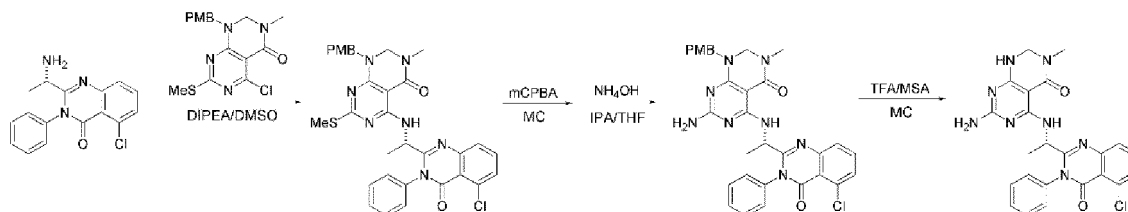
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,73-4,91 (m, 3H), 4,35-4,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,26 (s a, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H).

Etapla 2: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 11 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 35 mg (0,059 mmol) de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 6 del Ejemplo 34 (0,023 mmol, rendimiento: 39 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,16 (s a, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,27 (s a, 1H), 2,01-2,11 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 48: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapla 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 65 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 40 mg (0,11 mmol, 1,0 equivalente) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona y 40 mg (0,13 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,10 mmol, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44-9,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,69-7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,19-7,22 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,84-6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39-1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapla 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 52 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 65 mg (0,10 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,09 mmol, rendimiento: 73 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,46-9,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70-7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,61 (m, 5H), 7,29-7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83-6,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,40-1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

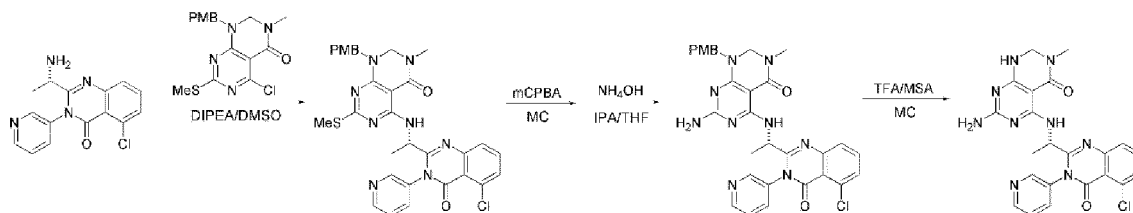
Etapla 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 25 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 52 mg (0,09 mmol) de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe

en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,05 mmol, rendimiento: 60 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,41-9,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70-7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44-7,62 (m, 5H), 7,29-7,36 (m, 2H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,40-1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 49: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 77 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 90 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,32-9,34 (m, 1H), 8,72-8,74 (m, 1H), 7,98-8,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,19-7,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,84-6,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45-1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

20 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 47 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,08 mmol, rendimiento: 64 %).

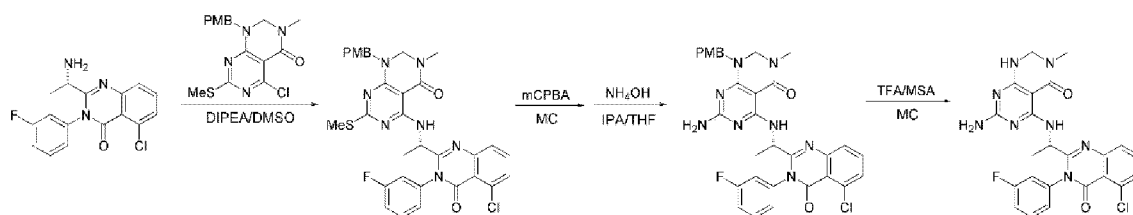
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,40-9,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,75-8,77 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 3H), 6,45-7,55 (m, 2H), 7,18-7,21 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 6,83-6,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,93-5,15 (m, 2H), 4,61-4,73 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,41-1,49 (dd, $J = 17,4, 6,5$ Hz, 3H).

35 Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 19 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,04 mmol, rendimiento: 51 %).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19-9,27 (m, 1H), 8,70-8,77 (m, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,20-7,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,28-1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

45 Ejemplo 50: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



50 Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 75 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-

metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43-9,30 (m, 1H), 7,68-7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44-7,62 (m, 4H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03-7,10 (m, 1H), 6,84-6,87 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,06-5,13 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,43-1,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 56 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,09 mmol, rendimiento: 78 %).

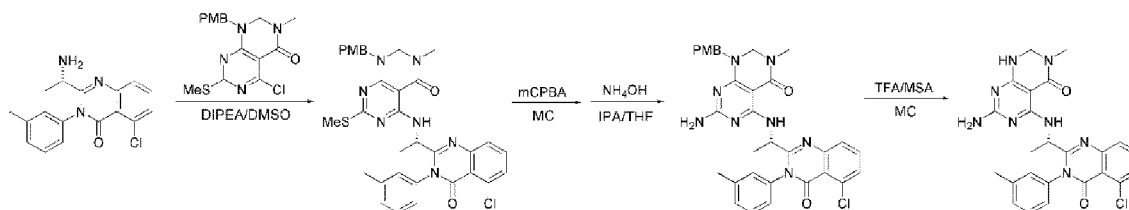
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39-9,46 (m, 1H), 7,70-7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 4H), 6,84-6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,63-4,76 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,42-1,44 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 26 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,05 mmol, rendimiento: 58 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,30-9,37 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,40-7,62 (m, 3H), 7,04-7,23 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,00-5,11 (m, 1H), 4,62-4,75 (d, J = 22,7 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,40-1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 51: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 80 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,38-9,46 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,55-7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,19-7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,10-5,16 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,39-2,43 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,41-1,44 (d, J = 7,9 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

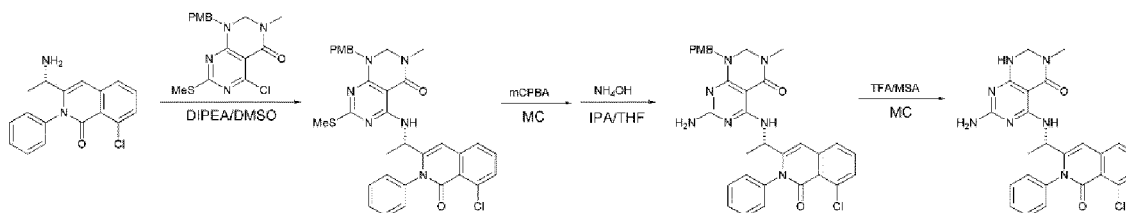
Se prepararon 49 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 64 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42-9,48 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 5,08-5,12 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 3H), 4,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,34-2,44 (d, J = 30,0 Hz, 3H), 1,42-1,44 (s, J = 3,0 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 5 Se prepararon 22 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,04 mmol, rendimiento: 56 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,34-9,44 (dd, J = 20,1, 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,77 (s, 3H), 5,04-5,16 (m, 1H), 4,72-4,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,35-2,44 (d, J = 28,7 Hz, 3H), 1,40-1,43 (dd, J = 6,3, 3,3 Hz, 3H).

15 Ejemplo 52. Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



20 Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 25 Se prepararon 66 mg de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,10 mmol, rendimiento: 100 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17-9,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,85-6,87 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,70-4,81 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,35-1,36 (d, J = 3,8 Hz, 3H).

30 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

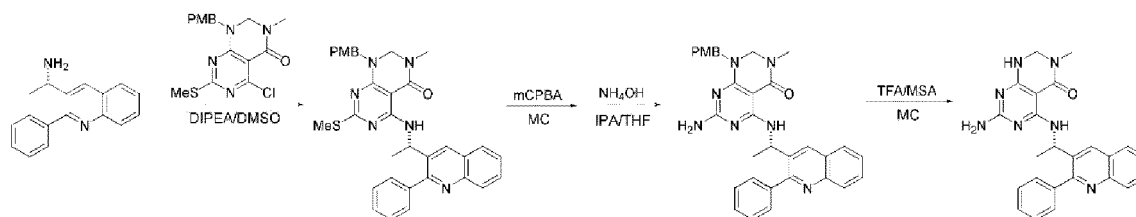
- 35 Se prepararon 51 mg de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,09 mmol, rendimiento: 83 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,22-9,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,53 (m, 8H), 7,19-7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84-6,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,32-1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

40 Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 45 Se prepararon 26 mg de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,05 mmol, rendimiento: 64 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07-9,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,39-7,61 (m, 8H), 7,22 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,47-4,53 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,20-1,22 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

50 Ejemplo 53: Preparación de (S)-7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

55



Etapa 1: Preparación de (S)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Se prepararon 60 mg de (S)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etanoamina (0,10 mmol, rendimiento: 100 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44-9,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,81-8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75-8,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64-8,69 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,20-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83-6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,67-5,71 (m, 1H), 4,67-4,80 (c, J = 15,3, 10,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,38-1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

20 Se prepararon 47 mg de (S)-7-amino-1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,09 mmol, rendimiento: 83 %).

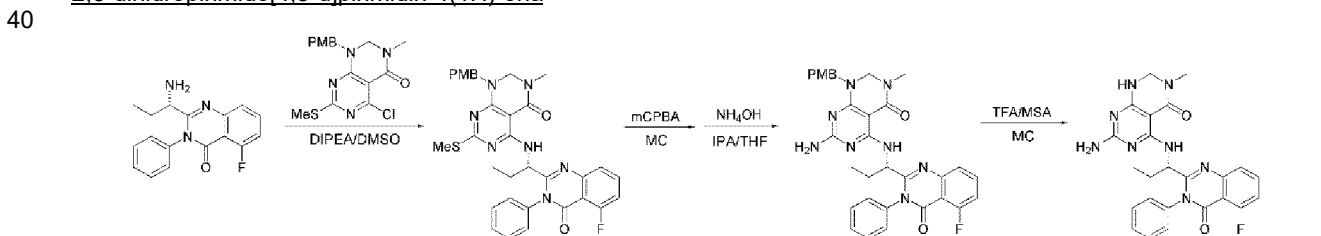
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44-9,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11-8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82-7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63-7,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,18-7,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,82-6,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,56-5,62 (m, 1H), 4,57-4,72 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,42-1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30 Se prepararon 18 mg de (S)-7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,04 mmol, rendimiento: 49 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27-9,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97-7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,25-1,27 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 54: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45 Se prepararon 64 mg de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (0,10 mmol, rendimiento: 100 %).

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43-9,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,69 (m, 6H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,19-7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,84-6,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,01-5,08 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,81 (m, 2H), 0,80-0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

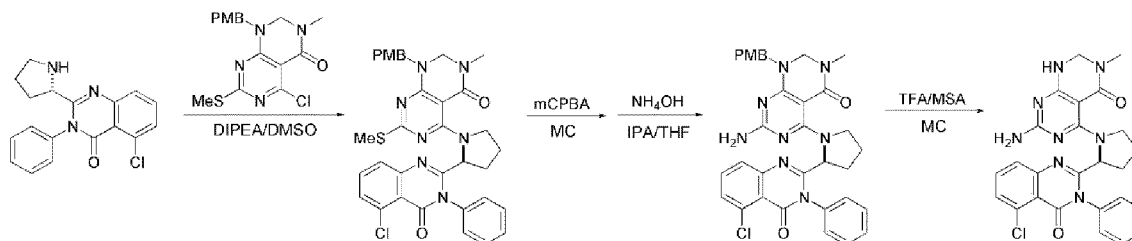
Se prepararon 43 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,07 mmol, rendimiento: 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39-9,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,64 (m, 5H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,05-7,11 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84-6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2), 4,99-5,01 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,77-1,79 (m, 2H), 0,82-0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 16 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,03 mmol, rendimiento: 47 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22-9,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H), 7,24-7,30 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,49-1,53 (m, 2H), 0,65-0,70 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

Ejemplo 55: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 82 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,13 mmol, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04-8,07 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,83-6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,77-4,80 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,30-4,40 (c, J = 6,0, 9,2 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (s, H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 55 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,09 mmol, rendimiento: 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,64 (m, 6H), 7,37-7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11, 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,81-6,84 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

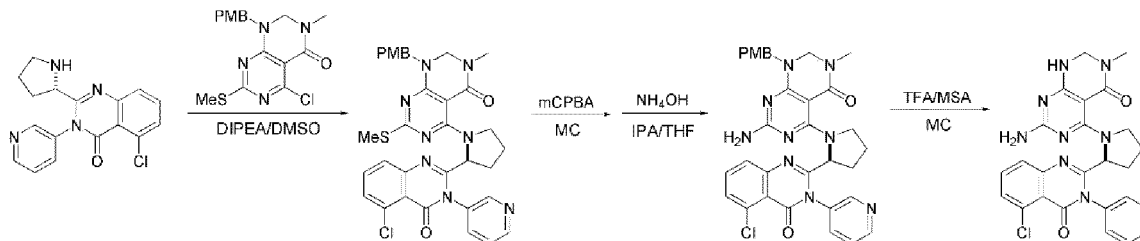
Se prepararon 33 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-

dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,07 mmol, rendimiento: 74 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 7H), 5,94 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H).

5

Ejemplo 56: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10

Etapla 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 79 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 91 %).

15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74-8,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,42-7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15-7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83-6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,78-4,79 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 3,85-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,35 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,60-1,83 (m, 2H).

20

Etapla 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

25

Se prepararon 49 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,08 mmol, rendimiento: 65 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 7H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,40-7,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,81-6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,61-4,76 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 2H), 3,94-4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H).

35

Etapla 3: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

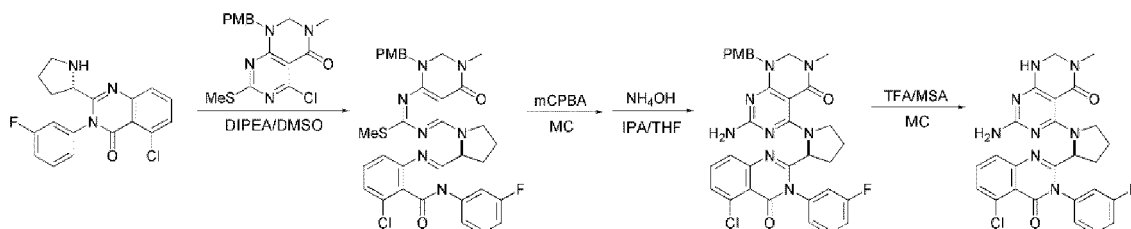
Se prepararon 29 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 73 %).

40

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆O) δ 8,72 (s, 2H), 8,00-8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,31-5,43 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 2H).

45

Ejemplo 57: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



50

Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 84 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,13 mmol, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,91 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, J = 38,5, 9,8 Hz, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 3H), 6,91-7,06 (m, 1H), 6,83-6,86 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,73-4,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,30-3,41 (m, 2H), 3,86-4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05-2,22 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

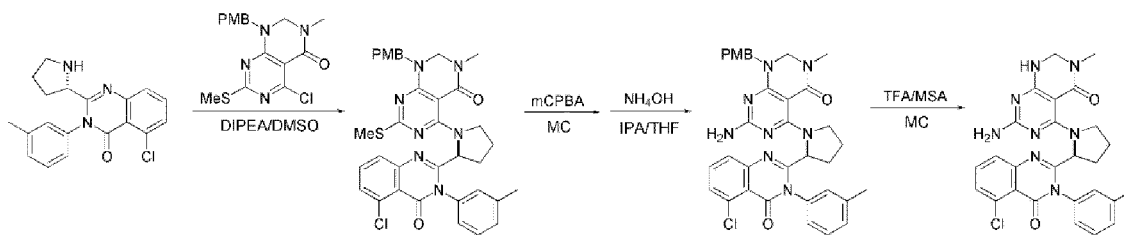
Se prepararon 54 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,08 mmol, rendimiento: 67 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,66 (m, 1H), 7,38-7,58 (m, 4H), 6,98-7,15 (m, 4H), 6,81-6,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62-4,74 (m, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 30 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 68 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 5H), 5,97-6,05 (ss, 2H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,66-1,70 (m, 1H).

Ejemplo 58: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-onaEtapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 76 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,11 mmol, rendimiento: 96 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,88 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,38-7,58 (m, 3H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,16-7,19 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,73-4,81 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47-3,58 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,41-2,47 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 2,30-2,41 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70-1,77 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 57 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-

d]pirimidin-4(1H)-ona (0,09 mmol, rendimiento: 79 %).

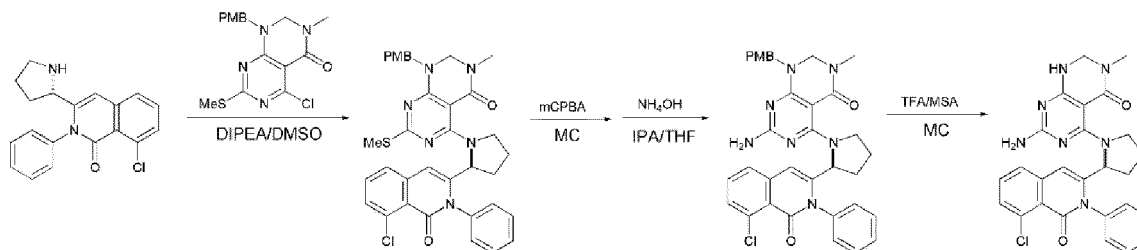
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,65 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 4H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,13-7,16 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,82-6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,68-4,76 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 1H).

5 Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 31 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 67 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,65 (m, 1H), 7,51-7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,30-7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,56 (s, 9H), 4,71-4,76 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 1H), 4,94-4,00 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 1H).

20 Ejemplo 59: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 81 mg de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 1 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,12 mmol, rendimiento: 88 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59-7,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,30-7,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,05-5,09 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,89-4,94 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,69-4,74 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,52-4,56 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18-4,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 2H).

35 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

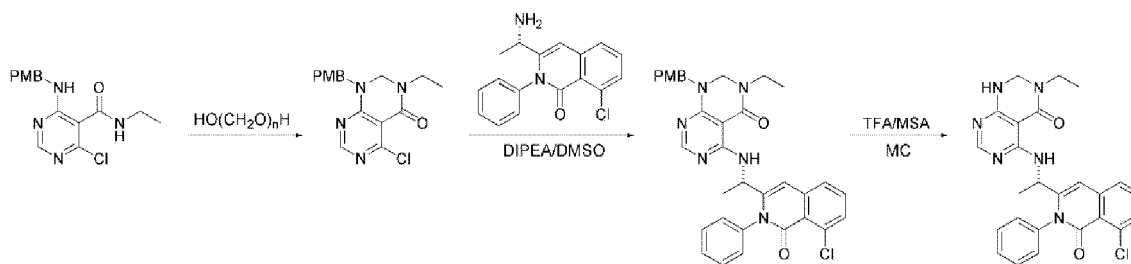
Se prepararon 38 mg de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 48 excepto porque se usó (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 49 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,55 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,16-7,18 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,83-6,86 (m, 3H), 5,01-5,07 (m, 1H), 4,84-4,89 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48-4,59 (m, 2H), 4,10-4,13 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,89-1,93 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H).

50 Etapa 3: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 13 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 excepto porque se usó (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,03 mmol, rendimiento: 42 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49-7,63 (m, 7H), 7,23-7,33 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,47-5,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 60: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 400 mg de 5-cloro-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 600 mg (1,87 mmol) de 4-cloro-N-etil-6-(4-metoxibencilamino)pirimidin-5-carboxamida de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 34 (1,2 mmol, rendimiento: 64 %).

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 60 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 40 mg (0,12 mmol) de 5-cloro-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,1 mmol, rendimiento: 84 %).

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, -NH), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,30 (m, 8H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25

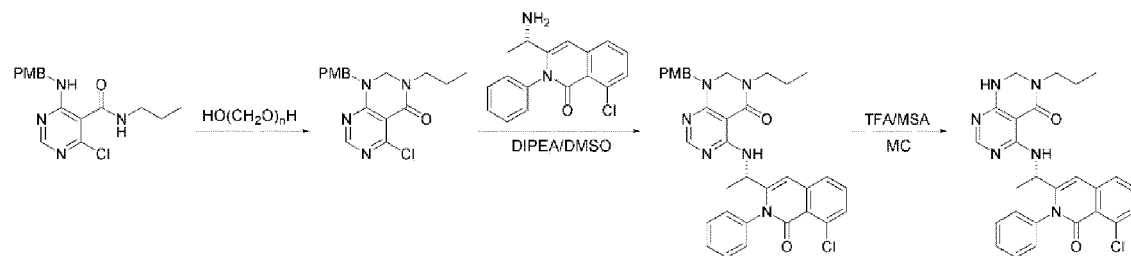
Etapa 3: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 47 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 60 mg (0,1 mmol) de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)etil)amino)-3-etil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,1 mmol, rendimiento: 99 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (d, J = 6,9 Hz, -NH), 7,94 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 8H), 6,56 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

35

Ejemplo 61: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

40

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 289 mg de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 653 mg (1,95 mmol) de 4-cloro-6-(4-metoxibencilamino)-N-propilpirimidin-5-carboxamida de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 34 (1,12 mmol, rendimiento: 57 %).

45

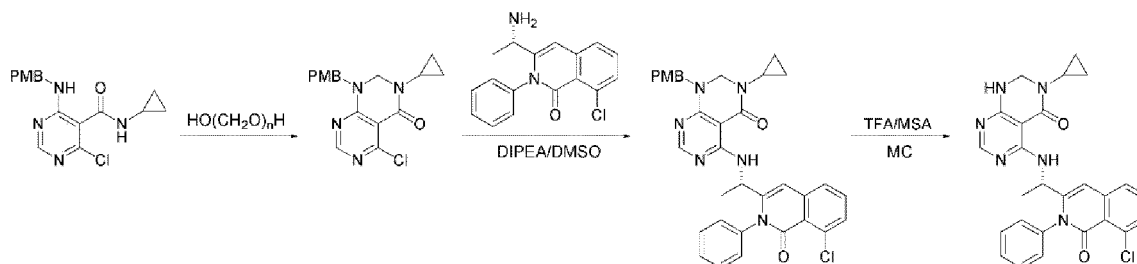
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 5 Se prepararon 56 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 41 mg (0,12 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,09 mmol, rendimiento: 73 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17-9,15 (m, -NH), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 8H), 7,21-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,96-4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01-0,96 (m, 3H).

Etapa 3: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 15 Se prepararon 45 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 56 mg (0,09 mmol) de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-1-(4-metoxibencil)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,09 mmol, rendimiento: 99 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, -NH), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 8H), 6,57 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01-0,96 (m, 3H).

Ejemplo 62: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-onaEtapa 1: Preparación de 5-cloro-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 30 Se prepararon 224 mg de 5-cloro-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 360 mg (1,08 mmol) de 4-cloro-N-ciclopropil-6-(4-metoxibencilamino)pirimidin-5-carboxamida de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 34 (0,65 mmol, rendimiento: 60 %).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 1H), 0,84-0,82 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 40 Se prepararon 43 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 40 mg (0,12 mmol) de 5-cloro-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,07 mmol, rendimiento: 59 %).
- 45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19-9,15 (m, -NH), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,32 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,86-0,80 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H).

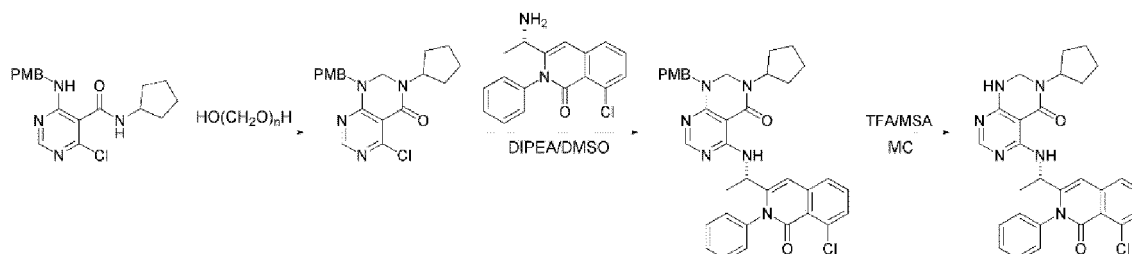
Etapa 3: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 50 Se prepararon 34 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 43 mg (0,07 mmol) de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del

Ejemplo 1 (0,07 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,56 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,75-0,73 (m, 2H).

5 Ejemplo 63: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Etapas 1: Preparación de 5-cloro-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 405 mg de 5-cloro-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 620 mg (1,72 mmol) de 4-cloro-N-ciclopentil-6-(4-metoxibencilamino)pirimidin-5-carboxamida de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del

15 Ejemplo 34 (1,08 mmol, rendimiento: 63 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 2H).

20 Etapas 2: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 45 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo usando 40 mg (0,1 mmol) de 5-cloro-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,07 mmol, rendimiento: 70 %).

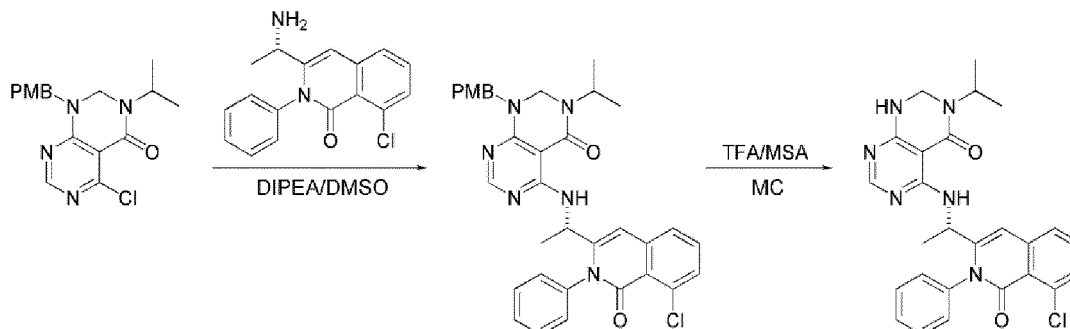
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56-7,30 (m, 8H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,91-4,82 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

30 Etapas 3: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 37 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 45 mg (0,07 mmol) de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,07 mmol, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,57 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,95-4,65 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

40 Ejemplo 64: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



45 Etapas 1: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se obtuvo un rendimiento cuantitativo de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 69 mg (0,20 mmol) de 5-cloro-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34.

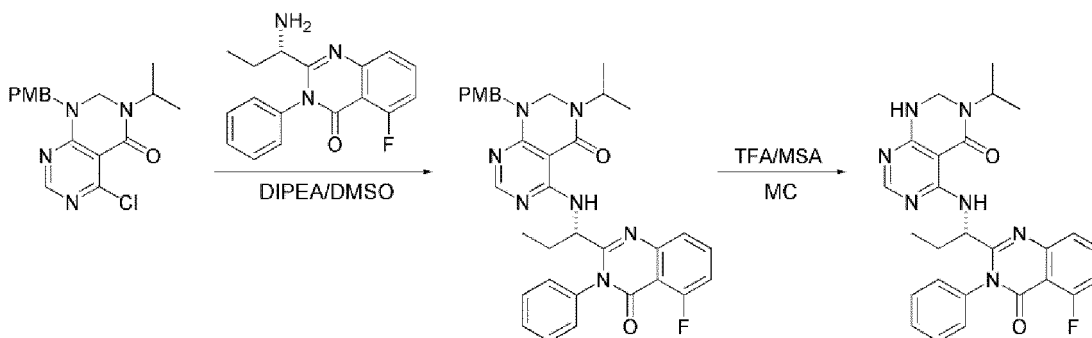
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,08 (m, 6H), 1,37-1,40 (d, J = 9,0, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,32-4,40 (m, 2H), 4,76-4,89 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,21-7,53 (m, 10H), 8,05 (s, 1H), 9,17-9,19 (d, J = 6,0, 1H).

10 Etapa 2: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 14 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 25 mg 0,041 mmol de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,25 (m, 6H), 1,37-1,40 (d, J = 9,0, 3H), 4,61-4,68 (m, 2H), 4,80-4,87 (m, 2H), 5,73 (s a, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,26-7,50 (m, 8H), 7,94 (s, 1H), 9,10-9,13 (d, J = 9,0, 1H).

20 Ejemplo 65: Preparación de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 97 mg de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usaron 69 mg (0,20 mmol) de 5-cloro-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona y (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (1,1 equivalente) (0,20 mmol, rendimiento: 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,88 (t, J = 6,0, 3H), 1,02-1,04 (d, J = 6,0, 6H), 1,74-1,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,45-7,69 (m, 6H), 8,02 (s, 1H), 9,44-9,46 (d, J = 6,0, 1H).

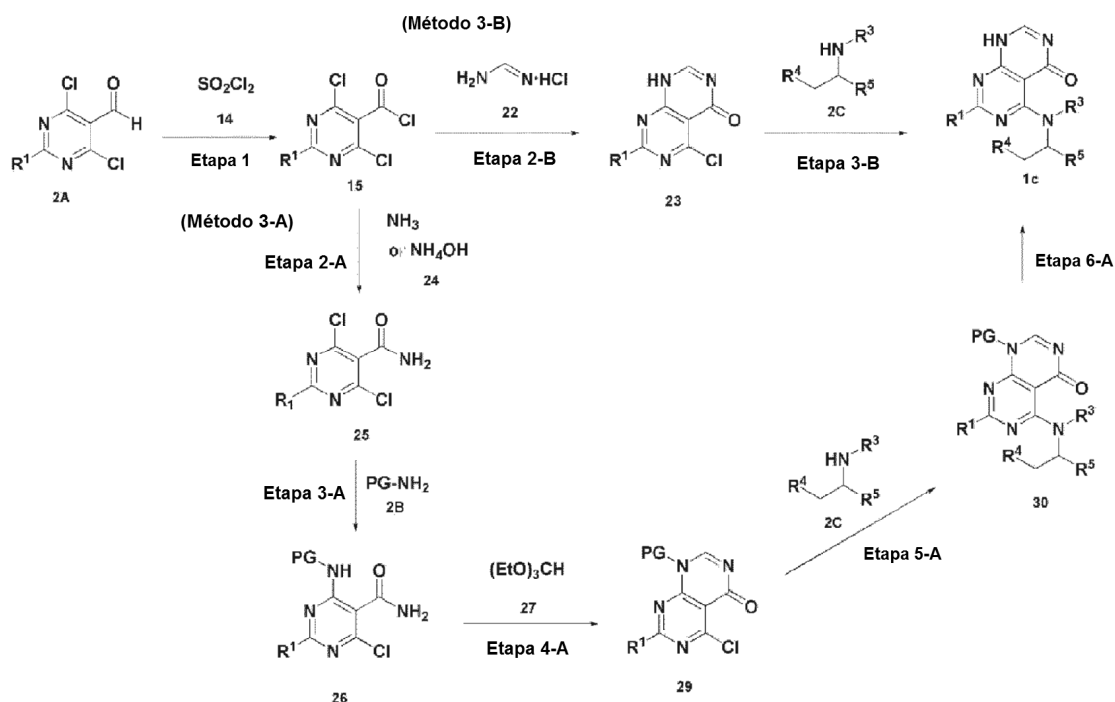
40 Etapa 2: Preparación de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 14 mg de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 30 mg (0,049 mmol, 1,0 equiv.) de (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-1-(4-metoxibencil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (rendimiento: 75 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83-0,87 (t, J = 6,0, 3H), 1,19-1,21 (d, J = 6,0, 6H), 1,73-1,95 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,33 (s a, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,44-7,69 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 9,39-9,41 (d, J = 6,0, 1H).

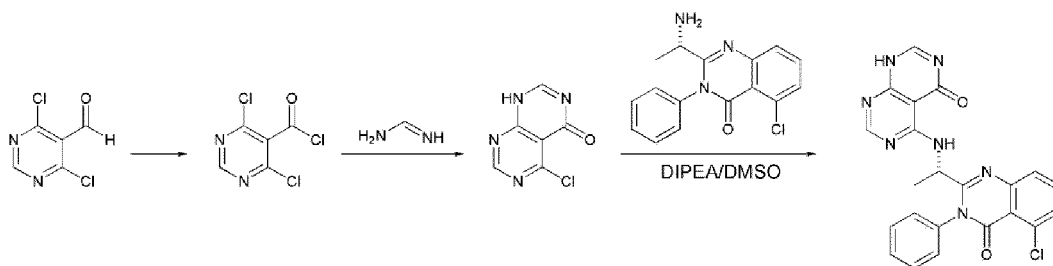
50 Los siguientes ejemplos 66 ~ 98 se realizaron por el método representado mediante la fórmula de reacción 3A.

[Fórmula de Reacción 3A]



Ejemplo 66: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5



Etapa 1: Preparación de cloruro de 4,6-dicloropirimidin-5-carbonilo

10 Se disolvió 1 g (5,65 mmol) de 4,6-dicloropirimidin-5-carboxaldehído en 15 ml de CCl_4 , a lo que se añadieron 0,78 ml (9,61 mmol) de cloruro de sulfuro y 46 mg (0,28 mmol) de 2-2-azobis(2-metilpropionitrilo), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida. Se le añadieron 5 ml de tolueno anhidro, seguido de filtración a presión reducida. Como resultado, se obtuvo cloruro de 4,6-dicloropirimidin-5-carbonilo.

15 Etapa 2: Preparación de 5-cloropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se disolvió cloruro de 4,6-dicloropirimidin-5-carbonilo (1,0 equiv.) preparado en la etapa 1 en tolueno, a lo que se añadió cloruro de tionilo excesivo (SOCl_2), seguido de agitación a 115°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La disolvente de reacción se concentró a presión reducida y se secó para dar cloruro de ácido. Se disolvió clorhidrato de formamidina (1,1 equivalente) en tetrahidrofurano a 0°C , a lo que se añadió trietilamina (4,0 equivalente). El cloruro de ácido preparado se disolvió en 5,0 ml de tetrahidrofurano anhidro, que se añadió lentamente a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. Se le añadió agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La capa de agua se extrajo usando acetato de etilo:tetrahidrofurano (1:1). Después, la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente: diclorometano/metanol, 15/1 -> diclorometano/metanol, 10/1) para dar el compuesto diana, 5-cloropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

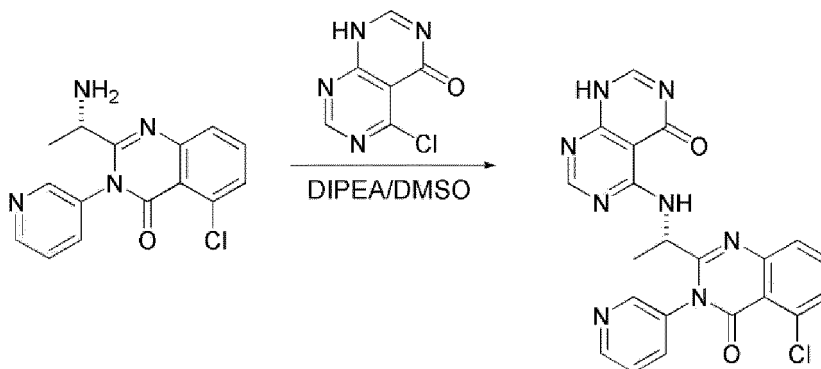
30 Etapa 3: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 25 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 15 mg (0,08 mmol, 1,0 equiv.) de 5-cloropirimido[4,5-

d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 y 30 mg (0,10 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,06 mmol, rendimiento: 68 %).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 7H), 7,37 (s, 1H), 5,11-5,16 (m, 1H), 1,51-1,53 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

Ejemplo 67: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



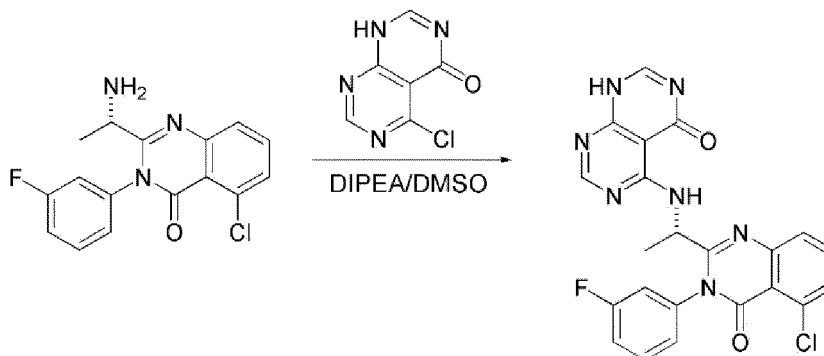
10

Se prepararon 18,8 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo 66 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,04 mmol, rendimiento: 77 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,66-8,69 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00-8,11 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 4,82-4,86 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H).

15

Ejemplo 68: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

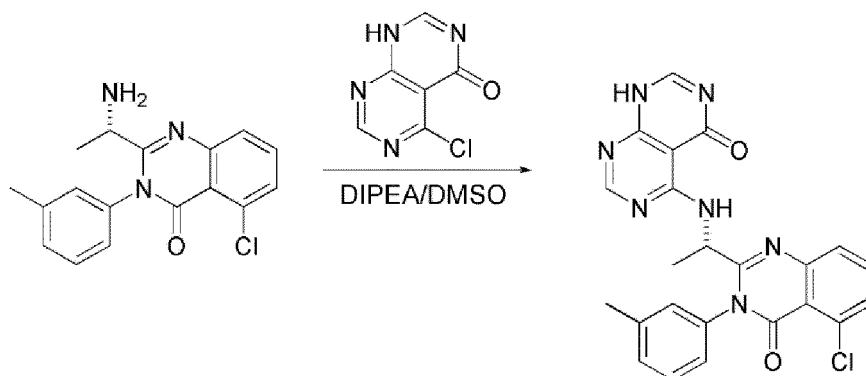
20



Se prepararon 13,8 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo 66 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,03 mmol, rendimiento: 55 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,53-9,62 (m, 1H), 8,63-8,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 3H).

25

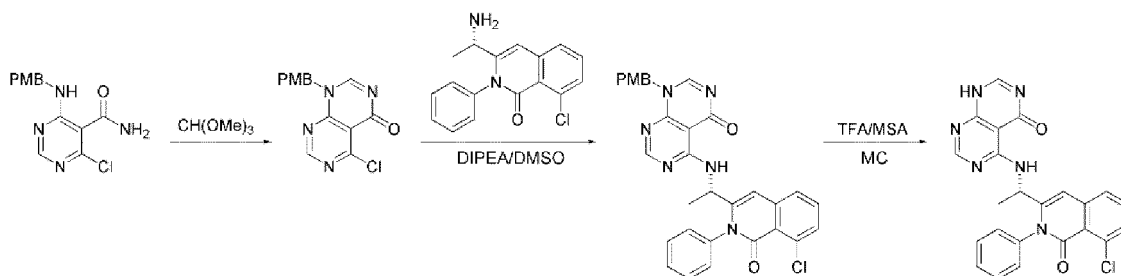
30 Ejemplo 69: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Se prepararon 10,5 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 3 del Ejemplo 66 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(m-tolil)quinazolin-4(3H)-ona (0,02 mmol, rendimiento: 42 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,79-9,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,77-8,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,66-8,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 5,18-5,22 (m, 1H), 2,41-2,49 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,53-1,55 (m, 3H).

Ejemplo 70: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: Preparación de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se mezclaron juntos 50 mg (0,171 mmol) de 4-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-carboxamida, 1 ml de ortoformiato de trietilo y 10 µl de ácido metanosulfónico, que se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción. La capa orgánica extraída se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: hexano/acetato de etilo, 4/1 -> hexano/acetato de etilo, 1/1) para dar 10 mg del compuesto diana, 5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona, en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,033 mmol, rendimiento: 19 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 18 mg de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 10 mg (0,033 mmol) de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 y 9 mg (0,036 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,032 mmol, rendimiento: 96 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,29-7,37 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

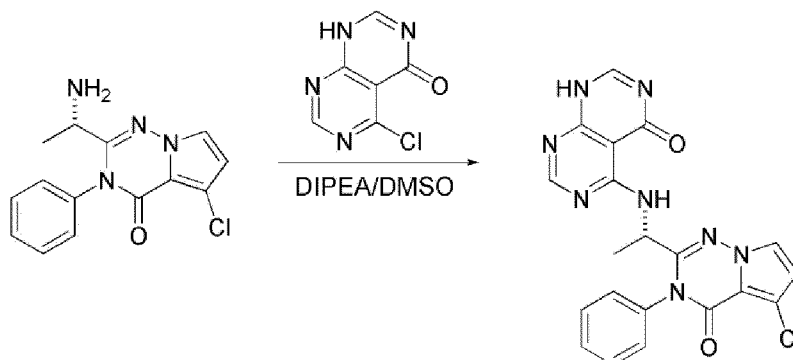
Etapa 3: Preparación de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 13 mg de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido en un matraz de fondo redondo de 25 ml usando 18 mg (0,032 mmol) de (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-1-(4-metoxibencil)pirimido[4,5-

d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,029 mmol, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 5H), 7,32-7,38 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,03 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

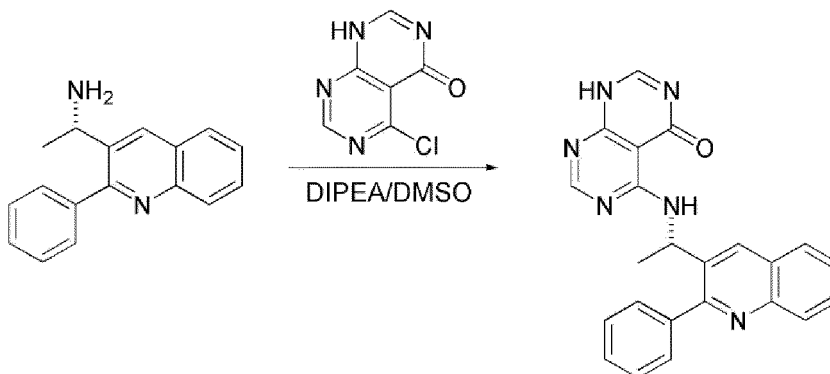
5 Ejemplo Comparativo 71: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Se prepararon 20 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 15 mg (0,08 mmol, 1,0 equivalente) de 5-cloropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona y 28 mg (0,10 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-fenilpirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del

15 Ejemplo 34 (0,05 mmol, rendimiento: 58 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 1,51-1,53 (d, J = 3,2 Hz, 3H).

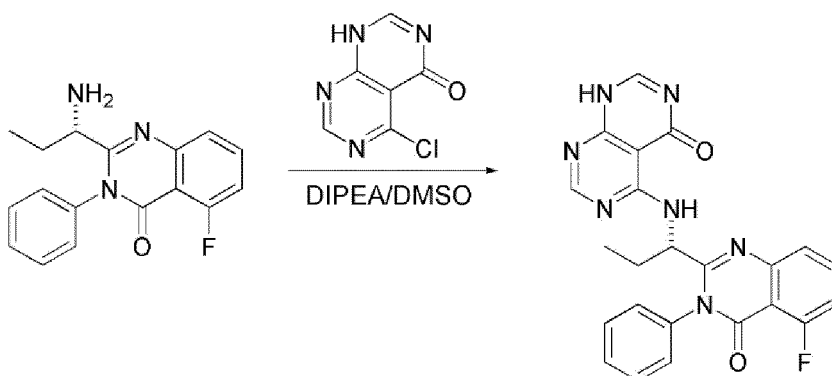
20 Ejemplo 72: Preparación de (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Se prepararon 6 mg de (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etanoamina (0,015 mmol, rendimiento: 28 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 9,42-9,44 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,58-7,74 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 3H), 5,48-5,52 (m, 1H), 1,46-1,48 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

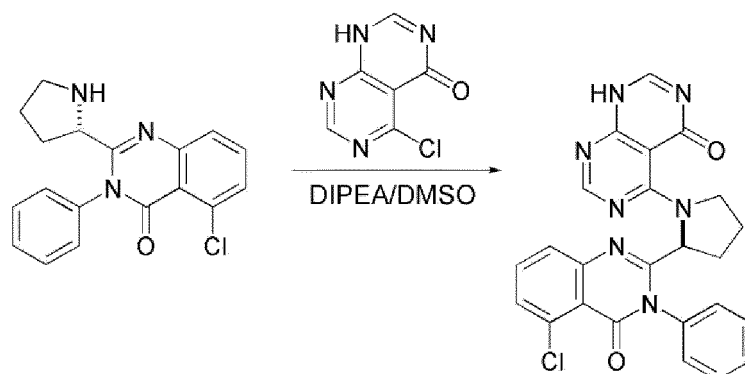
30 Ejemplo 73: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 5 Se prepararon 10,7 mg de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-(fenilquinazolin-4(3H)-ona (0,02 mmol, rendimiento: 44 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,69-9,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,51-7,69 (m, 7H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,09-7,15 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,07-5,11 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 0,87-0,92 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

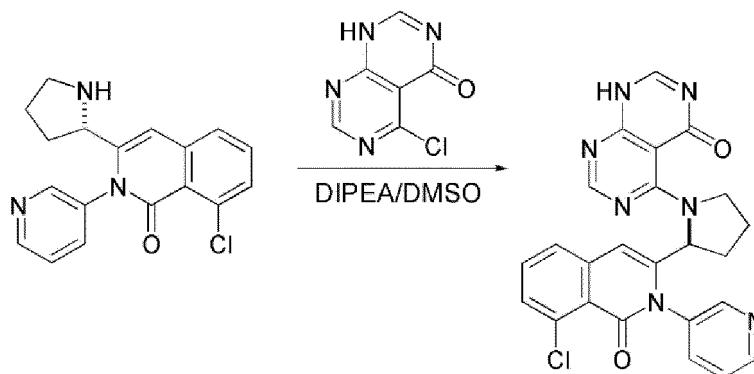
- 10 Ejemplo 74: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 15 Se prepararon 24,7 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,05 mmol, rendimiento: 95 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,42-7,63 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 2,04-2,29 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H).

- Ejemplo 75: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



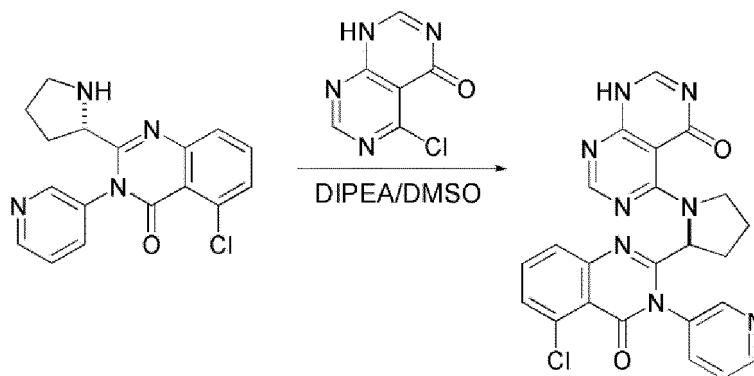
25

Se prepararon 10,6 mg de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la

etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-8-cloro-2-(piridin-3-il)-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,02 mmol, rendimiento: 41 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,48-7,61 (m, 6H), 7,35-7,41 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 3H), 1,49-1,53 (m, 1H).

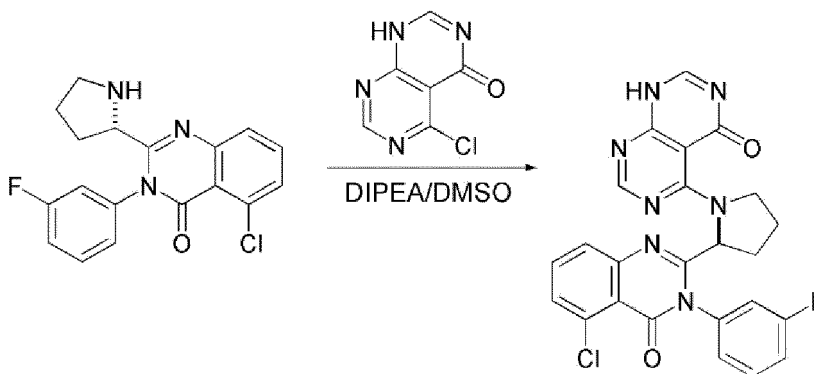
5 Ejemplo 76: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Se prepararon 15,8 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,03 mmol, rendimiento: 61 %).

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01-8,22 (m, 3H), 7,39-7,63 (m, 4H), 4,41-4,47 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 1,99-2,15 (m, 3H), 1,69-1,75 (m, 1H).

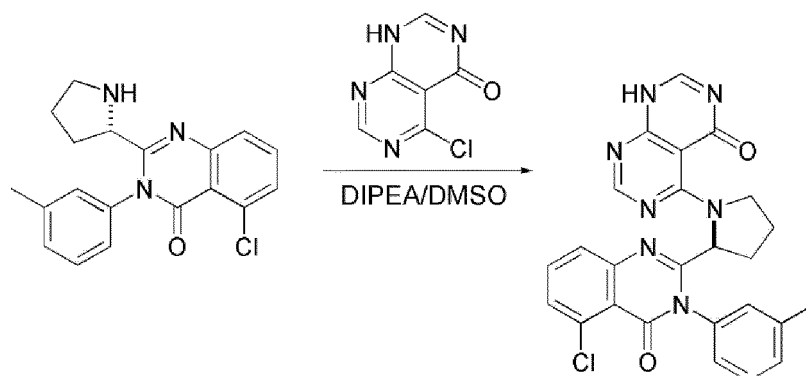
20 Ejemplo 77: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Se prepararon 4,1 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4(3H)-ona (0,01 mmol, rendimiento: 15 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 9,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,52-7,64 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 4,86-4,90 (c, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 1H).

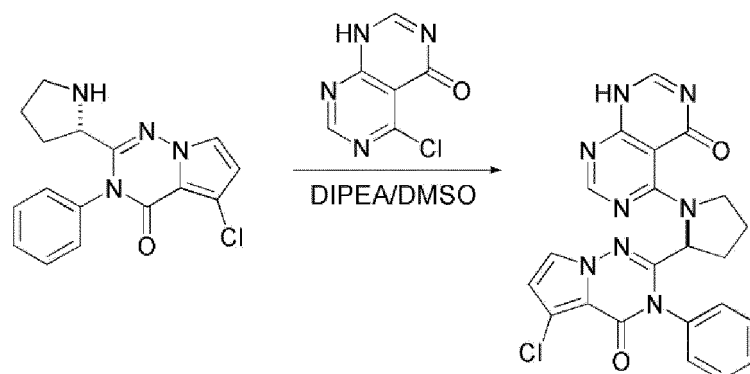
Ejemplo 78: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Se prepararon 10,7 mg de (S)-5-(2-(5-cloro4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,02 mmol, rendimiento: 40 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,47-8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 2,46-2,49 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,31-2,34 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 3H).

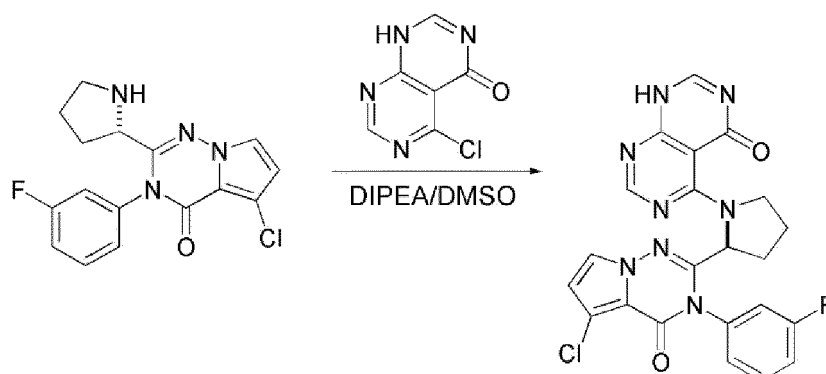
Ejemplo Comparativo 79: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Se prepararon 10 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 13 mg (0,07 mmol, 1,0 equivalente) de 5-cloropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona y 30 mg (0,09 mmol, 1,3 equiv.) de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,02 mmol, rendimiento: 31 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 3H), 1,70-1,76 (m, 1H).

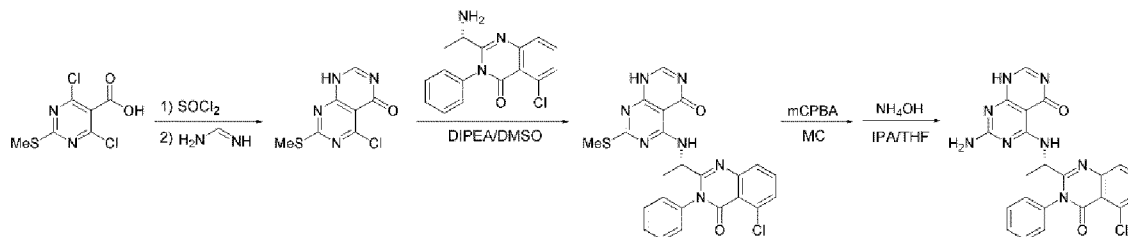
Ejemplo Comparativo 80: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Se prepararon 20 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 16 mg (0,09 mmol, 1,0 equivalente) de 5-cloropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona y 30 mg (0,09 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,04 mmol, rendimiento: 47 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56-8,63 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 1H), 1,86-2,28 (m, 4H).

Ejemplo 81: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: Preparación de 5-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se disolvieron 3,0 g (12,55 mmol, 1,0 equiv.) de ácido 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico en 40 ml de tolueno anhidro, a lo que se añadieron 15 ml de cloruro de tionilo (SOCl₂), seguido de agitación a 115 °C durante 12 horas. La disolvente de reacción se concentró a presión reducida y se secó para dar cloruro de ácido. Después, se prepararon 1,6 g de 5-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 2 del Ejemplo 66 (rendimiento de 2 etapas: 56 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,56-2,58 (d, J = 6,0, 3H), 8,42-8,44 (d, J = 6,0, 1H), 12,88 (s, 1H).

Etapas 2: Preparación de (S)-5-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 22 mg de (S)-5-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 10 mg (0,055 mmol) de 5-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 y 20 mg (0,066 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,044 mmol, rendimiento: 80 %).

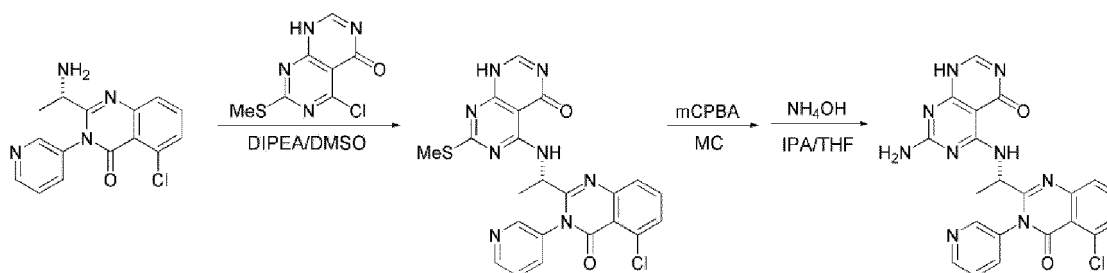
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64-7,33 (m, 7H), 7,36-7,33 (m, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapas 3: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 16 mg de (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 19,6 mg (0,04 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,034 mmol, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61-9,58 (m, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 6H), 4,77-4,72 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 82: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 30 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 60 %).

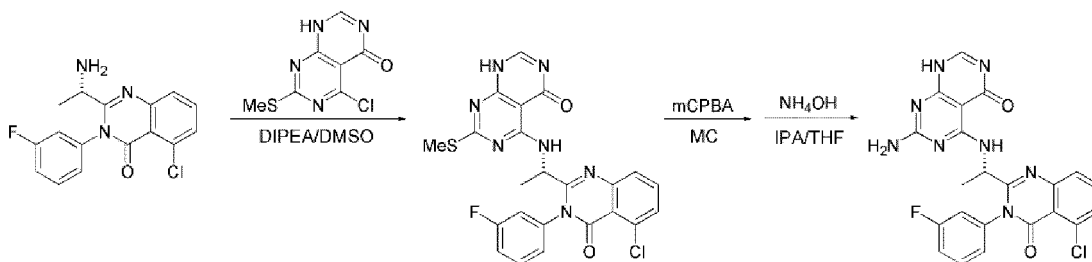
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,77 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,28-9,20 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,63-8,62 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 5H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 2,49 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,56-1,52 (m, 3H).

10 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 11 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 24 mg (0,049 mmol) de (S)-5-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,024 mmol, rendimiento: 49 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,74-8,81 (m, 1H), 8,64-8,73 (m, 1H), 8,03-8,14 (m, 2H), 7,72-7,84 (m, 1H), 7,52-7,67 (m, 3H), 6,80 (s a, 2H), 4,62-4,75 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20 Ejemplo 83: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 38 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,075 mmol, rendimiento: 75 %).

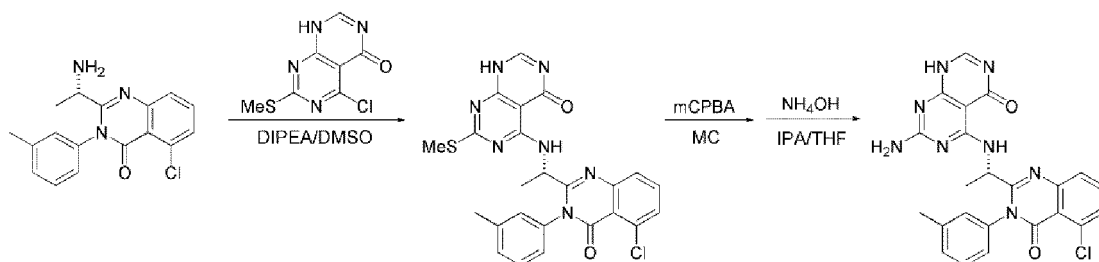
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, -NH), 8,26 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

35 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 27 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,056 mmol, rendimiento: 81 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, -NH), 9,46 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,62-7,31 (m, 6H), 6,87 (s, -NH), 6,64 (s, -NH), 4,80-4,72 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 3H).

45 Ejemplo 84: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



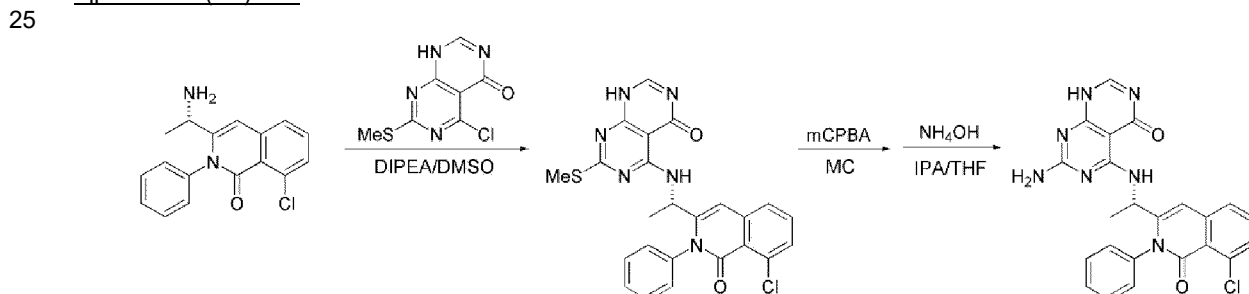
Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 5 Se prepararon 45 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,089 mmol, rendimiento: 89 %).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 6H), 2,48-47 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 15 Se prepararon 35 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,073 mmol, rendimiento: 82 %).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, -NH), 9,60-9,48 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, -NH₂), 4,84-4,77 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,35-1,30 (m, 3H).

Ejemplo 85: Preparación de (S)-7-amino-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



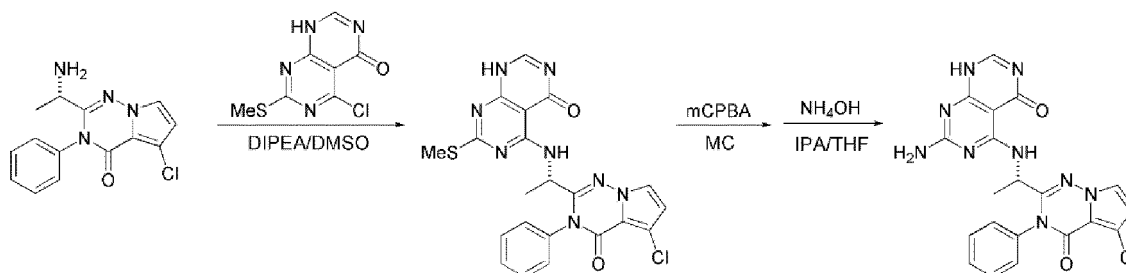
Etapa 1: Preparación de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 30 Se prepararon 35 mg de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 17 mg (0,0743 mmol, 1,0 equivalente) de 5-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 1 del Ejemplo 81 y 27 mg (0,0892 mmol, 1,2 equivalente) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (rendimiento: 96 %).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40-1,42 (d, J = 6,0, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,75-4,80 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,13-9,15 (d, J = 6,0, 1H), 12,78 (s a, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 40 Se prepararon 60 mg de (S)-7-amino-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 170 mg (0,346 mmol) de (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona preparada en la etapa 2 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (rendimiento: 38 %).
- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,31 (d, J = 6,0, 3H), 4,58-4,62 (m, 1H), 6,57-6,94 (m, 3H), 7,42-7,64 (m, 8H), 8,08 (s, 1H), 9,05-9,06 (d, J = 3,0, 1H), 12,24 (s, 1H).

Ejemplo Comparativo 86: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



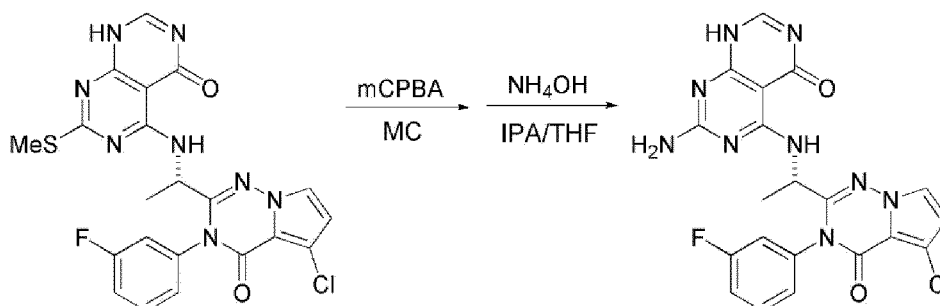
5 Etapla 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)- 7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

10 Se prepararon 102 mg de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 58 mg (0,20 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (rendimiento: 94 %).
 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,30-7,65 (m, 7H), 6,52 (s, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,4Hz, 3H).

15 Etapla 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

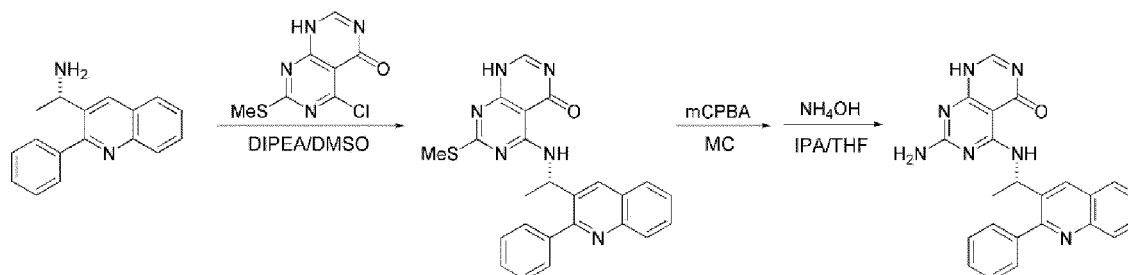
20 Se prepararon 14 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 43 mg (0,089 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,031 mmol, rendimiento: 35 %).
 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s a, 1H), 9,11 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,70 (dd, J = 1,0 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 3H).

30 Ejemplo Comparativo 87: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 Se prepararon 20 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 86 mg (0,172 mmol) de (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 (0,043 mmol, rendimiento: 25 %).
 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 6,95 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 3H).

40 Ejemplo 88: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



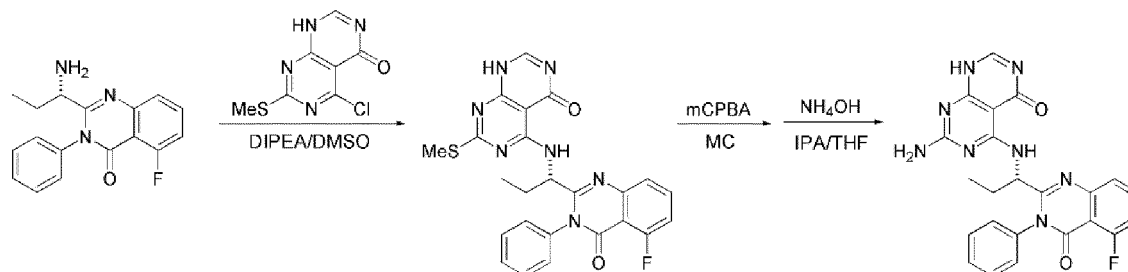
Etapa 1: Preparación de (S)-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 5 Se prepararon 23 mg de (S)-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-1-(2-fenilquinolin-3-il)etanoamina (0,052 mmol, rendimiento: 52 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,32 (s, -NH), 9,31-9,29 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,57-7,43 (m, 4H), 5,78-5,68 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 15 Se prepararon 16 mg de (S)-7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-7-(metiltio)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,039 mmol, rendimiento: 81 %).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, -NH), 9,36 (s, -NH), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,75-7,44 (m, 7H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 4H), 6,86 (m, -NH), 6,75 (m, -NH), 5,48-5,44 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 89: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



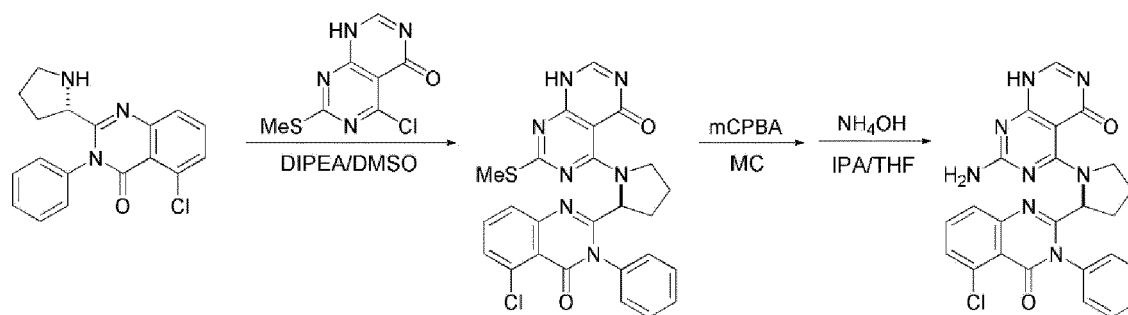
Etapa 1: Preparación de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 30 Se prepararon 45 mg de (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,089 mmol, rendimiento: 89 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,49-9,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72-7,47 (m, 5H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98-1,76 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 40 Se prepararon 34 mg de (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,075 mmol, rendimiento: 88 %).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, -NH), 9,45 (s, -NH), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 5H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,85 (s, -NH), 6,50 (s, -NH), 4,67 (s, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 3H).

Ejemplo 90: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



5 Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 23 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,044 mmol, rendimiento: 80 %).

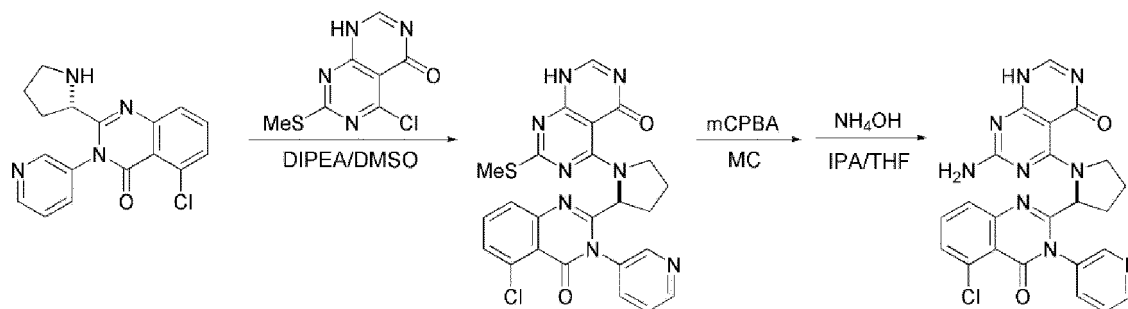
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,69-7,40 (m, 8H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29-2,10 (2H), 1,83-1,76 (m, 2H).

15 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 20 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,043 mmol, rendimiento: 86 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69-7,47 (m, 4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H).

25 Ejemplo 91: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



30 Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

Se prepararon 30 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,057 mmol, rendimiento: 57 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,28-1,24 (m, 1H).

40 Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

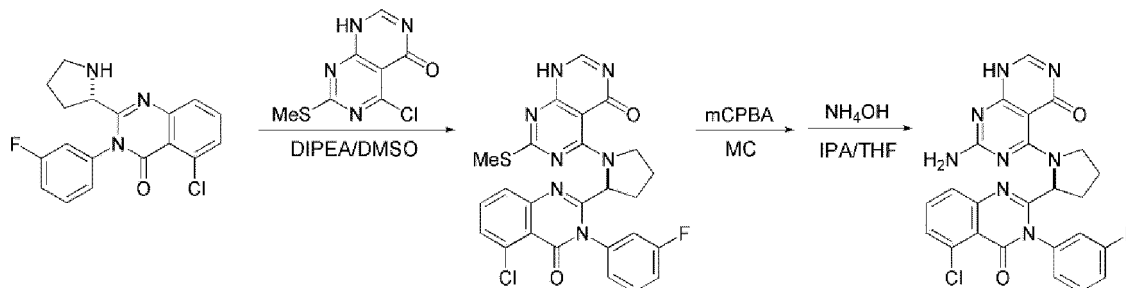
Se prepararon 20 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,043 mmol, rendimiento: 86 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69-7,47 (m,

4H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H).

Ejemplo 92: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5



Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

10

Se prepararon 38 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,071 mmol, rendimiento: 71 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δδ 11,62 (s, -NH), 8,29 (s, 1H), 7,86-8,72 (m, 1H), 7,68-7,41 (m, 5H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

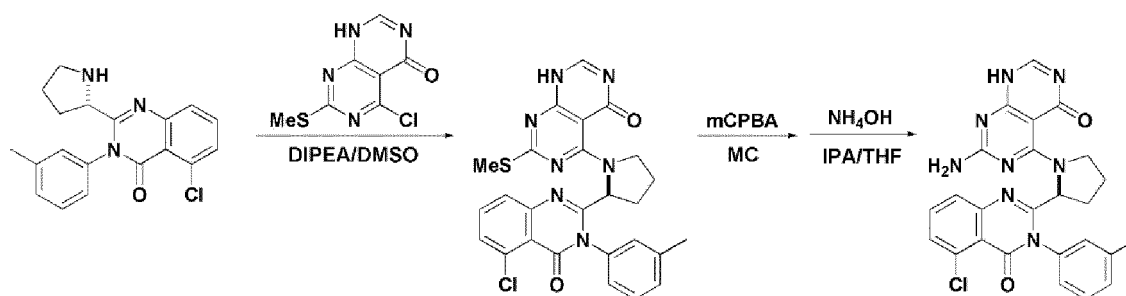
20

Se preparó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δδ 11,76 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95-7,30 (m, 8H), 6,62 (s a, 2H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,65-1,77 (m, 6H).

Ejemplo 93: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30



Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

35

Se preparó 45 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-5-cloro-2-(pirrolidin-2-il)-3-m-tolilquinazolin-4(3H)-ona (0,085 mmol, rendimiento: 85 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,72 (s -NH), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

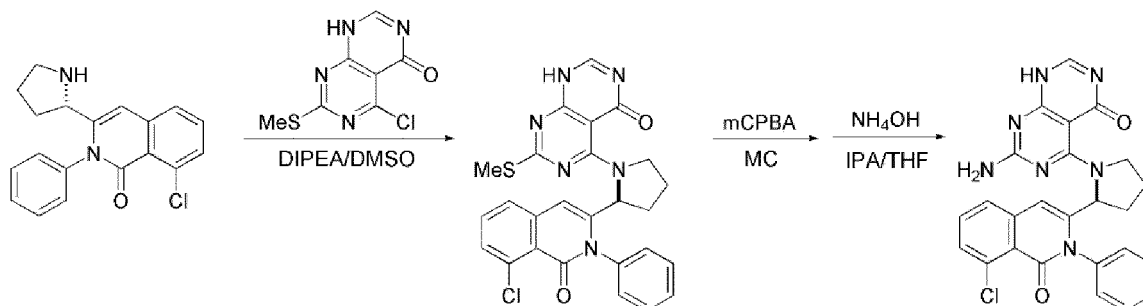
45

Se prepararon 31 mg de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-

il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (0,061 mmol, rendimiento: 77 %).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80-7,20 (m, 7H), 6,53 (s a, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10-1,27 (m, 4H).

Ejemplo 94: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10

Etapas 1: Preparación de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15 Se prepararon 42 mg de (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolina3-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó (S)-8-cloro-2-fenil-3-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4(3H)-ona (0,081 mmol, rendimiento: 81 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,55 (s, -NH), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 7H), 6,63 (s, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).

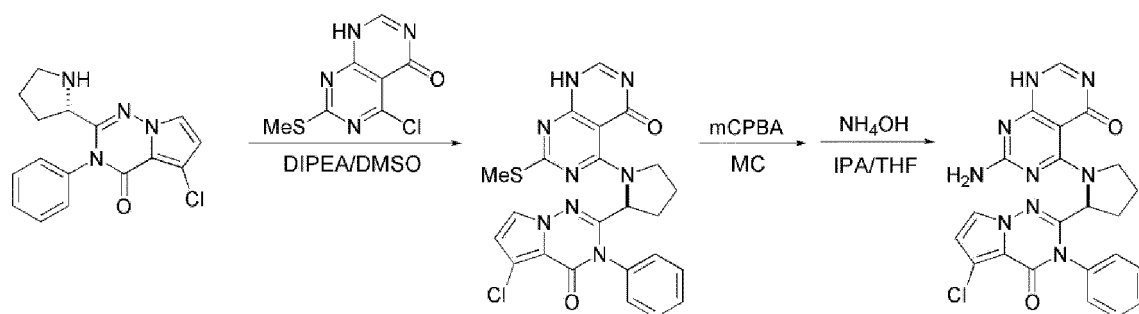
Etapas 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

25

Se preparó (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69-7,33 (m, 8H), 6,65 (s a, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,96-4,80 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 4H).

Ejemplo Comparativo 95: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35

Etapas 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

40 Se prepararon 30 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó clorhidrato de (S)-5-cloro-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,06 mmol, rendimiento: 66 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H),

2,56 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,82-1,72 (s, 1H).

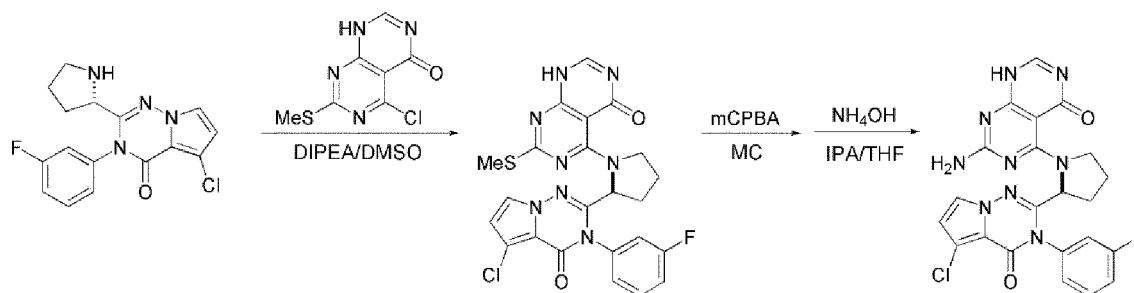
Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5 Se preparó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirroló[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 7,60-7,05 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,45-1,65 (m, 4H).

Ejemplo Comparativo 96: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15



Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

20

Se prepararon 60 mg de (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 excepto porque se usó clorhidrato de (S)-5-cloro-3-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,011 mmol, rendimiento: 79 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,94 (s, -NH), 8,16 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30

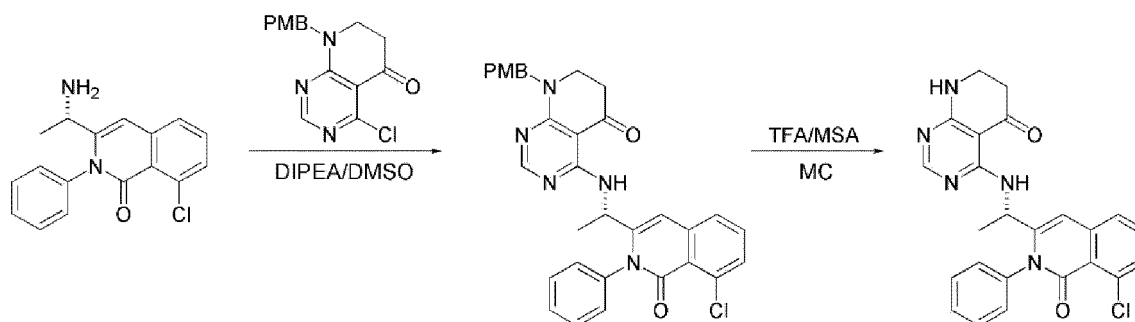
Se preparó (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 4 del Ejemplo 15 excepto porque se usó (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,65-6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,75-3,50 (m, 1H), 2,25-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 97: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

40



Etapa 1: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

45

Se prepararon 326 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 200 mg (0,658 mmol) de 4-cloro-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona y 136 mg (0,790 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34

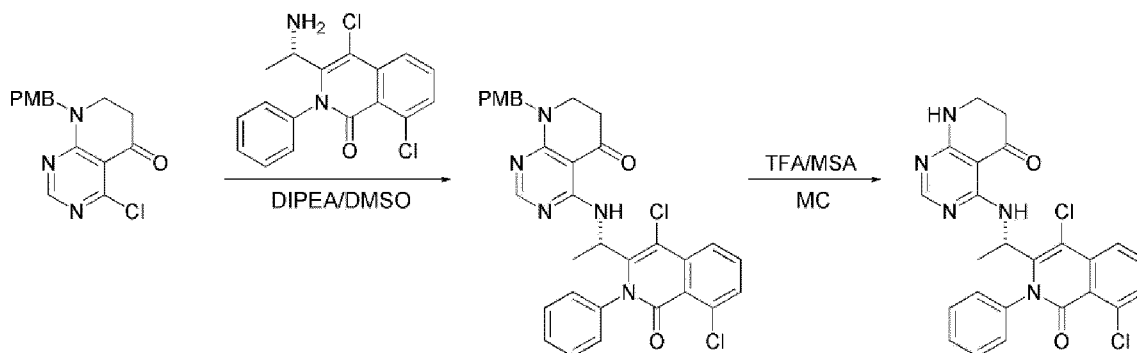
5 (0,576 mmol, rendimiento: 87 %).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35-7,56 (m, 7H), 7,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10 Etapa 2: Preparación de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

Se prepararon 36 mg de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 50 mg (0,088 mmol) de (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,081 mmol, rendimiento: 91 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34-7,55 (m, 7H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (s a, 1H). 4,91 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

20 Ejemplo 98: Preparación de (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



25 Etapa 1: Preparación de (S)-4-((4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

Se prepararon 150 mg de (S)-4-((4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 100 mg (0,30 mmol) de (S)-3-(1-aminoetil)-4,8-dicloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona preparada en la etapa 8 del Ejemplo Preparativo 10 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 5 del Ejemplo 34 (0,25 mmol, rendimiento: 83 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,51-7,64 (m, 5H), 7,19-7,24 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,6Hz, 2H), 5,07-5,11 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,2Hz, 3H).

35 Etapa 2: Preparación de (S)-4-((4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

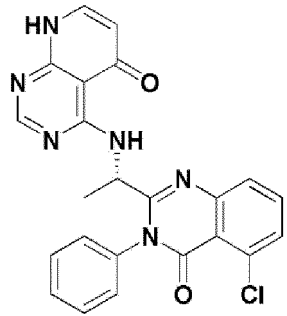
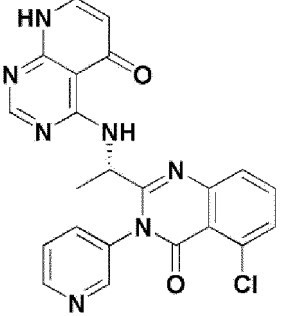
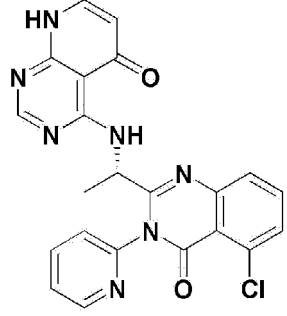
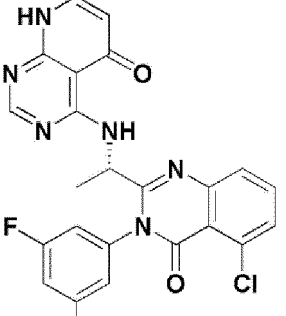
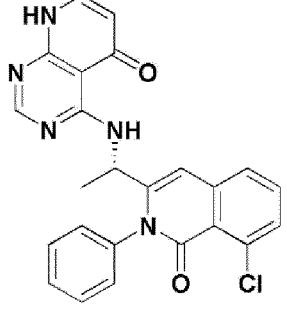
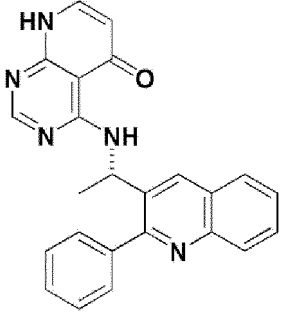
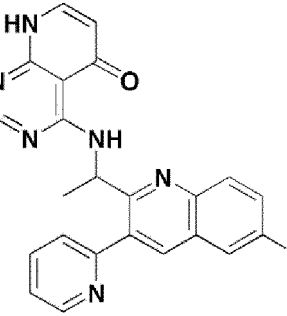
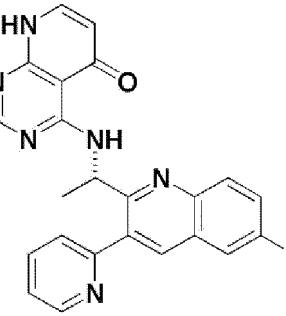
Se prepararon 78 mg de (S)-4-((4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco usando 100 mg (0,17 mmol) de (S)-4-((4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona preparada en la etapa 1 de acuerdo con la misma manera que se describe en la etapa 8 del Ejemplo 1 (0,16 mmol, rendimiento: 98 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 6,7Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 9,48-7,63 (m, 5H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,03-5,11 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,2Hz, 3H).

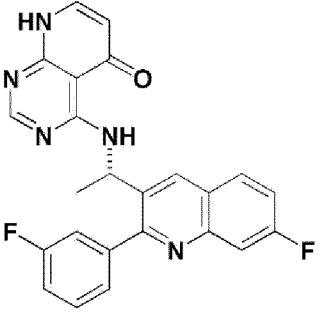
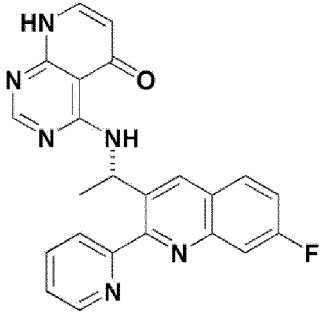
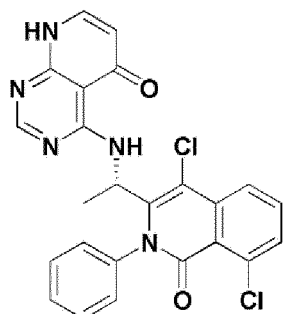
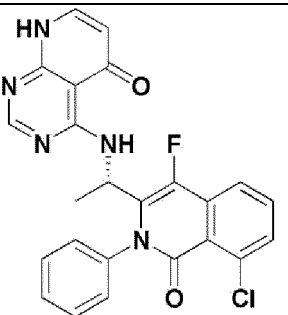
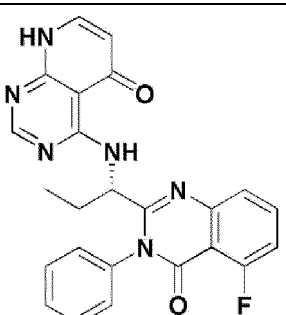
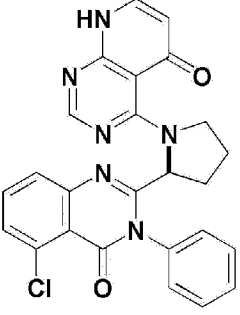
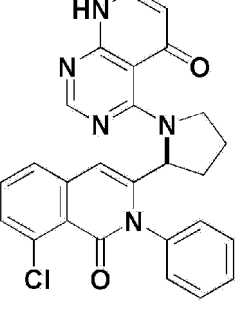
Las fórmulas de los compuestos preparados en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos anteriores se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

50

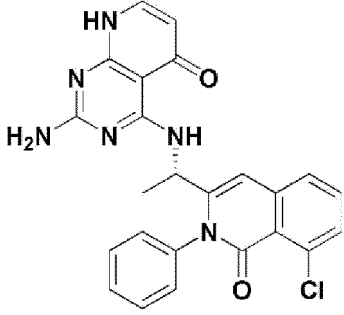
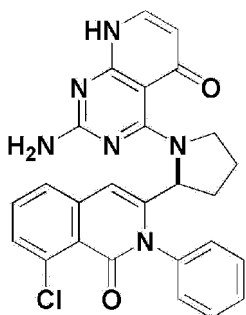
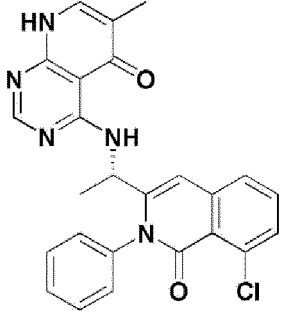
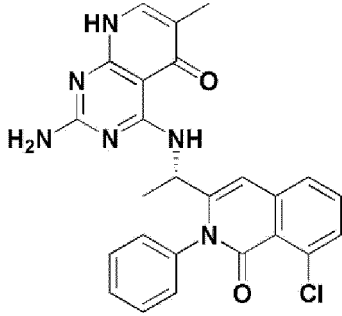
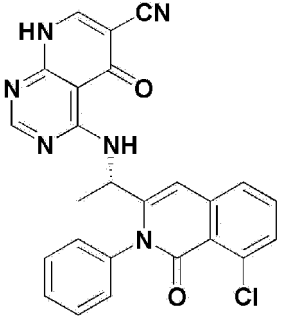
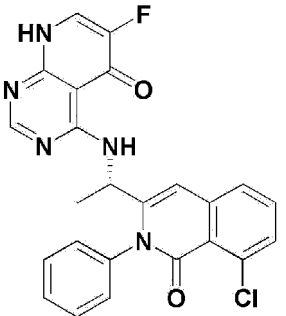
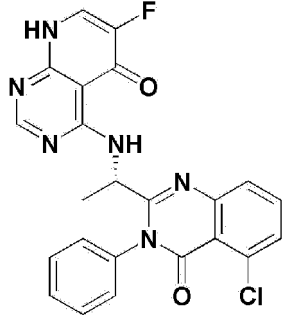
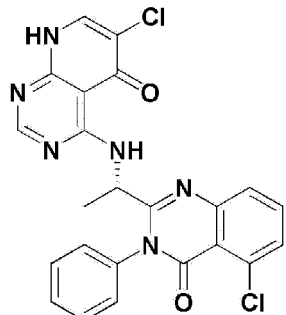
[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
1		2	
3		4	
5		6	
7		7-1	

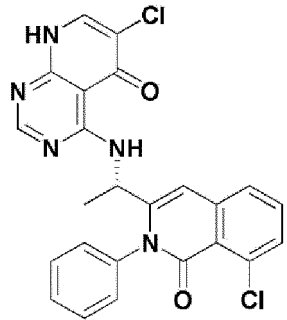
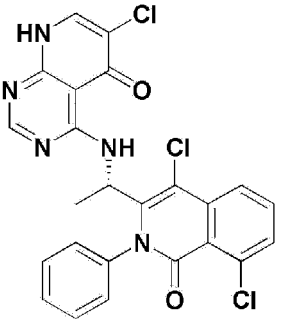
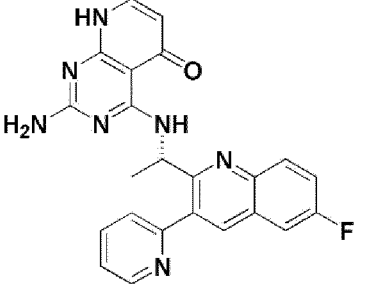
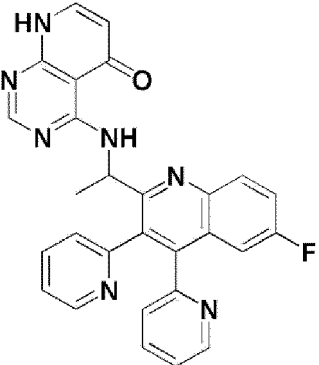
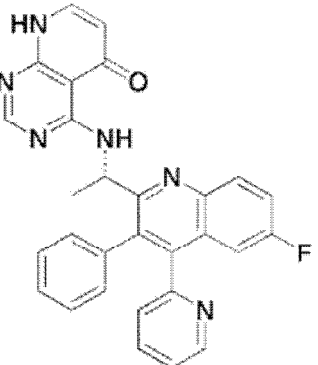
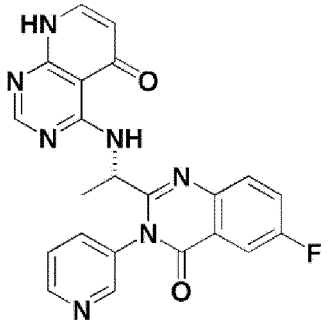
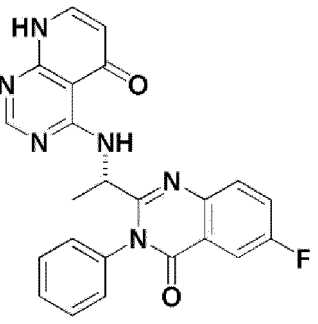
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
8			
9		10	
11		12	
13			
		14	

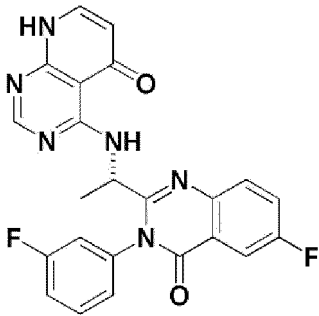
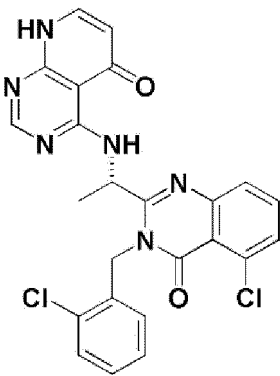
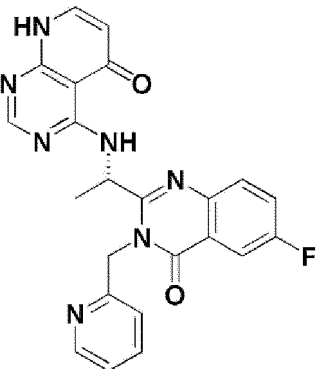
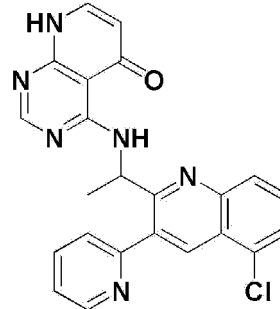
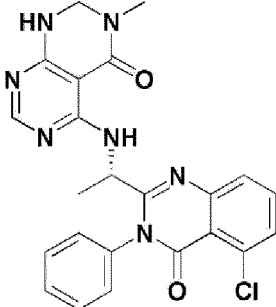
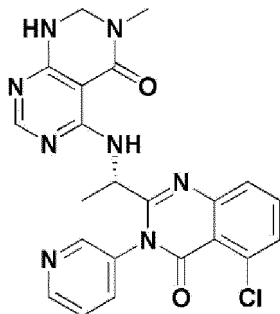
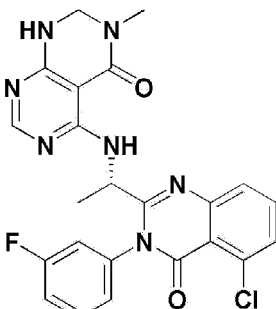
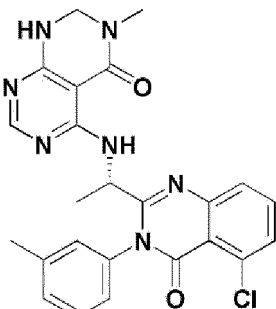
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

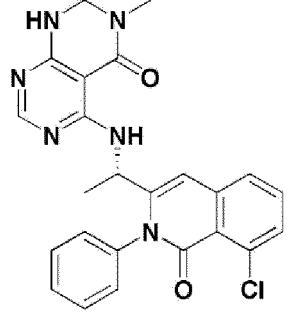
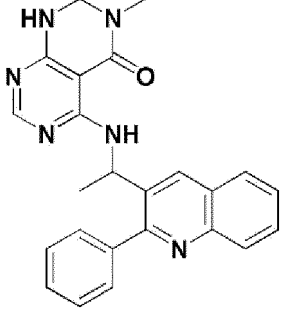
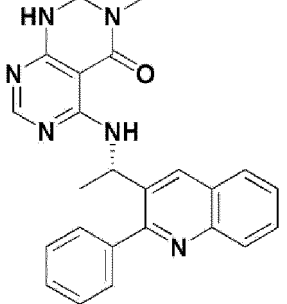
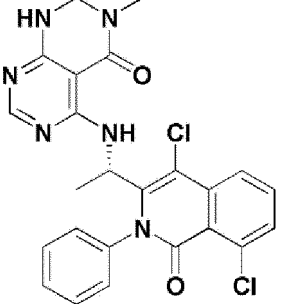
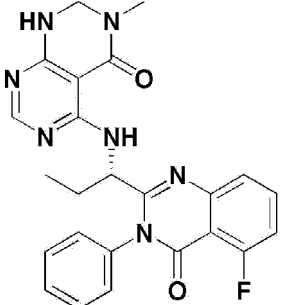
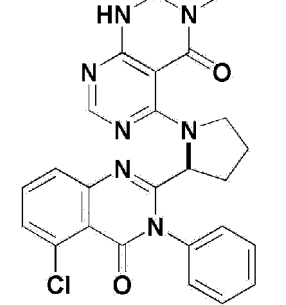
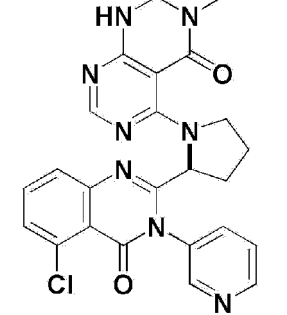
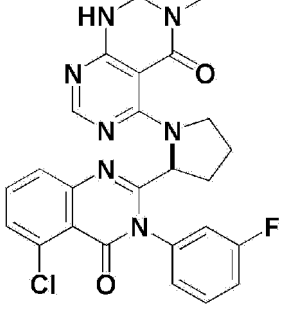
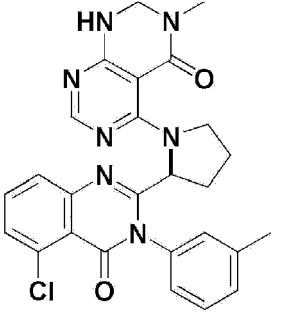
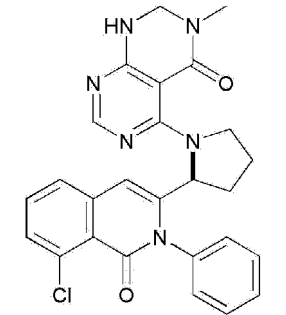
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
23		24	
25			
26		27	
28		29	

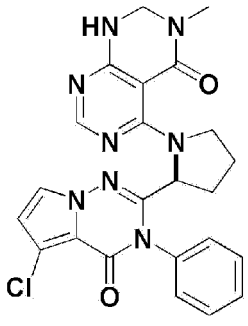
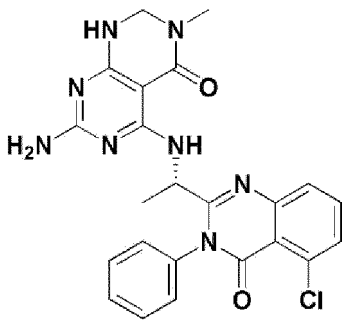
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	

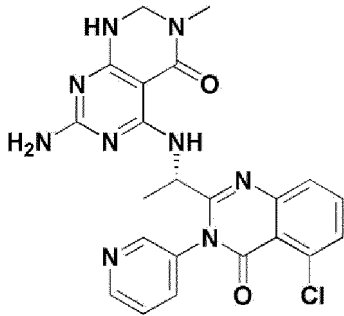
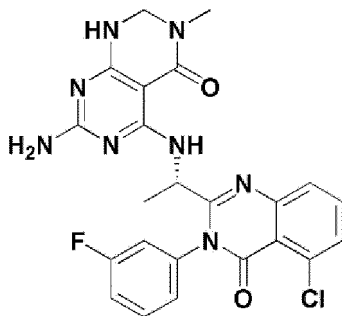
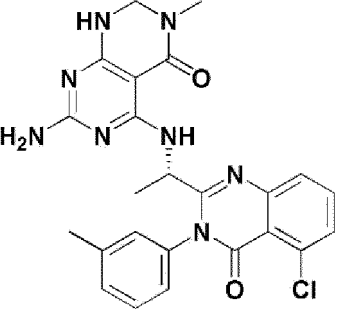
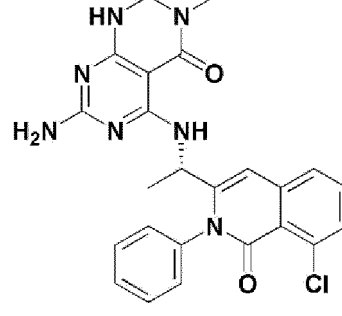
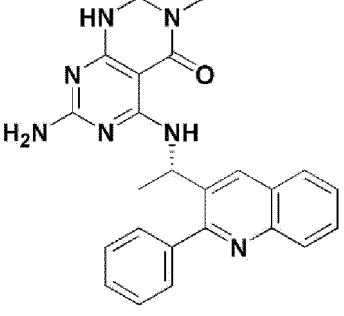
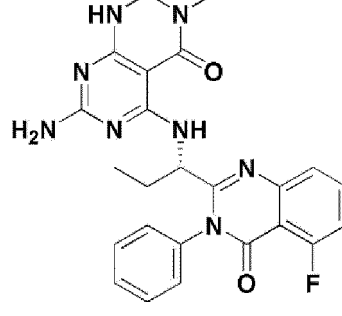
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
38		39	
39-1		40	
41		42	
43		44	
45		46	

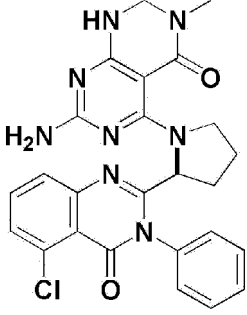
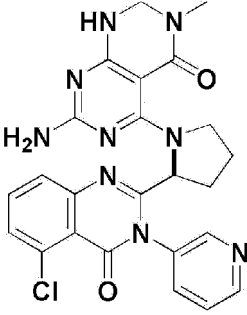
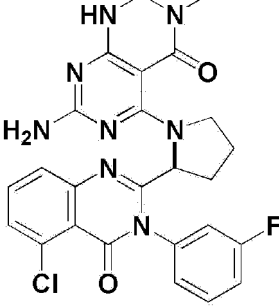
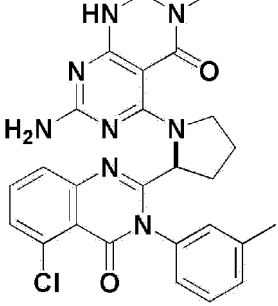
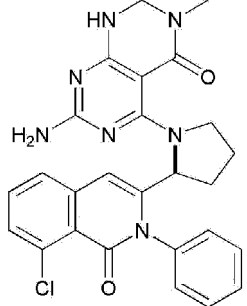
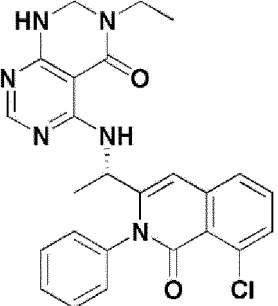
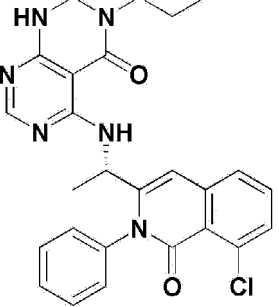
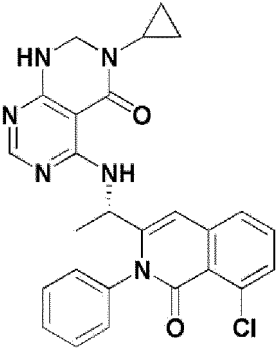
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
*47		48	

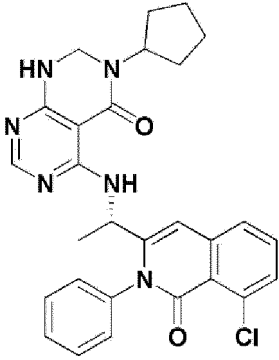
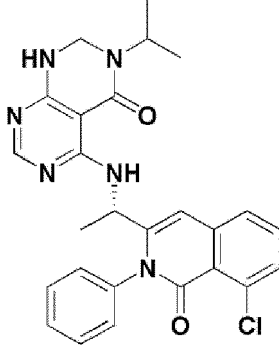
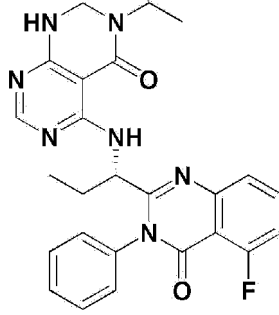
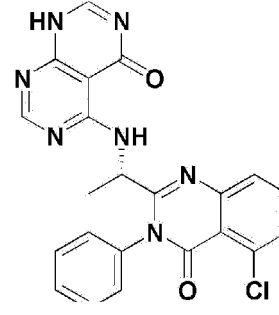
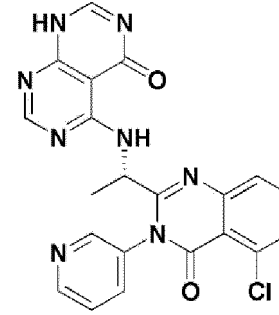
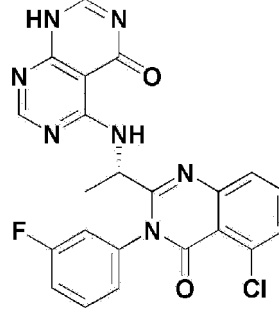
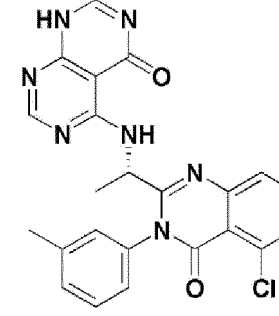
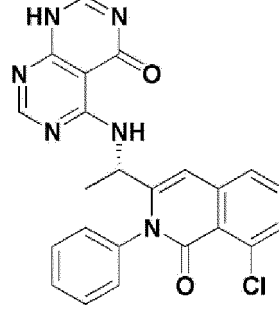
[Tabla 2]

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
49		50	
51		52	
53		54	

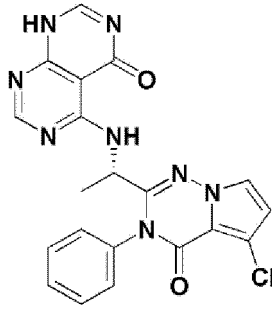
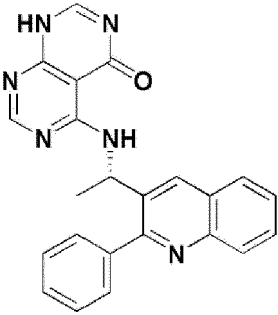
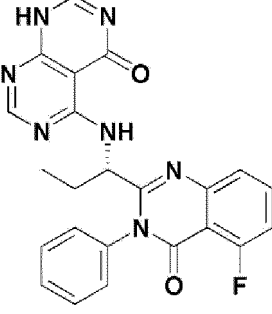
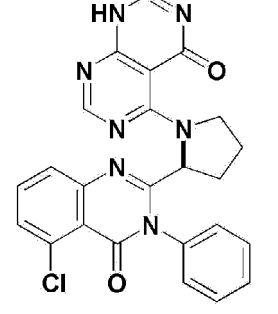
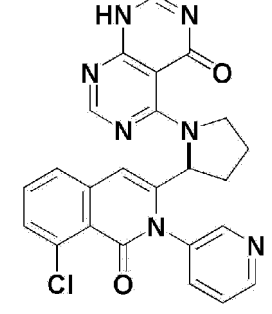
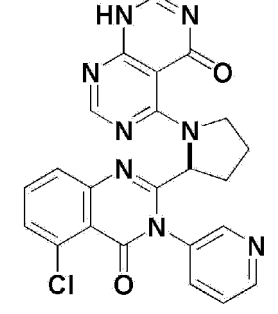
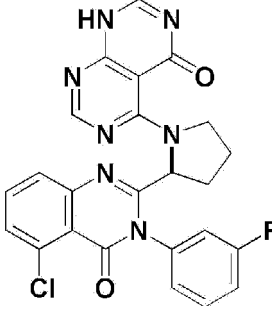
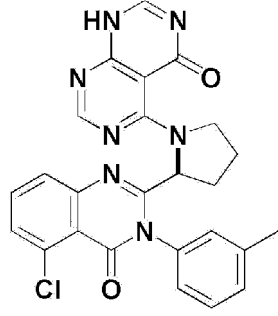
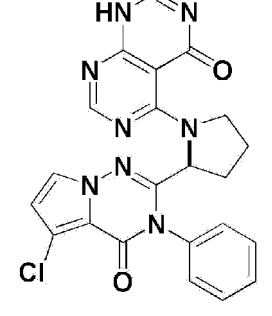
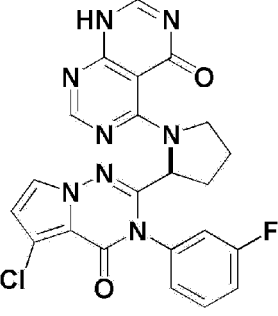
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

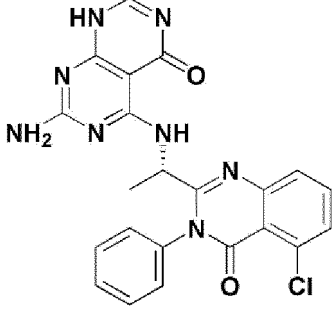
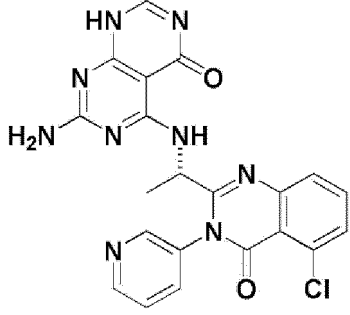
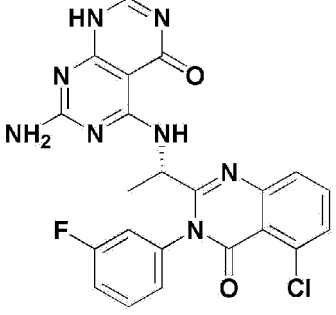
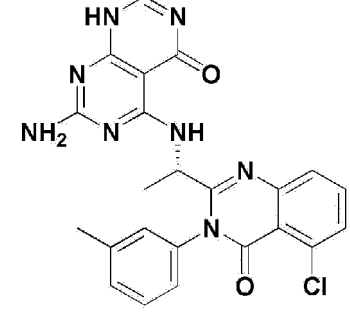
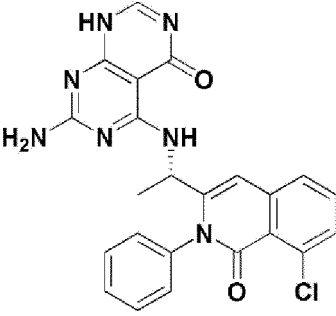
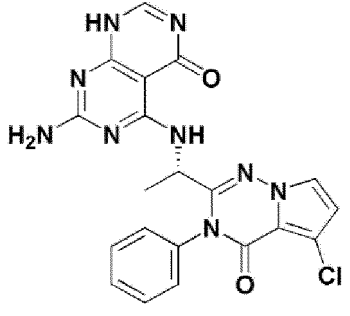
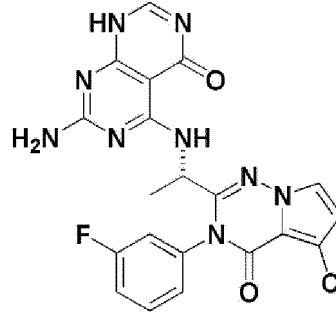
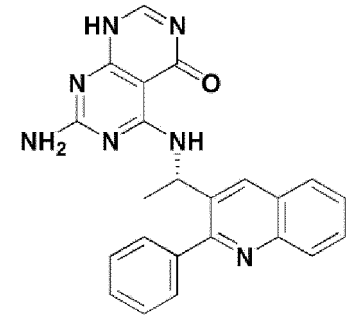
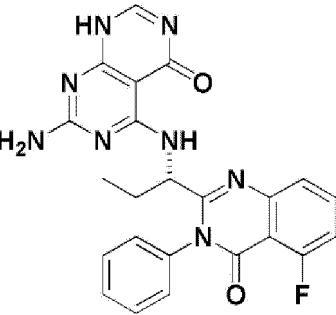
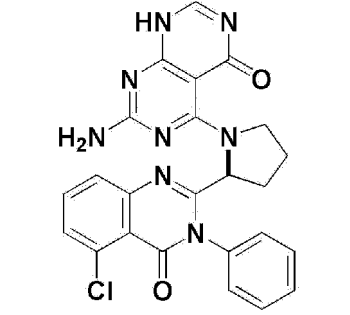
(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
*71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
*79		*80	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
81		82	
83		84	
85		*86	
*87		88	
89		90	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
91		92	
93		94	
*95		*96	
97		98	
* Ejemplo comparativo			

Ejemplo experimental 1: Inhibición de fosfatidilinositol 3-quinasa alfa (PI3K α)

5 La inhibición de la fosfatidilinositol 3 quinasa alfa (PI3K α) por los compuestos preparados en los Ejemplos 1-98 se investigó mediante el siguiente experimento. La actividad de inhibición de cada compuesto se midió en las siguientes condiciones: ATP = 10 μ M y concentración de la muestra = 100 nM.

10 Etapa 1: Células de cáncer de mama humano (MDA-MB-453) cultivadas en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco, Hyclon, SH30243.01) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclon, EE. UU.) se distribuyeron en una plaza e 12 pocillos a la densidad de 1.000.000 células/pocillo. Las células se estabilizaron en CO₂ a 37 °C

durante 24 horas y luego se trataron con cada compuesto durante 1 hora y media. Las células se trataron con 10 ng/ml de EGF (factor de crecimiento epidérmico, 10 µg/ml; R&D, 2150-C5) para aumentar la actividad intracelular de PI3K alfa. 5 minutos después, se descartó el medio y las células se lavaron con PBS frío (solución salina tamponada con fosfato, Gibco, 14190-250). A continuación, el PBS se eliminó por completo utilizando una pipeta. La transferencia Western se realizó como se describe en la etapa 2 para evaluar la actividad de PI3K alfa intracelular.

Etapa 2: Transferencia de tipo Western

Las células estimuladas se transfirieron a un tubo de 1,5 ml, seguido de centrifugación a 3.000 rpm durante 1 minuto. A esto se añadieron 100 µl de tampón RIPA (tampón de ensayo de inmunoprecipitación, Tris-HCl 50 mM, EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, PMSF 1 mM, pH 8,0; ELPIS, Corea), que se almacenó en un refrigerador a 4 °C durante 12 horas. La centrifugación se realizó a 4 °C a 14.000 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo de 1,5 ml. La proteína se cuantificó mediante el método BCA (ácido bicinonínico) y se prepararon muestras. La composición de la muestra fue la siguiente: tampón de muestra (ELPIS, EBA-1052) 5X, 10 µg de proteína y tampón de muestra 1X para que el volumen total sea 20 µl. La muestra se calentó a 100 °C durante 5 minutos. El vapor de agua evaporado se condensó en un frigorífico. El líquido que queda en la pared se cayó por centrifugación durante unos segundos. La muestra se pasó a gel de acrilamida SDS (dodecilsulfato de sodio) al 10 % para la separación. La proteína separada se transfirió a una membrana de PVDF (difluoruro de polivinilo), seguido de reacción con anticuerpo pAkt (fosfoproteína quinasa B) (Ser473 o Thr308; Cell signaling, 9271s o 13038s) durante 12 horas a 4 °C. La membrana se lavó con TBST (solución salina tamponada con Tris con Tween 20, Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,1 % de Tween-20) tres veces durante 5 minutos cada una, contra el cual se añadió el anticuerpo secundario (anticuerpo de conejo, Santacruz, sc-2004), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La membrana se lavó con TBST tres veces durante 10 minutos cada una, a lo que se pulverizó ECL (quimioluminiscencia mejorada, Thermo, NCI34095KR). Las bandas se investigaron utilizando LAS-3000.

Ejemplo experimental 2: Inhibición de fosfatidilinositol 3-quinasa beta (PI3K β)

La inhibición de la fosfatidilinositol 3 quinasa beta (PI3K β) por los compuestos preparados en los Ejemplos 1-98 se investigó mediante el siguiente experimento. La actividad de inhibición de cada compuesto se midió en las siguientes condiciones: ATP = 10 µM y concentración de la muestra = 100 nM.

"células de cáncer de próstata humano (células PC3) cultivadas en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco, Hyclon, SH30243.01) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclon, EE. UU.) se distribuyeron en una placa e 12 pocillos a la densidad de 1.000.000 células/pocillo. Las células se estabilizaron en CO₂ a 37 °C durante 24 horas y luego se trataron con cada compuesto durante 1 hora y media. Las células se trataron con 10 ng/ml de LPA (ácido lisofosfatídico, 10 µg/ml; R&D, 2150-C5) para aumentar la actividad intracelular de PI3K beta. 5 minutos después, se descartó el medio y las células se lavaron con PBS frío (solución salina tamponada con fosfato, Gibco, 14190-250). A continuación, el PBS se eliminó por completo utilizando una pipeta. La transferencia Western se realizó de la misma manera a la descrita en la etapa 2 del ejemplo experimental 1 para evaluar la actividad de PI3K beta intracelular.

Ejemplo experimental 3: Inhibición de fosfatidilinositol 3-quinasa gamma (PI3K γ)

La inhibición de la fosfatidilinositol 3 quinasa gamma (PI3K γ) por los compuestos preparados en los Ejemplos 1-98 se investigó mediante el siguiente experimento. La actividad de inhibición de cada compuesto se midió en las siguientes condiciones: ATP = 10 µM y concentración de la muestra = 100 nM.

Macrófagos (RAW264.7) cultivados en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco, Hyclon, SH30243.01) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclon, EE. UU.) se distribuyeron en una placa e 12 pocillos a la densidad de 1.000.000 células/pocillo. Las células se estabilizaron en CO₂ a 37 °C durante 24 horas y luego se trataron con cada compuesto durante 1 hora y media. Las células se trataron con 10 ng/ml de C5a (componente del complemento 5a, 10 µg/ml; R&D, 2150-C5) para aumentar la actividad intracelular de PI3K gamma. 5 minutos después, se descartó el medio y las células se lavaron con PBS frío (solución salina tamponada con fosfato, Gibco, 14190-250). A continuación, el PBS se eliminó por completo utilizando una pipeta. La transferencia Western se realizó de la misma manera a la descrita en la etapa 2 del ejemplo experimental 1 para evaluar la actividad de PI3K gamma intracelular.

Ejemplo experimental 4: Inhibición de fosfatidilinositol 3-quinasa delta (PI3K δ)

La inhibición de la fosfatidilinositol 3 quinasa delta (PI3K δ) por los compuestos preparados en los Ejemplos 1-98 se investigó mediante el siguiente experimento. La actividad de inhibición de cada compuesto se midió en las siguientes condiciones: ATP = 10 µM y concentración de la muestra = 100 nM.

Se distribuyeron células Raji cultivadas en RPMI1640 (Hyclone, SH30027.02) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclon, EE.UU.) en una placa de 12 pocillos a la densidad de 1.000.000 de células/pocillo. Las células se

estabilizaron en CO₂ a 37 °C durante 24 horas y luego se trataron con cada compuesto durante 1 hora y media. Las células se trataron con 0,25 µg/ml de IgM (inmunoglobulina M, Southern Biotech, EE.UU.) para aumentar la actividad intracelular de PI3K delta. 30 minutos después, se descartó el medio y las células se lavaron con PBS frío (solución salina tamponada con fosfato, Gibco, 14190-250). A continuación, el PBS se eliminó por completo utilizando una pipeta. La transferencia Western se realizó de la misma manera que se describe en la etapa 2 del ejemplo experimental 1 para evaluar la actividad de PI3K delta intracelular.

5 Se investigó la inhibición de la fosfatidilinositol 3-quinasa alfa, beta, gamma y delta (PI3K α, β, γ y δ) por los compuestos preparados en los Ejemplos 1-46, 48-70, 72-78, 81-85, 88-94, 97 y 98, y los ejemplos comparativos 47, 10 71,79, 80, 86, 87, 95, 96 y los resultados obtenidos en los ejemplos experimentales 1-4 se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	PI3 quinasa (p110α/p85α) (h)	PI3 quinasa (p110β/p86α) (h)	PI3 quinasa (p120γ) (h)	PI3 quinasa (p110δ/p85α) (h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	+++
10	+	+	++	+++
11	+	+	++	+++
12	+	+	++	+++
13	+	+	++	+++
14	+	+	++	++
15	++	++	++	+++
16	+	+	++	++
17	+	+	++	++
18	++	++	++	+++
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+++
21	++	++	++	+++
22	+	+	++	+++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	+	+++	+++
26	+	+	+	++
27	+	+	++	++
28	+	+	+	++

(continuación)

Ejemplo	PI3 quinasa (p110 α /p85 α) (h)	PI3 quinasa (p110 β /p86 α) (h)	PI3 quinasa (p120 γ) (h)	PI3 quinasa (p110 δ /p85 α) (h)
29	+	+	++	+++
30	+	+	++	+++
31	+	+	+	++
32				+
33	+	+	++	+++
34			++	+++
35			++	++
36			++	+++
37			++	+++
38	++	+	+++	+++
39			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
*47			++	++
48			+++	+++
49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++
56			+	+
57			++	+
58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+

ES 2 816 050 T3

(continuación)

Ejemplo	PI3 quinasa (p110α/p85α) (h)	PI3 quinasa (p110β/p86α) (h)	PI3 quinasa (p120γ) (h)	PI3 quinasa (p110δ/p85α) (h)
64			+	+
65			+	+
66			+	++
67			+	+
68			+	+
69			+	++
70			++	++
*71			+	++
72			+	+
73			+	+
74			+	+
75			+	++
76			+	+
77			+	+
78			+	+
*79	+	+	+	+
*80			+	+
81			++	++
82			++	++
83			+	+
84			++	++
85	+	+	++	++
*86			++	++
*87			++	+++
88	++	++	++	++
89			++	++
90			+	+
91			+	+
92			+	+
93			+	+
94			++	++
*95	+	+	++	++
*96			+	+
97			++	+++
98	+	++	++	+++

(En la Tabla 3,
+ indica "más de 500 nM";

(continuación)

Ejemplo	PI3 quinasa (p110 α /p85 α) (h)	PI3 quinasa (p110 β /p86 α) (h)	PI3 quinasa (p120 γ) (h)	PI3 quinasa (p110 δ /p85 α) (h)
++ indica "más de 10 nM ~ hasta 500 nM"; y +++ indica "hasta 10 μ M"; * indica un ejemplo comparativo.				

5 Como se muestra en la Tabla 3, como resultado de la investigación de la inhibición de PI3K α , β , γ y δ por los compuestos representados por la fórmula 1 de la presente invención, los compuestos de la invención fueron excelentes para inhibir la actividad de PI3K α , β , γ y δ . En particular, los compuestos inhibieron la actividad de la PI3 quinasa y o δ incluso a una concentración muy baja.

10 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidor de la PI3 quinasa, para que puedan usarse de manera eficaz para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la PI3 quinasa, incluido el cáncer, tal como neoplasias hematológicas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral; enfermedades autoinmune, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren; y enfermedades respiratorias, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

20 Los métodos de preparación de la invención representados por las fórmulas de reacción 1 ~ 3 son métodos novedosos que no solo facilitan la preparación de los compuestos representados por las fórmulas 11, 20 y 23, que son los intermedios del compuesto representado por la fórmula 1, sino que también proporcionan varias etapas para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar los compuestos intermedios representados por las fórmulas 11, 20 y 23 con el compuesto que puede reaccionar con los sustituyentes de dichos compuestos.

25

Ejemplo de fabricación 1: Preparación de polvo

El compuesto representado por la fórmula 1,	2 g
Lactosa	1 g

Los polvos se prepararon mezclando todos los componentes anteriores, que se cargaron en envases herméticos según el método convencional de preparación de polvos.

Ejemplo de fabricación 2: Preparación de comprimidos

El compuesto representado por la fórmula 1,	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

30

Los comprimidos se prepararon mezclando todos los componentes anteriores mediante el método convencional para preparar comprimidos.

Ejemplo de fabricación 3: Preparación de cápsulas

El compuesto representado por la fórmula 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

35 Las cápsulas se prepararon mezclando todos los componentes anteriores, que se cargaron en cápsulas de gelatina de acuerdo con el método convencional para preparar cápsulas.

Ejemplo de fabricación 4: Preparación de solución inyectable

El compuesto representado por la fórmula 1	100 mg
Manitol	180 mg
Na ₂ HPO ₄ •2H ₂ O	26 mg
Agua destilada	2974 mg

40 Las soluciones inyectables se prepararon mezclando todos los componentes anteriores mediante el método convencional para preparar soluciones inyectables.

Ejemplo de fabricación 5: Preparación de alimento saludable

El compuesto representado por la fórmula 1	500 ng
Acetato de vitamina A	70 mg
Vitamina E	1,0 mg
Vitamina B1	0,13 mg
Vitamina B2	0,15 mg
Vitamina B6	0,5 mg
Vitamina B12	0,2 µg
Vitamina C	10 mg
Biotina	10 µg
Amida de ácido nicotínico	1,7 mg
Ácido fólico	50 µg
Pantotenato de calcio	0,5 mg
Minerales	cantidad adecuada
Sulfato ferroso	1,75 mg
Óxido de cinc	0,82 mg
Carbonato de magnesio	25,3 mg
Fosfato de potasio monobásico	15 mg
Fosfato de potasio dibásico	55 mg
Citrato potásico	90 mg
Carbonato de calcio	100 mg
Cloruro de magnesio	24,8 mg

5 Se mezclaron vitaminas y minerales de acuerdo con la tasa de composición preferible para alimentos saludables. Sin embargo, la tasa de composición se puede ajustar. Los constituyentes se mezclaron de acuerdo con el método convencional para preparar alimentos saludables y, a continuación, la composición para alimentos saludables se preparó de acuerdo con el método convencional.

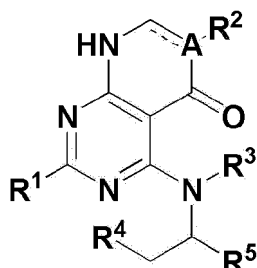
10 Los expertos en la técnica apreciarán que las concepciones y realizaciones específicas desveladas en la descripción anterior se pueden utilizar fácilmente como base para modificar o diseñar otras realizaciones para llevar a cabo los mismos propósitos de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula 1, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[Fórmula 1]



10 en la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

R¹ es hidrógeno (H) o -NH₂;

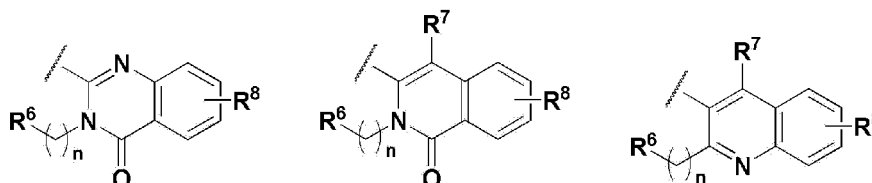
15 R² es H, -CN, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; o

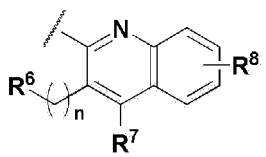
R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo no sustituido de 5 - 7 miembros que contiene un átomo de N junto con los átomos que están conjugados al mismo; y

R⁵ es

20



o



25

en donde, n es un número entero de 0 - 3,

R⁶ es arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado y alquilsulfonilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

30

R⁷ y R⁸ son independientemente H, halógeno, -CN, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que

35

consiste en N, O y S, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado, o -NR⁹R¹⁰, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, alquilamino C₁₋₅ lineal o ramificado, arilo C₆₋₁₀ sin

40

sustituir o sustituido, heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, o heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo C₆₋₁₀ sustituido, dicho heteroarilo de 5 - 10 miembros sustituido y dicho heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros sustituido puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado.

2. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

45

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

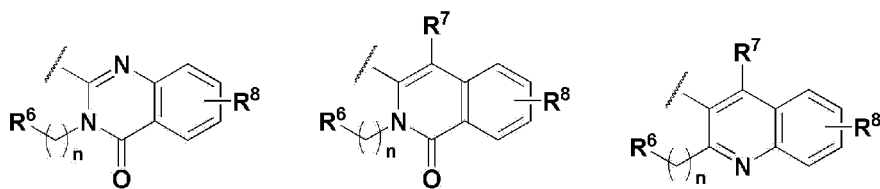
R¹ es H o -NH₂;

R² es H, -CN, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₅ sin sustituir o halógeno;

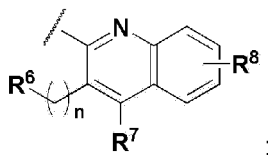
5 R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; o

R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo no sustituido de 5 - 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos de N junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

R⁵ es



o



en donde, n es un número entero de 0 o 1,

R⁶ es arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 5 - 10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

20 R⁷ es H, halógeno, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 5 - 7 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, y

25 R⁸ es H, halógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o alcoxi C₁₋₃ lineal o ramificado.

3. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

30 — es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

R¹ es H o -NH₂;

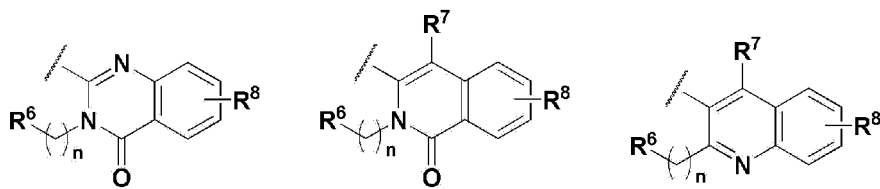
R² es H, -CN, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₅ sin sustituir o halógeno;

R³ es H;

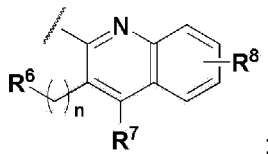
35 R⁴ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado; o

R³ y R⁴ pueden formar heterocicloalquilo no sustituido de 5 - 7 miembros que contiene un átomo de N junto con los átomos que están conjugados al mismo; y

R⁵ es



o



en donde, n es un número entero de 0 o 1,

R⁶ es fenilo o piridinilo sin sustituir o sustituido,

en el fenilo y piridinilo sustituido mencionado, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado pueden estar sustituidos;

R⁷ es H, halógeno o heteroarilo de 5 - 7 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos de N, en el que dicho arilo sustituido y dicho heteroarilo sustituido pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, y

R⁸ es H, halógeno o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado.

4. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

— es un enlace simple o un doble enlace;

A es carbono (C) o nitrógeno (N);

R¹ es H o -NH₂;

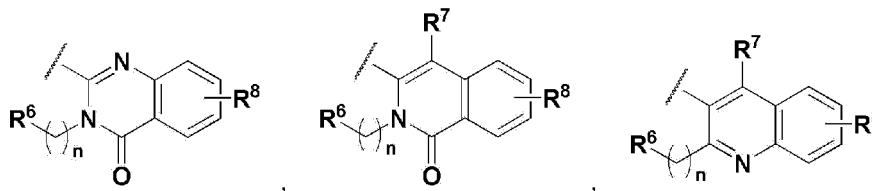
R² es H, -F, -Cl, -CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclopentilo;

R³ es H;

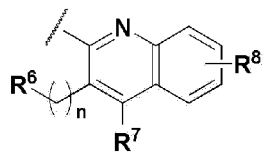
R⁴ es H o metilo; o

R³ y R⁴ pueden formar pirrolidina junto con los átomos que están conjugados con el mismo; y

R⁵ es



o



en donde, n es un número entero de 0 o 1,

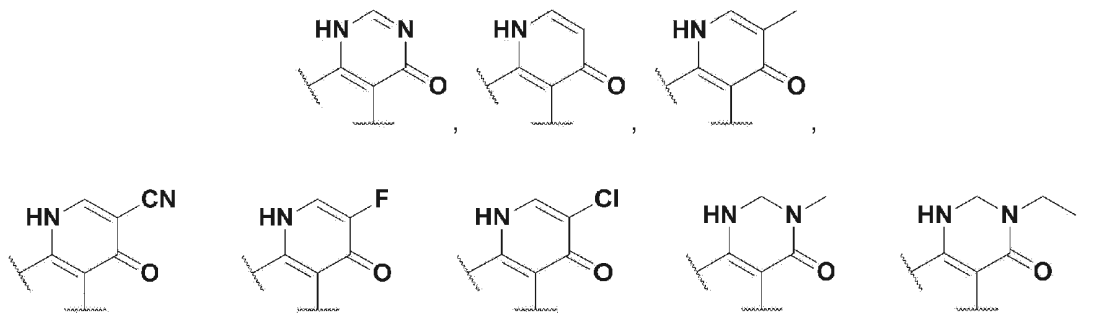
R⁶ es fenilo o piridinilo sin sustituir o sustituido,

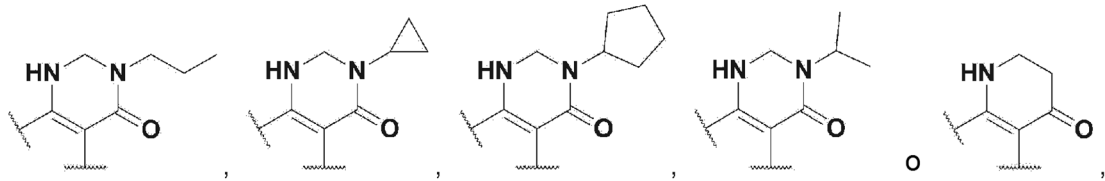
en el fenilo y piridinilo sustituido mencionado, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl y metilo pueden estar sustituidos;

R⁷ es H, -F, -Cl o piridinilo; y

R⁸ es H, -F o -Cl.

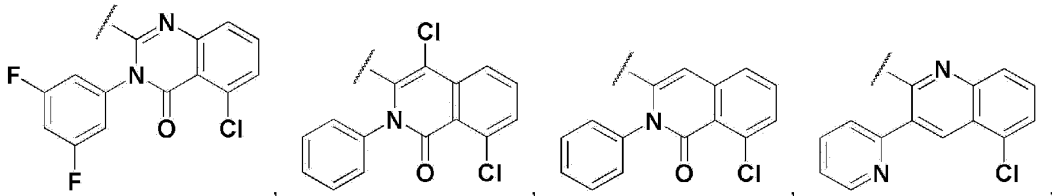
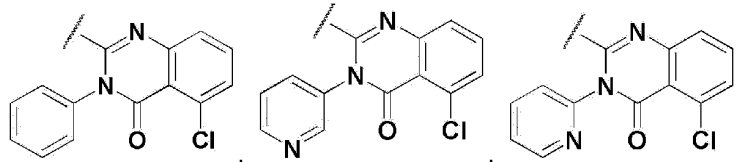
5. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo que contiene A y R² se ilustra mediante



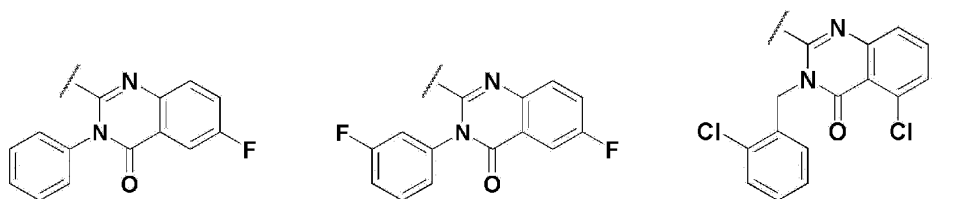
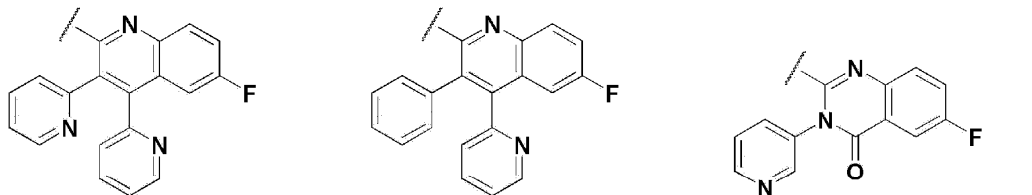
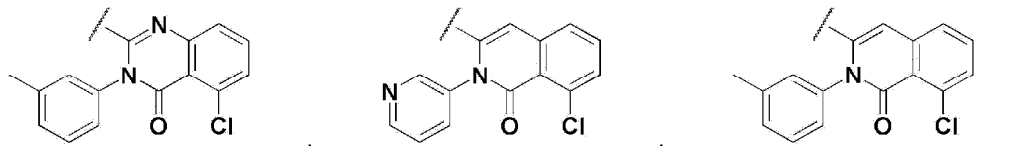
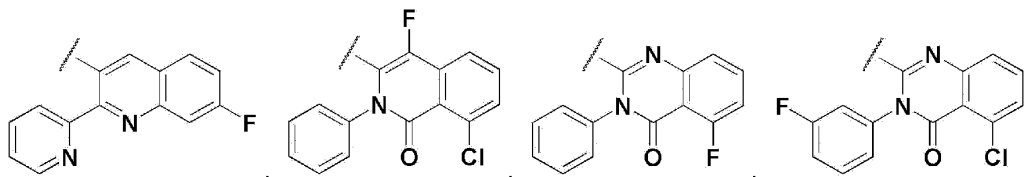
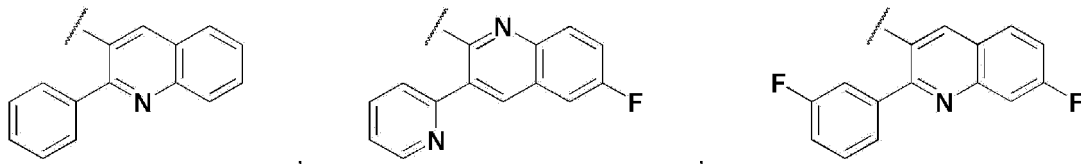


y R⁵ se ilustra mediante

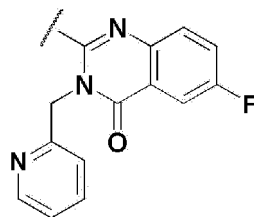
5



10



o

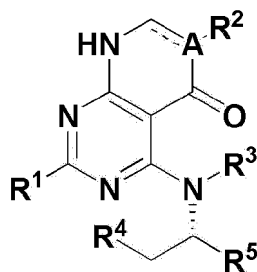


5

6. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula 1 es característicamente el compuesto representado por la fórmula 1A:

10

[Fórmula 1A]



En la fórmula 1A,

15 $\text{---}A, R^1, R^2, R^3, R^4$ y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

7. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula 1 se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

20

<1> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<2> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<3> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

25 <4> 4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<5> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<6> 4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<7> 4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<8> 4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<9> 4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

30 <10> 4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<11> 4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<12> 4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<13> 4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<14> 4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

35 <15> 2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<16> 2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<17> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<18> 2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

40 <19> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;

<20> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<21> 4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<22> 6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

45 <23> 6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<24> 6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<25> 2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

<26> 4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

- <27> 4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona; <28> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 <29> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 <30> 4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 5 <31> 4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 <32> 4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-il)etil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 <33> 4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 <34> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 10 <35> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <36> 5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <37> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 15 <38> 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <39> 3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <40> 5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 20 <41> 5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <42> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <43> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <44> 5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <45> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 30 <46> 5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <48> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 35 <49> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <50> 7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <51> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 40 <52> 7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <53> 7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <54> 7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 45 <55> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <56> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 50 <57> 7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <58> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <59> 7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 55 <60> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <61> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 60 <62> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <63> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 <64> 5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 65 <65> 5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

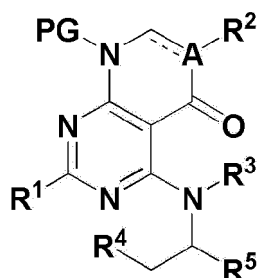
- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <66> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <67> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <68> 5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 <69> 5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <70> 5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <72> 5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <73> 5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <74> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 <75> 5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <76> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <77> 5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <78> 5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 <81> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <82> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <83> 7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 <84> 7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <85> 7-amino-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <88> 7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <89> 7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 <90> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <91> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 <92> 7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <93> 7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <94> 7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 <97> 4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
- y
- <98> 4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.
- 40
8. El compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula 1 se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 45 <1> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <2> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <3> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <4> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 50 <5> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <6> (S)-4-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <7> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <8> (S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorofenil)quinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <9> (S)-4-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 55 <10> (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <11> (S)-4-((1-(8-cloro-4-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <12> (S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <13> (S)-4-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <14> (S)-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 60 <15> (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <16> (S)-2-amino-4-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <17> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 65 <18> (S)-2-amino-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;

- <19> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;
- <20> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 5 <21> (S)-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <22> (S)-6-cloro-4-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <23> (S)-6-cloro-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <24> (S)-6-cloro-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 10 <25> (S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <26> (S)-4-((1-(6-fluoro-3,4-di(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <27> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-fenil-4-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <28> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <29> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 15 <30> (S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <31> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <32> (S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- 20 <33> (S)-4-((1-(5-cloro-3-(piridin-2-il)quinolin-2-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
- <34> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <35> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 <36> (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <37> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <38> (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 <39> (S)-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <40> (S)-5-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <41> (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 <42> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <43> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 <44> (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <45> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <46> (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 <48> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <49> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 <50> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <51> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 <52> (S)-7-amino-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <53> (S)-7-amino-3-metil-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <54> (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 60 <55> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <56> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 65 <57> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

- <58> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <59> (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 <60> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <61 > (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-propil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <62> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 <63> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-ciclopentil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <64> (S)-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 <65> (S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)-3-isopropil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <66> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <67> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1 H)-ona;
- 20 <68> (S)-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1 H)-ona;
- <69> (S)-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <70> (S)-5-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <72> (S)-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 <73> (S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <74> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <75> (S)-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 <76> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <77> (S)-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <78> (S)-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 <81> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <82> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <83> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 <84> (S)-7-amino-5-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <85> (S)-7-amino-5-(1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <88> (S)-7-amino-5-((1-(2-fenilquinolin-3-il)etil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 <89> (S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)amino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <90> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <91> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 <92> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <93> (S)-7-amino-5-(2-(5-cloro-4-oxo-3-(m-tolil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 <94> (S)-7-amino-5-(2-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)pirrolidin-1-il)pirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona;
- <97> (S)-4-((1-(8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona; y
- 60 <98> (S)-4-((1-(4,8-dicloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)-7,8-dihidropirido[2,3- d]pirimidin-5(6H)-ona.

9. Un compuesto intermedio representado por la fórmula 1B posterior o un isómero óptico del mismo:

[Fórmula 1B]



5 En la fórmula 1B,

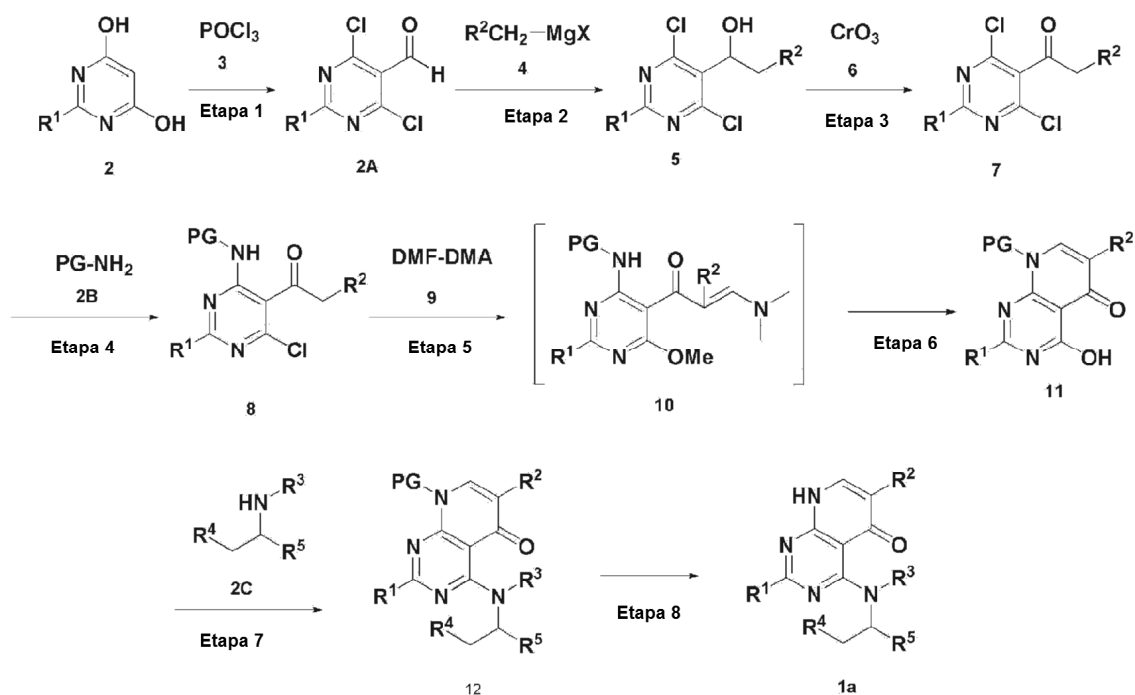
—, A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la fórmula 1; y

10 PG es un grupo protector de amina seleccionado entre el grupo que consiste en t-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) y ariloxicarbonilo (Alloc).

10. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 1:

- 15 preparar el compuesto representado por la fórmula 2A haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 5 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 4 (etapa 2);
 20 preparar el compuesto representado por la fórmula 7 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 5 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 6 (etapa 3);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 2B en condición básica (etapa 4);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 5);
 25 preparar el compuesto representado por la fórmula 11 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 11 preparado en la etapa 6 y el compuesto representado por la fórmula 2C (etapa 7); y
 30 preparar el compuesto representado por la fórmula 1a eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 7 en condición ácida (etapa 8):

[Fórmula de Reacción 1]



5 En la fórmula de reacción 1,

PG es un grupo protector de amina;

el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un doble enlace y A es carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

10

11. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 2:

15

preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);

preparar el compuesto representado por la fórmula 17 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 16 (etapa 2);

preparar el compuesto representado por la fórmula 18 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 17 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2B (etapa 3);

20

preparar el compuesto representado por la fórmula 20 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 18 preparado en la etapa 3 y el compuesto representado por la fórmula 19 (etapa 4);

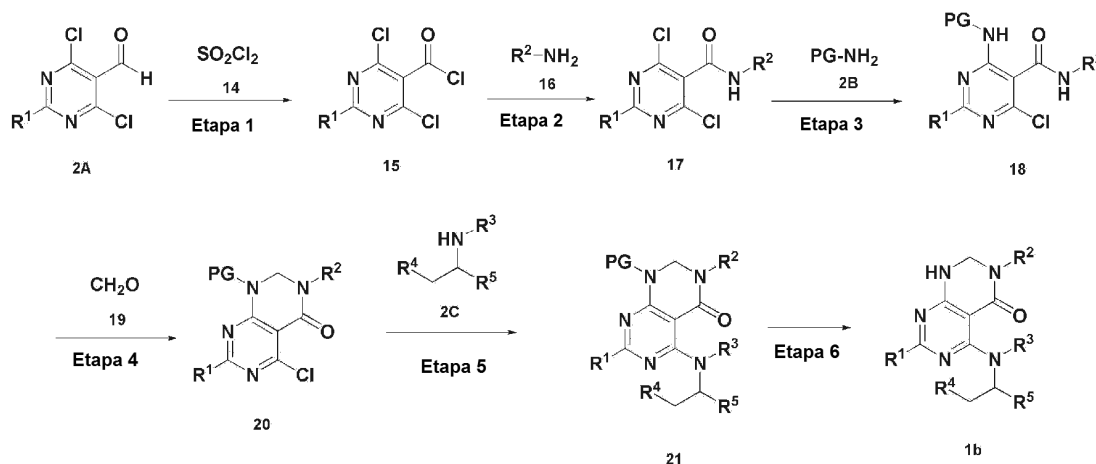
preparar el compuesto representado por la fórmula 21 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 20 preparado en la etapa 4 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 5);

y

25

preparar el compuesto representado por la fórmula 1b eliminando el grupo protector de amina del compuesto representado por la fórmula 21 preparado en la etapa 5 en condición ácida (etapa 6):

[Fórmula de Reacción 2]



5 En la fórmula de reacción 2,

PG es un grupo protector de amina;

el compuesto representado por la fórmula 1b es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un enlace simple y A es nitrógeno, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

10

12. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas como se muestran en la siguiente fórmula de reacción 3:

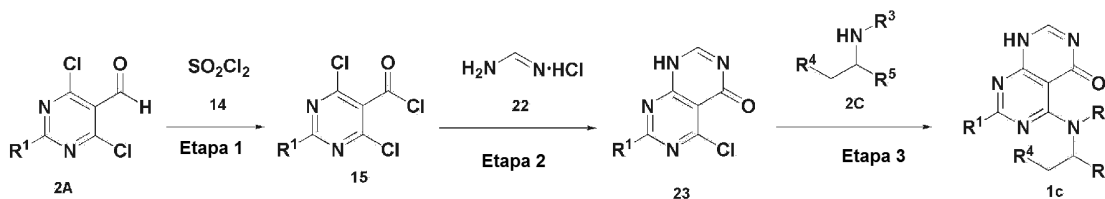
preparar el compuesto representado por la fórmula 15 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2A y el compuesto representado por la fórmula 14 (etapa 1);

preparar el compuesto representado por la fórmula 23 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 15 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 22 (etapa 2); y

preparar el compuesto representado por la fórmula 1c haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 23 preparado en la etapa 2 y el compuesto representado por la fórmula 2C en condición básica (etapa 3):

20

[Fórmula de Reacción 3]



25 En la fórmula de reacción 3,

el compuesto representado por la fórmula 1c es un derivado del compuesto representado por la fórmula 1, en el que --- es un doble enlace y A es nitrógeno, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la fórmula 1.

30 13. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedad relacionada con la PI3 quinasa, que comprende el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 como principio activo.

35 14. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad relacionada con la PI3 quinasa según la reivindicación 13, en la que la enfermedad relacionada con la PI3 quinasa se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades respiratorias.

40 15. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad relacionada con la PI3 quinasa según la reivindicación 14, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en neoplasia hematológica, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de colon, metástasis peritoneal, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, osteosarcoma, tumor fibroso y tumor cerebral; la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico,

esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, hipertiroidismo, miastenia, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, anemia perniciosa autoinmune y síndrome de Sjogren; y la enfermedad respiratoria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía y bronquiectasia.

5