

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

Organización CSA Ltda

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-110881

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESO PARA PREPARAR PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-ONA Y
DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDO[4,5-D]PIRIMIDIN-2(1H)-ONA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/519

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

AUTORIZADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 22 de Octubre de 2007

SS

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110881-00000-0000

Fecha: 2007-10-22 16:01:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Ene: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 261

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000169

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1. JAMES FRANCIS CALLAHAN, 2. JEFFREY C. BOEHM 3. ZEHONG WAN,
4. HONGXING YAN

Dirección: 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2. Estadounidense, 3 y 4 China

PCT (86)

5

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/010859 Fecha 24 Marzo 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/104917 Fecha 5 Octubre 2006

6

Título (54) PROCESO PARA PREPARAR PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-ONA Y
DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDO[4,5-D]PIRIMIDIN-2(1H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/519, C07D 487/02

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 25, 2005

(31) Número de Solicitud

60/665.154

9

Comprobante de pago No. 07 - 83.237

Fecha 9 octubre 2007

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018.321
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

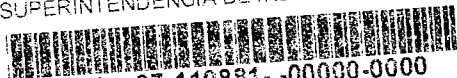
Juan Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110881-00000-0000

Fecha: 2007-10-22 16:01:18 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 261

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 83,237
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67933759	09/10/2007	3,994,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8-5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G229474

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

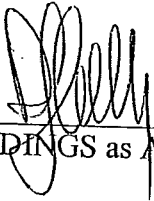
Glaxo Group Limited

El suscrito,

domiciliado en

Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City, Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 October 2006 (05.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO/2006/104917 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/519 (2006.01) C07D 487/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/010859

(22) International Filing Date: 24 March 2006 (24.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/665,154 25 March 2005 (25.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CALLAHAN, James, Francis** [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **BOEHM, Jeffrey** [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **WAN, Zehong** [CN/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **YAN, Hongxing** [CN/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, Pennsylvania 19406 (US).

(74) Agents: **DINNER, Dara, L.** et al.; GLAXOSMITHKLINE, CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220, 709 Swedeland Road, P.o. Box 1539, King Of Prussia, Pennsylvania 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-7-ONE AND 3,4-DIHYDROPYRIMIDO[4,5-D]PYRIMIDIN-2(1H)-ONE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to a novel method of preparing of 2,4,8- trisubstituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one pharmacophores of Formula (II) or (Ha) wherein GHs CH₂ Or NH: G2 is CH or nitrogen; Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃; Rg is a C₁₋₁₀ alkyl; m is 0, or an integer having a value of 1, or 2; R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted. which comprises reacting a compound of the formula: wherein Ry is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and Rg is a C₁₋₁₀ alkyl; with a olefin forming reagent in a suitable base to yield a compound of Formula (II), or (Ha) wherein m=0 and oxidizing the sulphur as necessary or desired.

8

Process for Preparing Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one and 3,4-Dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one Derivatives

Field of the Invention

This invention relates to a novel process to produce pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one containing compounds or 3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one containing compounds.

Background of the Invention

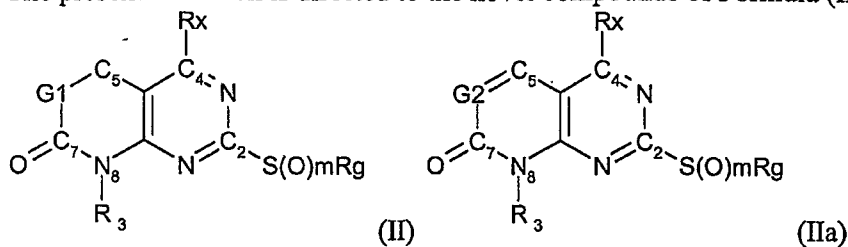
Preparation of 2,4,8-trisubstituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one has been demonstrated by a small, but limited, number of methods. In general, these methods either include lengthy synthetic sequence (e.g., more than 5 steps in the longest linear sequence from commercially available starting materials) or are not conducive for use in structure-activity relationship studies [e.g., not amenable to multi-dimensional (> or = 2-D) array syntheses]. Doherty, J. B. *et al.*, (Merck, US 6,809,199) discloses an eight-step method to prepare intermediates with structures similar to (II) wherein C4 and N8 have already been substituted with phenyl groups. Mauro, A. *et al.* (Pharmacia, US 2004/0009993) reported a nine-step method to prepare intermediates with structures similar to (II) wherein C4 is substituted with C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ arylalkyl and N8 has been connected with a phenyl group. Adams, J.L. *et al.* (SmithKline Beecham: WO 02/059083; WO 03/088972; Tetrahedron Letters, 2003, Vol. 44, pages 4567-4570) discloses a four-step method to prepare intermediates with structures similar to (II) wherein the C4 position has already been substituted via a Suzuki cross coupling reaction and N8 is substituted with alkyl or aryl.

However, despite all of these methods there still remains a need for an efficient method to prepare 2,4,8-trisubstituted pyrido[2,3-*d*]pyridine-7-one that can independently optimize the substituents at C2 and C4.

9

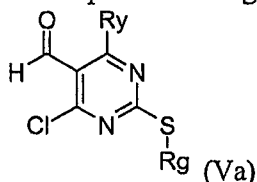
Summary of the Invention

The present invention is directed to the novel compounds of Formula (II):



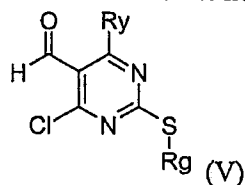
- 5 wherein
 G1 is CH₂ or NH;
 G2 is CH or nitrogen;
 Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;
 R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;
- 10 m is 0, or an integer having a value of 1, or 2;
 R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

- 15 The present invention is also directed to a novel process to make compounds of Formula (II) wherein m = 0, which comprises reacting a compound of the formula:



- wherein
 Ry is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and
 20 R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;
- with an olefin forming reagent in a suitable base to yield a compound of Formula (II), wherein G2 is CH, which may optionally be reduced to a compound of Formula (IIa) under standard reducing conditions if desired.

- 25 The present invention is also directed to the novel compounds of Formula (V)

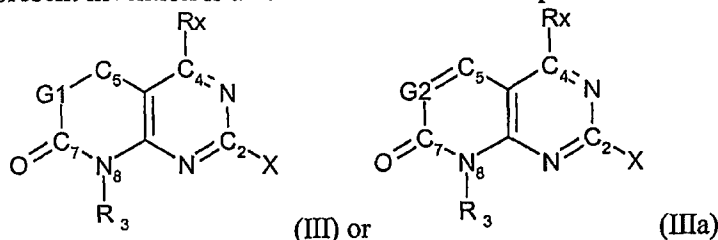


wherein

10

Ry is bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and
Rg is a C₁₋₁₀ alkyl.

The present invention is also directed to novel compounds of Formula (III):



wherein

G1 is CH₂ or NH;

G2 is CH or nitrogen;

10 Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂',
(CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂')R₂'', or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';

X₁ is N(R₁₁), O, S(O)_m, or CR₁₀R₂₀;

15 R_h is selected from an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, -CH₂-C(O)-CH₂-,
-CH₂CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-, -CH₂-
N(R₁₀')C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, or -CH₂-
CH₂-O-C(O)CH₂-;

20 R_q and R_q' are independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀
alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇
cycloalkenyl-C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl,
heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, wherein all of the moieties,
excluding hydrogen, are optionally substituted, or R_q and R_q' together with the
nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered optionally substituted
25 ring, which ring may contain an additional heteroatom selected from oxygen,
nitrogen or sulfur;

R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be
optionally substituted; or R₂ is the moiety

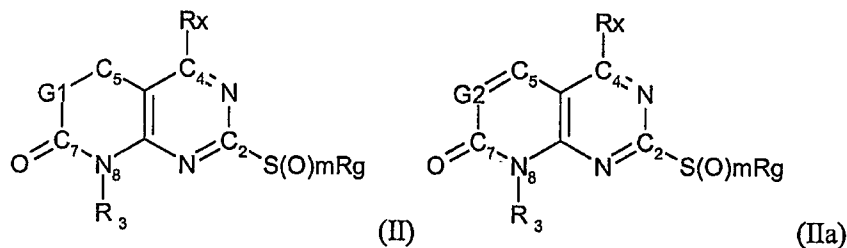
30 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), or C(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl

- moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted;
- R₂' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or
- wherein R₂' is the moiety (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- A₁ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- A₂ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- A₃ is hydrogen or is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;
- R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₁₄ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R₁₁ is independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- n' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- q is 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- q' is 0, or an integer having a value of 1 to 6; or
- t is an integer having a value of 2 to 6.

The present invention is also directed to a process for making a compound

Formula (III) or (IIIa), which comprises reacting a compound of formula (II) or (IIa)



wherein

G1 is CH₂ or NH;

5 G2 is CH or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

Rg is a C₁₋₁₀ alkyl;

m is an integer having a value of 1, or 2;

10 R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

with the compound X-Y,

wherein X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂',

15 (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; and R₂, R₂', m, n', R₁₁, R₁₀', R_h and R_qR_q' are as defined according to Formula (III) herein; and

Y is hydrogen, a metal, a boronic acid derivative, or a trialkyl tin derivative, in an anhydrous organic solvent which does not contain a nucleophile to yield a compound

20 of Formula (III); provided that

when Y is hydrogen then

a) X= OR₂', or X is S(O)_mR₂' (and m=0); or

b) X is (CH₂)_nN(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂') (R₂'') and n'=0; or

25 c) X=R₂ and R₂ = (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), q'=0, and X₁ is N(R₁₀'), O, S(O)_m and m=0.

d) when X is N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; and

when Y is a metal, such as Li, Mg, or any other appropriate metal or metal complexes; then

30 a) X is R₂, and R₂ is C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclC₁₋₁₀ alkyl moiety; and

when Y is a boronic acid, (B(OH)₂) or boronic ester derivatives

13

- a) $X = R_2$, and $R_2 =$ aryl, or heteroaryl; and
 when Y is a trialkyl tin derivative, such as $(C_{1-4} \text{ alkyl})_3\text{Sn}$, then
 a) $X = R_2$, and $R_2 =$ aryl, or heteroaryl.

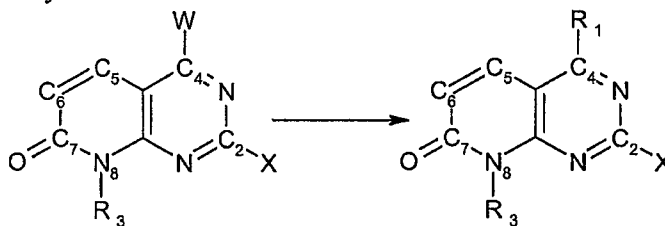
5 Detailed Description of the Invention

The present invention is an alternative process for preparation of compounds having a pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one template or a 3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one derivatives.

10 This novel process provides for facile variation of the C4 position in the both of these templates, and therefore ease of use in the making of a combinatorial array.

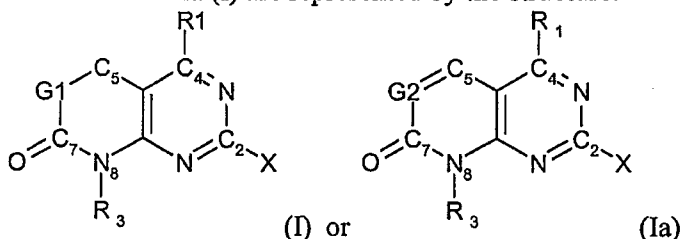
The process as will be described herein provides for different (R_1) substituents to be introduced at the C4 position of the compounds with the general structure of **Formula I**, late in a synthetic sequence after the pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one or the 3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one template has already been substituted
 15 with a substituent ("X" in Formula I) at the C2 position and with another substituent ("R₃" in Formula I) at the N₈ position.

Generically the reaction is:



wherein W is a leaving group such as chlorine, bromine, iodine, OS(O)CF₃; and R₁,
 20 R₃ and X are as defined in Formula (I).

Compounds of Formula (I) are represented by the structure:



wherein

- 25 G₁ is CH₂, or NH;
 G₂ is CH or nitrogen;
 R₁ is an aryl, aryl C₂₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkyl; aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryl C₂₋₁₀ alkynyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkynyl,

- C₂₋₁₀alkenyl, or C₂₋₁₀ alkynyl moiety, which moieties may be optionally substituted;
- X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')R₂'', or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';
- 5 X₁ is N(R₁₁), O, S(O)_m, or CR₁₀R₂₀;
- R_h is selected from an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, or -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;
- 10 R_q and R_q' are independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇ cycloalkenyl-C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, wherein all of the moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted, or R_q and R_q' together with the
- 15 nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered optionally substituted ring, which ring may contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;
- R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety,
- 20 and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or
- R₂ is the moiety (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), or (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- R₂' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
- 25 moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted;
- R₂'' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
- 30 moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or
- wherein R₂'' is the moiety (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- A₁ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- 35 A₂ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- A₃ is hydrogen or is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;

15

- R₃ is C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₁₄ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R_{10'} is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R₁₁ is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- n' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- q is 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- q' is 0, or an integer having a value of 1 to 6;
- t is an integer having a value of 2 to 6; or
- a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.
- Compounds of Formula (I) having a similar template are described in WO 01/64679, WO 02/059083, and WO 03/088972 whose disclosures are incorporated by reference in their entirety herein.
- It should be noted that the difference between compounds of Formula (I) and (Ia), as well as (II) and (IIa), (III) and (IIIa) lie in the unsaturation of the ring at the C5 position and the 6-position of the ring which may be a carbon or a nitrogen. The remaining variables on the ring are the same otherwise, e.g. R_x, R₁, R₃, etc. for each formula. Unless otherwise specified, the substitution applicable to Formula (I) is also applicable to Formula (Ia), etc.
- For all of the formulas herein having an R₁ substituent, R₁ is suitably an aryl, aryl C₂₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkyl; aryl C₂₋₁₀ alkenyl, arylC₂₋₁₀ alkynyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkynyl, C₂₋₁₀ alkenyl, or C₂₋₁₀ alkynyl moiety, which moieties may be optionally substituted.

16

In one embodiment R_1 is an optionally substituted aryl, or an optionally substituted heteroaryl ring. Preferably, R_1 is an optionally substituted aryl, more preferably an optionally substituted phenyl.

R_1 may be substituted one or more times, suitably 1 to 4 times, independently
 5 at each occurrence by halogen, C_{1-4} alkyl, halo-substituted- C_{1-4} alkyl, cyano, nitro, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$, $ZC(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')C(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')S(O)_2R_7$, $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$,
 10 $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$; or $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

Suitably, R_b is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, which moieties excluding hydrogen, may all be
 15 optionally substituted.

In one embodiment of the invention when the R_1 moiety is phenyl, and the phenyl ring is substituted by the moiety $(R_1'')^g$ wherein R_1'' is selected from $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, or $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$. The phenyl
 20 ring may also be additionally substituted by the substituent $(R_1')^g$, wherein g is 0 or an integer having a value of 1, 2, 3, or 4. In one embodiment of the invention, g is 0, 1 or 2. When the R_1 moiety is substituted by R_1'' then these substituents are preferably in the 3- or 4-position of the phenyl ring.

Suitably, the R_1' moiety is independently selected at each occurrence from
 25 halogen, C_{1-4} alkyl, halo-substituted- C_{1-4} alkyl, cyano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, or $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$.

In one embodiment of the invention, R_1 is substituted by $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, or $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, and R_1' is independently selected at each occurrence from C_{1-4} alkyl, such as methyl, or
 30 halogen, such as fluorine or chlorine or bromine, or halo-substituted- C_{1-4} alkyl, such as CF_3 . In a further embodiment R_1 is an aryl moiety, preferably a phenyl ring.

In another embodiment of the invention R_1 is substituted by $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, and R_1' is independently selected at each occurrence from C_{1-4} alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine, chlorine or bromine.

35 In one embodiment, R_1' is independently selected at each occurrence from halogen, C_{1-4} alkyl, or halo-substituted- C_{1-4} alkyl. In another embodiment, R_1' is

independently selected at each occurrence from fluorine, chlorine, methyl, or CF₃. In a further embodiment R₁ is an aryl moiety, preferably a phenyl ring.

In one embodiment, R₁ is an aryl moiety, preferably a phenyl ring, optionally substituted one or more times by halogen, C₁₋₄ alkyl, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl.

- 5 More preferably, the phenyl ring is substituted in the 2, 4, or 6-position, or di-substituted in the 2,4- position, such as 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, or 2-methyl-4-fluoro; or tri-substituted in the 2,4,6-position such as 2,4,6-trifluoro.

- In another embodiment R₁ is an aryl moiety, preferably a phenyl ring, optionally substituted one or more times by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-
 10 C₁₋₄ alkyl, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, and (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈. In one embodiment, R₈ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, R₁₃ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, such as methyl; R_b is suitably hydrogen, C₁₋₄ alkyl, aryl, or heteroaryl. Preferably, R₁ is a phenyl substituted by 2-methoxy, 3-methoxy, 4-methoxy, 2-chloro, 3-chloro, 4-chloro, 2-
 15 fluoro, 3- fluoro, 4-fluoro, ,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-methyl-4-fluoro, 2-methyl-4-chloro, 2-methylsulfanyl, 3-methylsulfanyl, 4-methylsulfanyl, 2-phenyl, 3-phenyl, 4-phenyl, 2-methyl, 3-methyl, 4-methyl, 3-fluoro-4-phenyl, 2-hydroxy, 3-hydroxy, 4-hydroxy, 2-methylsulfonyl, 3-methylsulfonyl, 4-methylsulfonyl, 3-N-cyclopropylamide, 2-methyl-3-fluoro-5-N-cyclopropylamide, 2-
 20 C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-methyl-5-C(O)OH, 2-methyl-3-C(O)OH, 2-methyl-4-C(O)OH, 2-methyl-3-F-5-C(O)OH, 4-F-phenyl-1-amide, 2-ethyl-5-C(O)OH, 2-ethyl-3-C(O)OH, 2-ethyl-4-C(O)OH, 2-methyl-5-dimethylamide, 2-methyl-4-dimethylamide, 5-dimethylamide, and 4-dimethylamide.

- 25 A preferred R₁ moiety is 4-methyl-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide, N-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide, 4-methyl-N-propylbenzamide, 4-methyl-N-isopropylbenzamide, 2-methyl-4-fluorophenyl, or 2-methyl-3-fluorophenyl, and 2-methyl-4-chlorophenyl.

- Suitably, when R₁ is a heteroaryl moiety, the ring is not attached to the
 30 pharmacophore via one of the heteroatoms, such as nitrogen to form a charged ring. For instance, a pyridinyl ring would be attached through a carbon atom to yield a 2-, 3- or 4-pyridyl moiety, which is optionally substituted.

- If R₁ is substituted by C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, or N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b;
 35 N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; it is preferably in the 4 or 5 position of the ring. If the ring is additionally substituted by R₁', and R₁ is a phenyl ring, then the additional substituents are present in the ortho position, if a second R₁' moiety is also

10

substituted on the ring, then preferably, this second R₁' substitution is not in the other ortho position.

Suitably, R_a' is C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vN(R₁₀')S(O)₂R₇, or (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; and wherein the aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl may be optionally substituted.

Suitably, R_d and R_d' are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₃₋₅ cycloalkylC₁₋₄alkyl, or the R_d and R_d' together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 5 to 6 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉', and wherein the R_d and R_d' moieties which are C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄ alkyl, and the R₄ and R₁₄ cyclized ring are optionally substituted, 1 to 4 times, independently by halogen; halosubstituted C₁₋₄ alkyl; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₄alkyl; C₁₋₄ alkoxy; halosubstituted C₁₋₄ alkoxy; S(O)_mR_f; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄', NR₄'C(O)C₁₋₄alkyl; S(O)₂NR₄'R₁₄'C₁₋₄ alkyl; NR₄'R₁₄'S(O)₂C₁₋₄ alkyl; or NR₄'R₁₄'.

Suitably R₉' is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl.

Suitably, Z is independently at each occurrence selected from oxygen or sulfur.

Suitably, m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2.

Suitably, v is 0 or an integer having a value of 1 to 2.

Suitably, v' is 0 or an integer having a value of 1 or 2.

Suitably, R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl.

Suitably, R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl.

Suitably, R₁₁ is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl.

Suitably, R₁₂ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or heterocyclylC₁₋₄ alkyl, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted.

19

- Suitably, R₁₃ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted 1 to 4 times by halogen; halosubstituted C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ alkyl; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy; halosubstituted C₁₋₄ alkoxy; S(O)_mC₁₋₄ alkyl; -C(O), C(O)C₁₋₄ alkyl; or NR₂₁'R₃₁'.
- 10 Suitably, R₂₁' and R₃₁' are each independently selected from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R₂₁' and R₃₁' together with the nitrogen to which they are attached cyclize to form a 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur.
- The R_b moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted, one or
- 15 more times, preferably 1 to 4 times independently at each occurrence by halogen, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy, such as methoxy or ethoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; OR₈, such as methoxy, ethoxy or phenoxy; SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, such as methyl thio, methylsulfinyl or methyl sulfonyl; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; cyano; nitro;
- 20 NR₁₅R₂₅; -Z'-(CR₁₀R₂₀)s-Z'; C₁₋₁₀alkyl; such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, n-butyl, etc.; C₃₋₇cycloalkyl or a C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl group, such as cyclopropyl, or cyclopropyl methyl, or cyclopropyl ethyl, etc.; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, such CF₂CF₂H, CH₂CF₃, or CF₃; an optionally substituted aryl, such as phenyl, or an optionally substituted aryl C₁₋₁₀alkyl, such as benzyl or phenethyl; an
- 25 optionally substituted heterocyclic or heterocyclic C₁₋₁₀alkyl, or an optionally substituted heteroaryl or heteroaryl C₁₋₁₀alkyl, and wherein these aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties may also be substituted one to two times by halogen, hydroxy, hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.
- 30 Suitably, when R_b is an optionally substituted C₁₋₁₀alkyl, the moiety includes but is not limited to a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, n-butyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, heptyl, 2-methylpropyl; a halosubstituted alkyl, such as 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl; a cyano substituted alkyl, such as cyanomethyl, cyanoethyl; an alkoxy, thio or hydroxy
- 35 substituted alkyl, such as 2-methoxy-ethyl, 2-hydroxy propyl or serinol, or an ethylthioethyl.

20

In an alternative embodiment, when R_b is an optionally substituted C_{1-10} alkyl the moiety is a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, n-butyl, or 2,2-dimethylpropyl or 2-hydroxy propyl group.

Suitably, when R_b is an optionally substituted heteroaryl, heteroaryl alkyl

5 they are as defined in the definition section, and include but are not limited, to furyl, pyranyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, oxathiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and uracil, indolyl, isoindolyl, indazolyl, indoliziny, azaindolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl,

10 benzofuranyl, benzothiophenyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, cinnoliny, purinyl, and phthalazinyl.

Suitably, when R_b is an optionally substituted heterocyclic, heterocyclic alkyl, they are as defined in the definition section,

In one embodiment of the invention, when R_b is an optionally substituted

15 heteroaryl, heteroaryl alkyl, heterocyclic or heterocyclic alkyl, the moiety is a 1,3-thiazol-2-yl, 5-methyl-1,3-thiazol-2-yl, isoquinoline, 3-thiophene, indol-5yl, pyridin-3-yl, pyridine-4-yl, indazolyl, benzothiazolyl, 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl, pyrazol-3-yl, 4-morpholino, 2-furanyl, 2-furanylmethyl, 2-thienyl, 2-thienylmethyl, tetrahydro-2H-pyran-4yl, tetrahydro-2H-pyran-4yl methyl, tetrahydro-2-furanyl, or

20 tetrahydro-2-furanylmethyl, 1H-imidazol-4-yl or 1H-imidazol-4-ylethyl.

In an alternative embodiment, when R_b is an optionally substituted heteroaryl the moiety is a 1,3-thiazol-2-yl or 5-methyl-1,3-thiazol-2-yl, isoquinolinyl, thiophene, pyridinyl, indazolyl, benzothiazolyl, e.g. 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl.

25 In another embodiment, the heteroaryl ring is an optionally substituted thiazolyl, pyridyl, or thiophene ring.

Suitably, when R_b is an optionally substituted aryl or arylalkyl moiety, the aryl containing is unsubstituted or substituted independently at each occurrence one or more times by halogen, alkyl, cyano, OR_8 , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$,

30 $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, halosubstituted C_{1-10} alkyl, or an optionally substituted aryl.

In one embodiment, R_b is a phenyl, or naphthylene, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2-methyl phenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 6-methyl phenyl,

35 2-methyl phenyl, 3-amino phenyl, 3,4-dimethyl phenyl, 4-methyl-3-fluorophenyl, 4-trifluorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 4-thiomethylphenyl, 4-acetylphenyl, 4-dimethylaminophenyl, benzyl, phenethyl,

phenylpropyl, 2,3-difluoro-benzyl, 3,5-difluoro-benzyl, biphenyl, 4'-fluorobiphenyl, 4-sulfonamido-2-methylphenyl, or 3-phenyloxyphenyl, 4-phenyloxyphenyl, 4-(1-piperidinylsulfonyl)-phenyl, or 3-(aminocarbonyl)phenyl.

In another embodiment, R_b is a phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 4-methyl-3-fluorophenyl, 4-trifluorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 4-thiomethylphenyl, 4-acetylphenyl, 4-dimethylaminophenyl, biphenyl, 4'-fluorobiphenyl, 4-sulfonamido-2-methylphenyl, 3-phenyloxyphenyl, benzyl, or phenethyl.

Suitably, when R_b is an optionally substituted cycloalkyl or cycloalkyl alkyl moiety, the moiety is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethyl, or a cyclopentylmethyl. In another embodiment, R_b is a cyclopropyl or cyclopropylmethyl group.

In another embodiment, R_b is hydrogen, or an optionally substituted alkyl.

In another embodiment, R_b is C_{1-10} alkyl, heteroaryl, or aryl, all optionally substituted.

The moiety $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$ forms a cyclic ring, such as a dioxalane ring.

Suitably Z' is independently selected at each occurrence from oxygen, or sulfur.

Suitably, s is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1, 2, or 3.

For each of the integer variables where appropriate, e.g. n , n' , m , q' , s , t , or v' , etc. they are independently chosen at each occurrence.

Suitably, R_5 is independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl or $NR_4'R_{14}'$, excluding the moieties SR_5 being $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ being SO_2H and $S(O)R_5$ being SOH .

Suitably, R_f is hydrogen, C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclic C_{1-10} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted.

Suitably, R_j is C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclic C_{1-10} alkyl moiety.

Suitably, R_8 is independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-4} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclyl C_{1-4} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally

22

substituted independently at each occurrence, 1 to 4 times, by halogen;
 halosubstituted C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₄alkyl;
 halosubstituted C₁₋₄ alkyl; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy;
 halosubstituted C₁₋₄ alkoxy; S(O)_mC₁₋₄ alkyl; -C(O), C(O)C₁₋₄ alkyl; NR₂'R₃1';
 5 or an aryl or aryl C₁₋₄ alkyl, and wherein these aryl containing moieties may also be
 substituted one to two times independently at each occurrence, by halogen, hydroxy,
 hydroxy substituted alkyl, C₁₋₄ alkoxy, S(O)_mC₁₋₄alkyl, amino, mono & di-
 substituted C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

Suitably, R₁₅ and R₂₅ are each independently selected at each occurrence from
 10 hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, or aryl-C₁₋₄
 alkyl, heteroaryl or heteroaryl C₁₋₄ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding
 hydrogen may be optionally substituted; or R₁₅ and R₂₅ together with the nitrogen
 which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7
 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen,
 15 sulfur or NR₉; and wherein these moieties are optionally substituted 1 to 4 times,
 independently at each occurrence by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl;
 C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅; C(O)R_j;
 C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O)C₁₋₁₀alkyl; NR₄'C(O)aryl; NR₄'R₁₄'; cyano; nitro;
 C₁₋₁₀ alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl;
 20 aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, or heteroC₁₋₄ alkyl, heterocyclic and heterocyclicC₁₋₄
 alkyl and wherein these aryl, heterocyclic and heteroaryl containing moieties may also be
 substituted one to two times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl,
 hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-
 substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

Suitably, R₄ and R₁₄ are each independently selected at each occurrence from
 25 hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄
 alkyl, heterocyclic, heterocyclicC₁₋₄ alkyl, heteroaryl or heteroaryl C₁₋₄ alkyl; or the
 R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an unsubstituted
 or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an
 30 additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and wherein the
 C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl,
 heteroaryl and heteroaryl C₁₋₄ alkyl moieties, and the R₄ and R₁₄ cyclized ring are
 optionally substituted, 1 to 4 times, independently at each occurrence, by halogen;
 hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀
 35 alkoxy; C₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; SR₅; S(O)R₅; S(O)₂R₅; C(O)R_j;
 C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇;
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_dR_d'; NR₄'C(O)C₁₋₁₀alkyl; NR₄'C(O)aryl; NR₄'R₁₄';

23

cyano; nitro; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl; C₁₋₁₀ alkyl substituted one or more times by an optionally substituted aryl; an unsubstituted or substituted aryl, or arylC₁₋₄ alkyl; an unsubstituted or substituted heteroaryl, or heteroaryl C₁₋₄ alkyl; an unsubstituted or substituted heterocyclic, or heterocyclic C₁₋₄ alkyl, and

- 5 wherein these aryl, heterocyclic and heteroaryl containing moieties are substituted one to two times independently at each occurrence by halogen; C₁₋₄ alkyl, hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ alkoxy; S(O)_malkyl; amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, or CF₃.

- Suitably, when R₄ and R₁₄ together with the nitrogen cyclize to form an
10 optionally substituted ring, such as described above, such rings include, but are not limited to pyrrolidine, piperidine, piperazine, diazepine, azepine, morpholine, and thiomorpholine (including oxidizing the sulfur).

- Suitably, R_{4'} and R_{14'} are each independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R_{4'} and R_{14'} can cyclize together with the nitrogen to
15 which they are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom from oxygen, sulfur or NR_{9'}. Suitably, when R_{4'} and R_{14'} cyclize to form an optionally substituted ring, such rings include, but are not limited to pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, and thiomorpholine (including oxidizing the sulfur).

- 20 Suitably, R_{4''} and R_{14''} are each independently selected from hydrogen or C₁₋₁₀ alkyl, or R_{4''} and R_{14''} can cyclize together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR_{9''}. Suitably, when R_{4''} and R_{14''} cyclize to form an optionally substituted ring, such rings include,
25 but are not limited to pyrrolidine, piperidine, piperazine, diazepine, azepine, morpholine, and thiomorpholine (including oxidizing the sulfur).

- Suitably, R₆ is independently selected from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl or a heteroarylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen may
30 be optionally substituted independently, one or more times, suitably 1 to 2 times, by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_m alkyl; C(O); NR_{4'}R_{14'}; C₁₋₁₀ alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; an unsubstituted aryl or arylalkyl, or an aryl or arylalkyl substituted one or two times by halogen, hydroxy,
35 hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

24

Suitably, R₉ is hydrogen, C(Z)R₆, optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted aryl-C₁₋₄ alkyl. The alkyl, aryl and arylalkyl moieties may be optionally substituted 1 or 2 times, independently by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_m alkyl; -C(O); NR₄R₁₄; C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; an aryl or aryl C₁₋₄ alkyl, and wherein these aryl containing moieties may also be substituted one or two times independently by halogen, hydroxy, hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_mC₁₋₄ alkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

Suitably, R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, which moieties may be optionally substituted 1 to 4 times, independently at each occurrence by hydrogen, halogen, nitro, C₁₋₁₀ alkyl, halo-substituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, C₅₋₇cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenylC₁₋₁₀ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(=N(R₁₀'))NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR₁₆R₂₆, or (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇.

In one embodiment, the R₃ moieties are optionally substituted 1 to 4 times, independently at each occurrence by halogen, nitro, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄ alkyl, C₅₋₆cycloalkenyl, C₅₋₆cycloalkenylC₁₋₄ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, or (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆.

In one embodiment the R₃ moieties are optionally substituted independently, one or more times, suitably 1 to 4 times, independently at each occurrence by halogen, C₁₋₁₀alkyl, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, or halosubstituted C₁₋₁₀alkyl. Further to this embodiment, R₃ is a phenyl ring, optionally substituted independently, one or more times, suitably 1 to 4 times, independently at each occurrence by halogen, C₁₋₁₀ alkyl, hydroxy, C₁₋₁₀ alkoxy, cyano, nitro, amino, or halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl. In another embodiment, the R₃

substituents are selected independently from halogen, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine, or C₁₋₁₀ alkyl, such as methyl.

In one embodiment the R₃ moieties are an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, optionally substituted C₃₋₇cycloalkyl, optionally substituted C₃₋₇cycloalkylalkyl, or
 5 optionally substituted aryl. In another embodiment, the R₃ moiety is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, or an optionally substituted aryl. In another embodiment, R₃ is an optionally substituted phenyl.

Suitably, in one embodiment when R₃ is an aryl moiety, it is an optionally substituted phenyl ring. The phenyl is optionally substituted one or more times,
 10 independently at each occurrence, suitably 1 to 4 times by halogen, C₁₋₄ alkyl, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl. The phenyl ring may be substituted in the 2, 4, or 6-position, or di-substituted in the 2,4- position or 2,6-position, such as 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, or 2-methyl-4-fluoro; or tri-substituted in the 2,4,6-position, such as 2,4,6-trifluoro.

In one embodiment of the invention, the R₃ optional substituents are
 15 independently selected from halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, cyano, nitro, amino, or halosubstituted alkyl. In another embodiment, the optional substituents are independently selected from halogen, or alkyl.

Suitably, R₇ is C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic, heterocyclC₁₋₆
 20 alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl; and wherein each of these moieties may be optionally substituted one or two times independently, by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_m alkyl; C(O); NR₄R₁₄; C₁₋₁₀ alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; an aryl or arylalkyl moiety, and wherein these aryl
 25 containing moieties may also be substituted one to two times by halogen, hydroxy, hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

Suitably, R₁₆ and R₂₆ are each independently selected from hydrogen, or
 30 C₁₋₄ alkyl; or the R₁₆ and R₂₆ together with the nitrogen which they are attached form an unsubstituted or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉'.

Suitably, n is 0 or an integer having a value of 1 to 10, and is independently selected at each occurrence.

Suitably, X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂',
 35 (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')(R₂''), or N(R₁₀')R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'.

26

Suitably, n' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;

Suitably, R_h is selected from an optionally substituted C_{1-10} alkyl, $-CH_2CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$,
 5 $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, or $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$.

Suitably, R_q and $R_{q'}$ are independently selected from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl- C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a
 10 heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, wherein all of the moieties are optionally substituted, or R_q and $R_{q'}$ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered optionally substituted ring, which ring may contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulphur.

Suitably, X_1 is $N(R_{10'})$, O, $S(O)_m$, or $CR_{10}R_{20}$. In one embodiment of the
 15 invention, X_1 is $N(R_{10'})$, or O.

Suitably, R_2 is independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-10} alkyl, optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted C_{3-7} cycloalkylalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C_{1-10} alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted
 20 heteroaryl C_{1-10} alkyl, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety; or R_2 is the moiety $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, or $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$.

Suitably q' is 0, or an integer having a value of 1 to 6.

Suitably q is 0, or an integer having a value of 1 to 10.

25

The R_2 moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted one or more times, preferably 1 to 4 times, independently at each occurrence by C_{1-10} alkyl, halo-substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-10} alkyl,
 30 halogen, $-C(O)$, cyano, nitro, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'C_{1-4}alkylNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$,
 35 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_e'$,

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, or $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$.

Suitably, R_e and $\text{R}_{e'}$ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C_{1-4} alkyl moiety, which moieties may be optionally substituted; or R_e and $\text{R}_{e'}$ together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and wherein each of these moieties, including the cyclized ring and excluding hydrogen, may be substituted 1 to 4 times, independently at each occurrence by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C_{1-10} alkyl; C_{1-10} alkoxy; halosubstituted C_{1-10} alkoxy; C_{1-10} alkyl; halosubstituted C_{1-4} alkyl; $\text{S}(\text{O})\text{mR}_F$; $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_d\text{R}_{d'}$; $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{14'}$; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ alkyl; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ aryl; cyano; nitro; C_{1-10} alkyl; C_{3-7} cycloalkyl; C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl; halosubstituted C_{1-10} alkyl; aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, heteroaryl, or hetero C_{1-4} alkyl, and wherein these aryl, heterocyclic or heteroaryl containing moieties may be optionally substituted one to two times independently at each occurrence by halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, hydroxy substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-10} alkoxy, $\text{S}(\text{O})\text{m}$ alkyl, amino, mono & di-substituted C_{1-4} alkyl amino, C_{1-4} alkyl, or CF_3 .

Suitably, R_F is independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-10} alkyl or $\text{NR}_4\text{R}_{14'}$, and wherein these moieties, excluding hydrogen, and $\text{NR}_4\text{R}_{14'}$, may be optionally substituted.

In one embodiment of the present invention X is R_2 , OR_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, or $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$. In another embodiment of the present invention, X is R_2 , and R_2 is $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, or $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$.

When X is R_2 and R_2 is an optionally substituted heterocyclic or heterocyclic alkyl, the heterocyclic containing moiety is suitably selected from tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene (including oxidized versions of the sulfur moiety), aziridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, 3-oxo-1-pyrrolidinyl, 1,3-benzdioxol-5-yl, imidazoliny, imidazolidinyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino (including oxidized versions of the sulfur moiety).

In one embodiment, R_2 is an optionally substituted piperidinyl or piperazinyl ring.

In another embodiment, when R_2 is an optionally substituted heterocyclic or heterocyclic alkyl ring the ring is substituted one or more times independently by an optionally substituted heterocyclic, heterocyclic alkyl, aryl, arylalkyl, alkyl, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, or $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$. The second heterocyclic ring is suitably selected from an optionally substituted tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene (including oxidized versions of the sulfur moiety), aziridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, 3-oxo-1-pyrrolidinyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, diazepine, morpholino or thiomorpholino (including oxidized versions of the sulfur moiety). Suitably, the second heterocyclic ring is selected from morpholino, piperidine, or pyrrolidinyl.

In one embodiment, R_2 is a 4-amino-1-piperidinyl, 1,1-dimethylethyl(oxy)-carbonyl-amino-1-piperidinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, 4-ethyl-1-piperazinyl, 4-propyl-1-piperazinyl, 4-butyl-1-piperazinyl, 4-(methylamino)-1-piperidinyl, 1,1-dimethylethyl-4-piperidinyl, methylcarbamate, 4-phenyl-1-piperazinyl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl, 4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-(4-morpholinyl)-1-piperidinyl, 4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl, or 4-methylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl.

Suitably, R_2' is independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkylalkyl, aryl, aryl- C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl- C_{1-10} alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted 1 to 4 times, independently, at each occurrence, by C_{1-10} alkyl, halo-substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl- C_{1-10} alkyl, halogen, -C(O), cyano, nitro, aryl, aryl- C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-10} alkyl, heterocyclic, heterocyclyl- C_{1-10} alkyl, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'C_{1-4}alkylNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_e'$, or $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

In one embodiment, when X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, one of R_2' , or R_2'' is hydrogen, or methyl.

29

In one embodiment, when R_2' is an optionally substituted heterocyclic or heterocyclyl C_{1-10} alkyl the heterocyclic containing moiety is substituted one or more time independently by C_{1-10} alkyl, aryl, heterocyclic, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$, or $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$. More specifically, methyl, ethyl, $NHC(O)O-CCH_3$, $N(CH_3)C(O)O-CCH_3$, amino, methylamino, dimethylamino, phenyl, piperidine, pyrrolidine, 1-ethylpropyl, 4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl, morpholino,

In one embodiment, when X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, R_2' is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, cycloalkyl, heterocyclic, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, heteroarylalkyl. Suitably, when R_2' is an optionally substituted cycloalkyl it is an a cyclohexyl ring. In one embodiment the cyclohexyl ring is optionally substituted one or more times by $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$.

Suitably, when R_2' is an optionally substituted heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl, the ring is selected from tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene (including oxidized versions of the sulfur moiety), aziridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, 3-oxo-1-pyrrolidinyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, imidazoliny, imidazolidinyl, indoliny, pyrazoliny, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, diazepine, hexahydro-1-H-azepine, morpholino or thiomorpholino (including oxidized versions of the sulfur moiety). Preferably, the ring is a piperidine, piperazine, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, morpholino, hexahydro-1-H-azepine ring. In one embodiment, the rings are substituted one or more times, suitably 1 to 4 times, independently by C_{1-10} alkyl, aryl, arylalkyl, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, or $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

In one embodiment, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ is 1-(phenylmethyl)-4-piperidinamine, 2-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]ethylamine, 2-(1-piperidinyl)ethylamine, 2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethylamine, 1-[(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]amine, 3-[(1-pyrrolidinyl)propyl]amine, 3-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)propyl]amine, (1-methyl-4-piperidinyl)amine, 3-[(4-morpholinyl)propyl]amine, 3-[(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]amine, 2-[(4-morpholinyl)ethyl]amine, 2-[(1-pyrrolidinyl)ethyl]-amine, or [(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]amino.

In one embodiment when X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, and R_2' is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, the alkyl is substituted one or more times independently by $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ or $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'C_{1-4}alkylNR_eR_e'$. In one embodiment R_e and R_e' are independently an optionally substituted C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, or t-butyl. Preferably, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ is 3-(dimethylamino)propyl(methyl)amine, 3-(diethylamino)propylamine, propylamine, (2,2-dimethylpropyl)amine, (2-hydroxypropyl)amino, 2-(dimethylamino)ethylamine,

20

- 2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amine, 3-(dimethylamino)propylamine,
 2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amine, 3-(diethylamino)propylamine,
 2-(methylamino)ethylamine, [(1-methylethyl)amino]ethylamine,
 3-(diethylamino)propylamine, 3-(dibutylamino)propylamine,
 5 3-[(1-methylethyl)amino]propylamine, 3-(1,1-dimethylethyl)aminopropylamine,
 3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropylamine, 4-(diethylamino)-1-methylbutylamine,
 or 3-[[3-(dimethylamino)propyl]-(methyl)amino]propyl(methyl)amine.

- Suitably R_2'' is selected from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7}
 10 cycloalkylalkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic,
 or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen,
 may be optionally substituted 1 to 4 times, independently at each occurrence, by C_{1-10}
 10 alkyl, halo-substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7}
 cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-10}
 15 alkyl, halogen, -C(O), cyano, nitro, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10}
 alkyl, heterocyclic, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}C_{1-4}alkyl$ $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2$
 $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$,
 20 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_{e'}$, or
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; or wherein R_2'' is the moiety
 $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

- 25 Suitably, t is an integer having a value of 2 to 6.
 Suitably, q is 0 or an integer having a value of 1 to 10.
 Suitably, A_1 is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, heterocyclic,
 heterocyclic C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, aryl, or aryl C_{1-10} alkyl.
 Suitably, A_2 is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, heterocyclic,
 30 heterocyclic C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, aryl, or aryl C_{1-10} alkyl.
 Suitably, A_3 is hydrogen or is an optionally substituted C_{1-10} alkyl.
 The A_1 , A_2 , and A_3 C_{1-10} alkyl moieties may optionally substituted one or
 more times independently at each occurrence, preferably from 1 to 4 times, with
 halogen, such as chlorine, fluorine, bromine, or iodine; halo-substituted C_{1-10} alkyl,
 35 such as CF_3 , or CHF_2CF_3 ; C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl,
 C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-10} alkyl,
 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$,

- (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN,
 (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(=N(R₁₀'))NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR₄R₁₄, or (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇.

In another embodiment of the present invention, X is R₂, and R₂ is
 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), or (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃). In a
 further embodiment, q' is 0.

- In another embodiment when R₂ is the moiety
 10 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), q' is 0, X₁ is nitrogen, q is 0 or 1, A₁
 is an optionally substituted heterocyclic or heterocyclic alkyl, and A₂ is an optionally
 substituted aryl. More specifically, R₂ is 2-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamino, or
 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamino. In another embodiment, A₁ is an optionally
 substituted aryl or arylalkyl, and A₂ is an optionally substituted aryl or arylalkyl.

- 15 In one embodiment of the invention, one or more of the A₁, A₂ and A₃
 moieties are substituted with (CR₁₀R₂₀)_nOR₆. In another embodiment of the
 invention, the R₆ substituent in (CR₁₀R₂₀)_nOR₆ is hydrogen.

- In yet another embodiment of the present invention, X is R₂ and R₂ is
 C(A₁)(A₂)(A₃), such as CH(CH₂OH)₂, or C(CH₃)(CH₂OH)₂; or
 20 X₁(CR₁₀R₂₀)_qCH(CH₂OH)₂, or X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(CH₃)(CH₂OH)₂; and further
 wherein X₁ is oxygen or nitrogen.

- In another embodiment X is S(O)_mR₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, or
 (CH₂)_nN(R₂)(R₂'). In yet another embodiment, X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, or
 (CH₂)_nN(R₂)(R₂').
 25 Suitably, when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, and R₄ and R₁₄ are C₁-10 alkyl, aryl,
 aryl-C₁-4 alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁-4 alkyl, heteroaryl or heteroaryl C₁-4
 alkyl, the C₁-4 alkyl may be substituted one or more times, independently at each
 occurrence with NR₄R₁₄'; halogen, hydroxy, alkoxy, C(O)NR₄R₁₄'; or
 NR₄C(O)C₁-10alkyl. Preferably, the C₁-4 alkyl is substituted with NR₄R₁₄'.
 30 In one embodiment at least one of R₄ and R₁₄ may be hydrogen when R₄ and
 R₁₄ are not cyclized. In another embodiment neither R₄ nor R₁₄ is hydrogen.
 In one embodiment when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, one of R₄ and R₁₄ are
 hydrogen, and the other is an optionally substituted heteroaryl C₁-4 alkyl. Suitably,
 the optionally substituted heteroaryl alkyl is an imidazolyl alkyl, such as a 1H-
 35 imidazol-2-yl-methyl group.

In one embodiment when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄ and one of R₄ and R₁₄ is a
 heteroaryl C₁-4 alkyl moiety, then the heteroaryl ring is selected from thienyl,

32

pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, and benzothiazolyl. Suitably, the heteroaryl C₁₋₄ alkyl is selected from pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, and benzothiazolyl.

In another embodiment when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄ and one of R₄ and R₁₄ is a heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety, then the heterocyclic ring is selected from tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, and morpholino. Suitably, the heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety is selected from pyrrolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, and morpholino.

In another embodiment when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄ and R₄ and R₁₄ together with the nitrogen cyclize to form an optionally substituted ring, such as described above, such rings include, but are not limited to pyrrolidine, piperidine, piperazine, diazepine, and morpholine. In one embodiment when X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, the R₄ and R₁₄ substituents cyclize to form a heterocyclic 5 or 6 membered ring, which ring is optionally substituted as defined herein. When the R₄ and R₁₄ substituents cyclize to form a 4 to 7 membered ring, the optional substituents are suitably selected from an optionally substituted alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclic, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇, NR₄'R₁₄', or a C₁₋₁₀ alkyl substituted one or more times by an optionally substituted aryl. Such substituents more specifically include phenyl, pyrrolidinyl, morpholino, piperazinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, piperidinyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl, 5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl, diphenylmethyl, methyl, ethyl, propyl, butyl, amino, methylamino, and dimethylamino.

In one embodiment the X substituent is a 1,4'-bipiperin-1-yl ring which may be optionally substituted such as in 4-methyl-1,4'-bipiperin-1-yl; 4-piperidinylamino, 4-amino-1-piperidinyl, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)amino, 4-methyl-1-piperazinyl, (4-morpholinyl)-1-piperidinyl, (4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl, 4-ethyl-1-piperazinyl, (2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl, 5-chloro-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl, 4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl, 4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl, 4-methylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl, 4-propyl-1-piperazinyl, or 4-butyl-1-piperazinyl.

In another embodiment, when X is (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), and R₂' is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl moiety, and the alkyl is substituted by (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e', and R_e and R_e' are hydrogen, or an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl. Suitably, the X moiety is 3-(diethylamino)propylamino, 3-

23

- (dimethylamino)propyl(methyl)amino, 3-(dimethylamino)propyl(methyl)amino, 2-(dimethylamino)ethylamino, 1-methylethylamino-propylamino, (1,1-dimethylethyl)aminopropylamino, (1-methylethyl)aminoethylamino, 2-(methylamino)ethylamino, 2-aminoethyl(methyl)amino, or a 2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amino.

In another embodiment when X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, and R_2' moiety is an optionally substituted heteroaryl C_{1-10} alkyl, the heteroaryl moiety is suitably an optionally substituted imidazole.

- In one embodiment at least one of R_4 and R_{14} may be hydrogen when R_4 and R_{14} are not cyclized. In another embodiment neither R_4 and R_{14} is hydrogen.

- In one embodiment R_3 is a 2,6-difluoro phenyl, R_1 is a phenyl ring substituted by and R_1 is selected from $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, or $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, or $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$ and also substituted by R_1' independently selected at each occurrence from hydrogen, fluorine, or methyl; g is 1 or 2. Preferably, R_1 is substituted by $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$ and R_1' independently selected at each occurrence from hydrogen, fluorine, or methyl. In another embodiment, the R_b moiety is selected from thiazolyl, C_{1-10} alkyl or an optionally substituted aryl. In another embodiment the R_b moiety is propyl or 4-fluorophenyl.

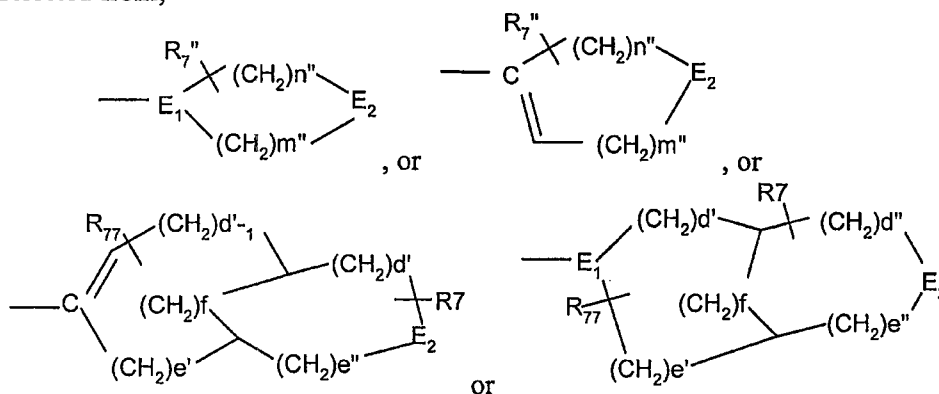
- In another embodiment, X is suitably selected from (1*H*-imidazol-2-ylmethyl)amino or 4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny)amino, 4-amino-1-piperidiny, 3-(diethylamino)propylamino, 3-(dimethylamino)propyl(methyl)amino, 3-(dimethylamino)propyl(methyl)amino, 2-(dimethylamino)ethylamino, 1-methylethylamino-propylamino, (1,1-dimethylethyl)aminopropylamino, (1-methylethyl)aminoethylamino, 2-(methylamino)ethylamino, 2-aminoethyl(methyl)amino, or 2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amino.

- In one embodiment, R_3 is a 2,6-difluoro phenyl, R_1 is phenyl, R_1' is independently selected at each occurrence from hydrogen, fluorine, or methyl; g is 1 or 2; and the phenyl ring is also substituted in the 3- or 4-position by $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, R_b moiety is C_{1-10} alkyl or an optionally substituted aryl, preferably propyl or 4-fluorophenyl, X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, and n is 0. In another embodiment, X is $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, R_2'' is hydrogen, n is 0, and R_2' is an alkyl substituted by $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$. In a further embodiment, R_e and R_e' are independently selected from an optionally substituted C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, or t-butyl, preferably ethyl.

34

In another embodiment of the present invention, for compounds of Formula (I) the X term may also be the B-Non-Ar-cyc moiety as disclosed in US 6,809,199 whose disclosure is incorporated by reference herein.

- As represented by the disclosure in US 6,809,199, Non-Ar-Cyc is suitably
5 selected from;



wherein

- d is an integer having a value of 1, 2, 3, or 4;
10 d' is 0, or an integer having a value of 1, 2, or 3;
d'' is 0, or an integer having a value of 1, 2, or 3;
e is 0, or is an integer having a value of 1, 2, 3, or 4;
e' is 0, or an integer having a value of 1, 2, or 3;
e'' is 0, or an integer having a value of 1, 2, or 3;
15 f is 0, or is an integer having a value of 1, 2, or 3;
d + e is 2, 3, 4, 5, or 6;
d' + e' = d
e' + e'' = m

- Suitably, R7', R77 and R77'' are each independently selected from hydrogen,
20 C₁₋₆ alkyl-group, C₂₋₆ alkenyl-group, C₄₋₆ cycloalkyl-C₀₋₆ alkyl-group, N(C₀₋₄ alkyl)(C₀₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkyl-N(C₀₋₄ alkyl)-group, -N(C₀₋₄ alkyl)(C₀₋₄ alkyl) group, C₁₋₃ alkyl-CO—C₀₋₄ alkyl-group, C₀₋₆ alkyl-O—C(O)—C₀₋₄ alkyl-group, C₀₋₆alkyl-C(O)-O—C₀₋₄alkyl-group, N(C₀₋₄ alkyl)(C₀₋₄ alkyl)-(C₀₋₄ alkyl)C(O)(C₀₋₄ alkyl)-group, phenyl-C₀₋₄ alkyl-group, pyridyl-C₀₋₄ alkyl-group, pyrimidinyl-C₀₋₄
25 alkyl-group, pyrazinyl-C₀₋₄ alkyl-group, thiophenyl-C₀₋₄ alkyl-group, pyrazolyl-C₀₋₄ alkyl-group, imidazolyl-C₀₋₄ alkyl-group, triazolyl-C₀₋₄ alkyl-group, azetidinyl-C₀₋₄ alkyl-group, pyrrolidinyl-C₀₋₄ alkyl-group, isoquinolinyl-C₀₋₄alkyl-group, indanyl-C₀₋₄ alkyl-group, benzothiazolyl-C₀₋₄ alkyl-group, any of the groups optionally substituted with 1-6 substituents, each substituent independently being -OH, -N(C₀₋₄ alkyl)(C₀₋

25

alkyl), C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₆alkyl-CO—C₀₋₄alkyl-, pyrrolidinyl-C₀₋₄alkyl-, or halogen; or R₇' together with a bond from an absent ring hydrogen is =O.

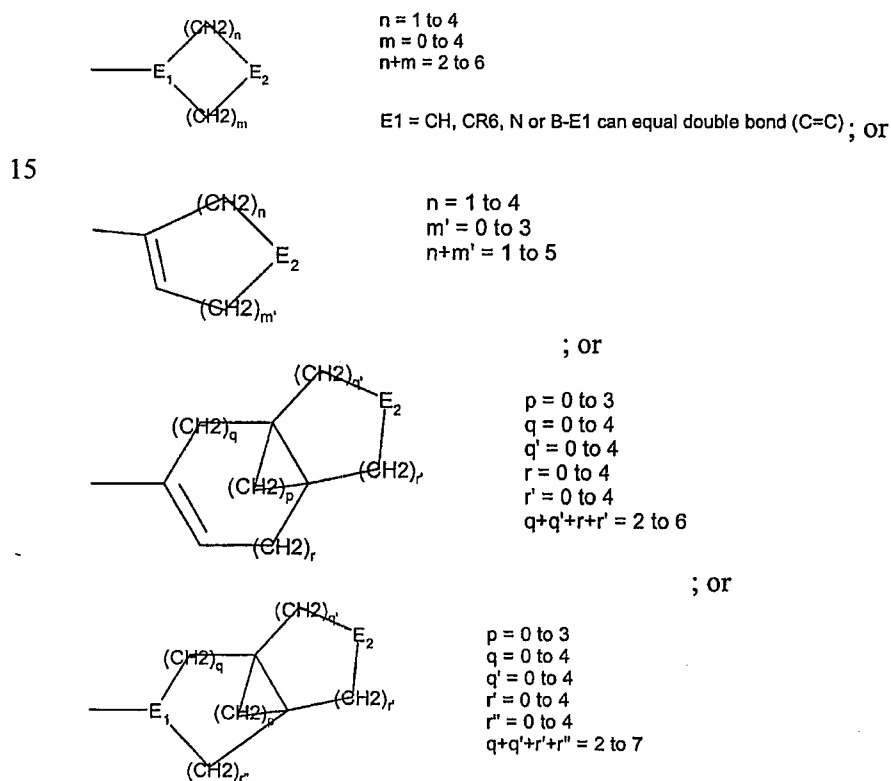
Suitably, B is -C₁₋₆alkyl-, -C₀₋₃alkyl-O-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-NH-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-NH-C₃₋₇cycloalkyl-, -C₀₋₃alkyl-N(C₀₋₃alkyl)-C(O)-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-NH--SO₂-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-S-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-SO₂-C₀₋₃alkyl-, -C₀₋₃alkyl-PH-C₀₋₃alkyl-, C₀₋₃alkyl-C(O)-C₀₋₃alkyl, or a direct bond.

Suitably, E₁ is CH, N, or CR₆₆; or B and E₁ together form a double bond, i.e., -CH=C.

Suitably, E₂ is CH₂, CHR₇₇, C(OH)R₇₇ NH, NR₇₇, O, S, -S(O)-, or -S(O)₂-.

10 Suitably, R₆₆ is independently selected from at each occurrence from halogen, C₀₋₄alkyl, -C(O)-O(C₀₋₄alkyl), or -C(O)-N(C₀₋₄alkyl)-(C₀₋₄alkyl).

In an alternative embodiment of this invention, Non-Ary Cyc is:



20 In another embodiment of the present invention, for compound of Formula (I) herein, the X term may also be the X moiety as disclosed in WO 2004/073628, published September 2004, Boehm et al., whose disclosure is incorporated by reference herein.

The term "halo" or "halogens" is used herein to mean the halogens, chloro, fluoro, bromo and iodo.

mb

As used herein, the term "alkyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. For example, C₁₋₆alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, isopropyl, sec-butyl, *tert*-butyl or t-butyl and hexyl and the like.

As used herein, the term "alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and containing at least one double bond. For example, C₂₋₆alkenyl means a straight or branched alkenyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one double bond. Examples of "alkenyl" as used herein include, but are not limited to ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, 3-hexenyl, 1,1-dimethylbut-2-enyl and the like.

As used herein, the term "alkoxy" refers to straight or branched chain alkoxy groups containing the specified number of carbon atoms. For example, C₁₋₆alkoxy means a straight or branched alkoxy containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkoxy" as used herein include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy, 2-methylprop-1-oxy, 2-methylprop-2-oxy, pentoxy and hexyloxy.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to cyclic radicals, such as a non-aromatic hydrocarbon ring containing a specified number of carbon atoms. For example, C₃₋₇cycloalkyl means a non-aromatic ring containing at least three, and at most seven, ring carbon atoms. Representative examples of "cycloalkyl" as used herein include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl and the like.

The term "cycloalkenyl" is used herein to mean cyclic radicals, such as a non-aromatic hydrocarbon ring containing a specified number of carbon atoms preferably of 5 to 7 carbons, which have at least one bond including but not limited to cyclopentenyl, cyclohexenyl, and the like.

The term "alkenyl" is used herein at all occurrences to mean straight or branched chain radical of 2-10 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like.

The term "aryl" is used herein to mean phenyl, naphthyl, and indene.

The terms "heteroaryl ring", "heteroaryl moiety", and "heteroaryl" are used herein to mean a monocyclic five- to seven- membered unsaturated hydrocarbon ring containing at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Examples

25

of heteroaryl rings include, but are not limited to, furyl, pyranlyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, oxathiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and uracil. The terms "heteroaryl ring", "heteroaryl moiety", and "heteroaryl" shall also used herein to refer to fused aromatic rings comprising at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Each of the fused rings may contain five or six ring atoms. Examples of fused aromatic rings include, but are not limited to, indolyl, isoindolyl, indazolyl, indoliziny, azaindolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, cinnoliny, purinyl, and phthalazinyl.

The terms "heterocyclic rings", "heterocyclic moieties", and "heterocycl" is used herein to mean a monocyclic three- to seven-membered saturated or non-aromatic, unsaturated hydrocarbon ring containing at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen, sulphur or oxidized sulphur moieties, such as S(O)_m, and m is 0 or an integer having a value of 1 or 2. The terms "heterocyclic rings", "heterocyclic moieties", and "heterocycl" shall also refer to fused rings, saturated or partially unsaturated, and wherein one of the rings may be aromatic, or heteroaromatic. Each of the fused rings may have from four to seven ring atoms. Examples of heterocycl groups include, but are not limited to, the saturated or partially saturated versions of the heteroaryl moieties as defined above, such as tetrahydropyrrole, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene (including oxidized versions of the sulfur moiety), azepine, diazepine, aziridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, 3-oxo-1-pyrrolidinyl, 1,3-benzodioxol-5-yl, imidazoliny, imidazolidinyl, indoliny, pyrazoliny, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino (including oxidized versions of the sulfur moiety).

The term "arylalkyl" or "heteroarylalkyl" or "heterocyclicalkyl" is used herein to mean a C₁₋₄ alkyl (as defined above) attached to an aryl, heteroaryl or heterocyclic moiety (as also defined above) unless otherwise indicated.

The term "sulfinyl" is used herein to mean the oxide S(O) of the corresponding sulfide, the term "thio" refers to the sulfide, and the term "sulfonyl" refers to the fully oxidized S (O)₂ moiety.

The term "aroyl" is used herein to mean C(O)Ar, wherein Ar is as phenyl, naphthyl, or aryl alkyl derivative such as defined above, such group include but are not limited to benzyl and phenethyl.

The term "alkanoyl" is used herein to mean C(O)C₁₋₁₀ alkyl wherein the alkyl is as defined above.

20

As used herein, the term "optionally" means that the subsequently described event(s) may or may not occur, and includes both event(s) which occur and events that do not occur.

As used herein, the term "substituted" refers to substitution with the named
5 substituent or substituents, multiple degrees of substitution being allowed unless otherwise stated.

As used herein, "optionally substituted" unless specifically defined shall mean such groups as halogen, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy, such as methoxy or ethoxy;
10 halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_m alkyl, such as methyl thio, methylsulfinyl or methyl sulfonyl; a ketone (-C(O)), or an aldehyde (-C(O)R_{6'}), such as C(O)C₁₋₁₀ alkyl or C(O)aryl, wherein R_{6'} is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl or heteroarylC₁₋₁₀ alkyl (and wherein the R_{6'} moieties, excluding hydrogen, may
15 themselves be optionally substituted 1 or 2 times, independently by halogen; hydroxy; hydroxy substituted alkyl; C₁₋₄ alkoxy; S(O)_mC₁₋₄ alkyl; amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino; C₁₋₄ alkyl, or CF₃); C(O)OR_{6'}; NR_{4'}R_{14'}, wherein R_{4'} and R_{14'} are each independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl, such as amino or mono or -disubstituted C₁₋₄ alkyl or wherein the R_{4'}R_{14'} can cyclize together with the nitrogen
20 to which they are attached to form a 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from O/N/S; C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, or C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, etc. or cyclopropyl methyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, such CF₂CF₂H, or CF₃; an optionally substituted aryl, such as phenyl, or an optionally substituted arylalkyl, such
25 as benzyl or phenethyl, wherein these aryl containing moieties may also be substituted one to two times by halogen; hydroxy; hydroxy substituted alkyl; C₁₋₄ alkoxy; S(O)_m C₁₋₄ alkyl; amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino; C₁₋₄ alkyl, or CF₃.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means a compound which is suitable for pharmaceutical use. Salts and solvates of compounds of the
30 invention which are suitable for use in medicine are those wherein the counterion or associated solvent is pharmaceutically acceptable. However, salts and solvates having non-pharmaceutically acceptable counterions or associated solvents are within the scope of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable derivative", means any
35 pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug e.g. ester, of a compound of the invention, which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or

39

indirectly) a compound of the invention, or an active metabolite or residue thereof. Such derivatives are recognizable to those skilled in the art, without undue experimentation. Nevertheless, reference is made to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated
5 herein by reference to the extent of teaching such derivatives. In one embodiment of the present invention the pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters, carbamates and phosphate esters. In another embodiment pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates and esters. In yet another embodiment, pharmaceutically acceptable derivatives are salts and esters, in particular salts.

10 Suitable pharmaceutically acceptable salts are well known to those skilled in the art and include basic salts of inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methane sulphonic acid, ethane sulphonic acid, acetic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, lactic acid, oxalic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, benzoic acid, salicylic acid,
15 phenylacetic acid and mandelic acid.

The compounds of the present invention may be in the form of and/or may be administered as a pharmaceutically acceptable salt. For a review on suitable salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

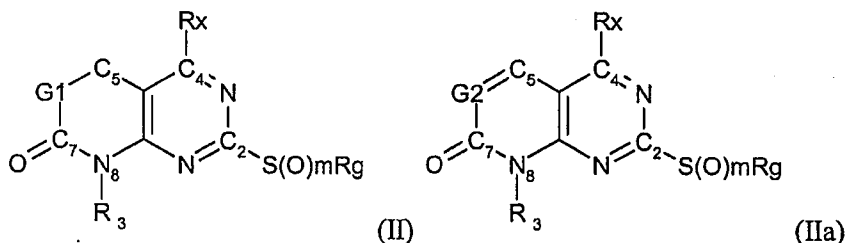
Typically, a pharmaceutical acceptable salt may be readily prepared by using a
20 desired acid or base as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula (I) may suitably be formed with a pharmaceutically acceptable cation, for instance, if a substituent group comprises a carboxy moiety. Suitable pharmaceutically acceptable cations are
25 well known to those skilled in the art and include alkaline, alkaline earth, ammonium and quaternary ammonium cations.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as
30 "solvates". As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I) or a salt thereof) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include water, methanol, ethanol and acetic acid. Preferably the solvent used is a
35 pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include water, ethanol and acetic acid. Most preferably the

solvent used is water. A complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of the invention are within the scope of the invention.

Compounds of Formula (II) are represented by the structure:



wherein

G1 is CH₂ or NH;

G2 is CH or nitrogen;

10 Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;

m is 0, or an integer having a value of 1, or 2;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclC₁₋₁₀ alkyl

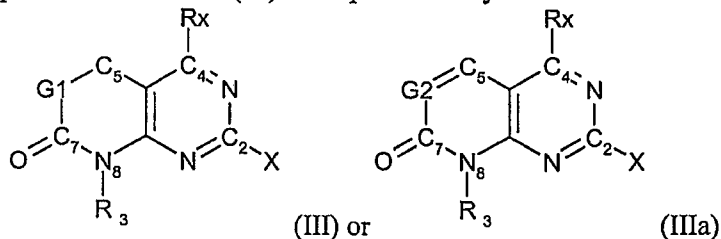
15 moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

The optional substituents for the R₃ moiety are as defined herein for compounds of Formula (I).

20 In one embodiment of the invention, Rx is chloro. In another embodiment, R_g is methyl. In a further embodiment, m is 0. In another embodiment m is 1, and R₃ is an optionally substituted phenyl (as defined in Formula (I)).

In another embodiment, m is 0, R_g is methyl, Rx is chloro and and R₃ is an optionally substituted phenyl (as defined in Formula (I)).

25 Compounds of Formula (III) are represented by the structure:



wherein

G1 is CH₂ or NH:

21

- G2 is CH or nitrogen;
 Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;
 X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂',
 (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';
- 5 X₁ is N(R₁₁), O, S(O)_m, or CR₁₀R₂₀;
 R_h is selected from an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, -CH₂-C(O)-CH₂-,
 -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')C(O)CH₂-,
 -CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, or -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;
- 10 R_q and R_q' are independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀
 alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇
 cycloalkenyl-C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl,
 heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, wherein all of the moieties,
 excluding hydrogen, are optionally substituted, or R_q and R_q' together with the
 15 nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered optionally substituted
 ring, which ring may contain an additional heteroatom selected from oxygen,
 nitrogen or sulfur;
- R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
 alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
 moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be
 20 optionally substituted; or R₂ is the moiety
 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), or C(A₁)(A₂)(A₃);
- R₂' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
 alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
 moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be
 25 optionally substituted;
- R₂'' is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
 alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
 moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally
 substituted; or
 30 wherein R₂'' is the moiety (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);
- A₁ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl,
 heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- A₂ is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl,
 heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, or aryl C₁₋₁₀ alkyl;
- 35 A₃ is hydrogen or is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;

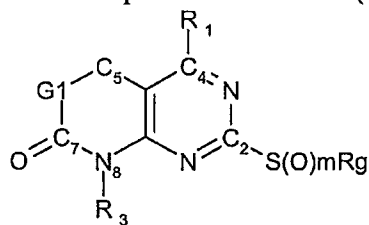
142

- R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₁₄ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen;
- R₉' is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R₁₁ is independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- n' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- q is 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- q' is 0, or an integer having a value of 1 to 6; or
- t is an integer having a value of 2 to 6.

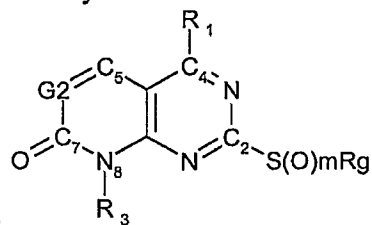
Suitably, Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃. In an embodiment of the invention, Rx is chloro.

- The X term moieties and their substituent groups, etc. are as defined herein for compounds of Formula (I).

Compounds of Formula (IV) are represented by the structure:



(IV) or



(IVa)

- wherein
- G₁ is CH₂ or NH;
- G₂ is CH or nitrogen;

23

R₁ is an aryl, aryl C₂₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkyl; aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryl C₂₋₁₀ alkynyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkynyl, C₂₋₁₀ alkenyl, or C₂₋₁₀ alkynyl moiety, which moieties may be optionally substituted;

5 R_g is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;

m is 0 or an integer having the value of 1 or 2;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, aryl C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

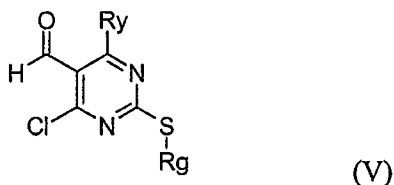
10

Suitably R₁ and R₃ are substituted as defined herein for compounds of Formula (I). In one embodiment, R₁ is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring, preferably and optionally substituted aryl.

In another embodiment R_g is methyl. In a further embodiment, m is 0 or 2.

15

Compounds of Formula (V) are represented by the formula:



wherein

20 Ry is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and
R_g is a C₁₋₁₀ alkyl.

In one embodiment of the invention, Ry is bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃.

In another embodiment of the invention, R_g is methyl.

25

The general preparation of analogs around the pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one template is shown in the Schemes, **Schemes 1 to 4** below. While a particular formula with particular substituent groups is shown herein, e.g. R_g as methyl, or Rx or LG2 as chloro, the synthesis is applicable to all formulas and all substituent groups as described herein.

30

The synthesis described herein, Schemes 1 to 4, start with a 4,6-Ry substituted-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxaldehyde (**1**), such as described in Formula (V). Treatment of **1**, **Scheme 1**, with an optionally substituted aniline in the presence of an olefin forming agent, such as bis(2,2,2-trifluoroethyl)-

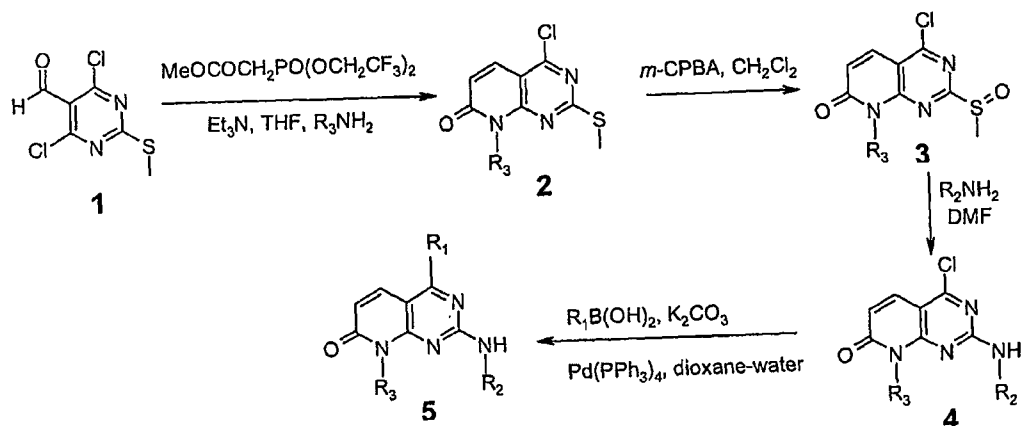
2A

(methoxycarbonylmethyl)-phosphonate or an acylating agent, such as acetic acid anhydride affords the pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one, **2**. Oxidation of **2** with a peracid, such as 3-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) yields compound **3**. This is followed by substitution of **3** in C2 position with a suitable X moiety as described in Formula

5 (I) herein. In this scheme, substitution of the C2 position is demonstrated with serinol to furnish compound **4**. Palladium (0) mediated Suzuki cross-coupling affords compound **5**. Other cross coupling reactions known in the art may also be suitable for use herein.

45

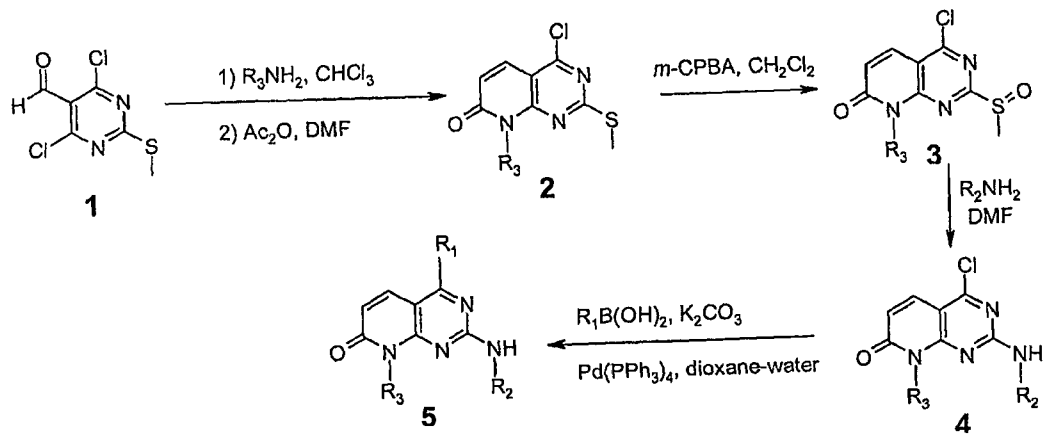
Scheme 1: Route 1



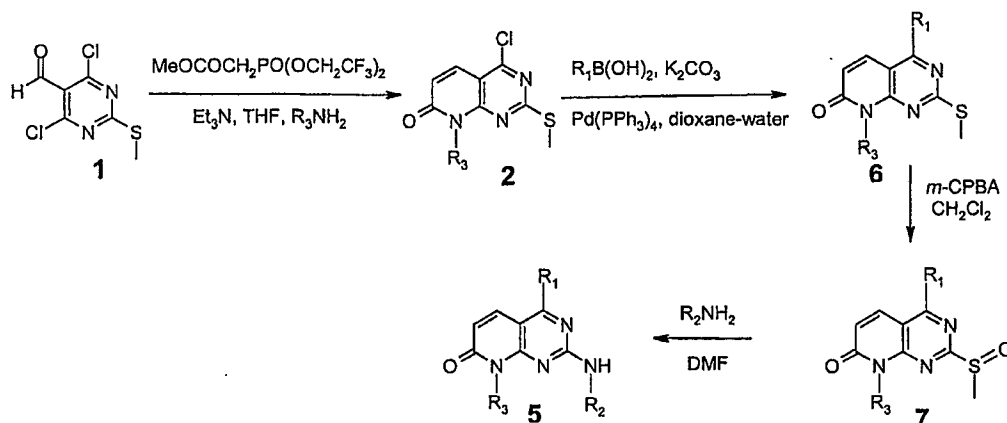
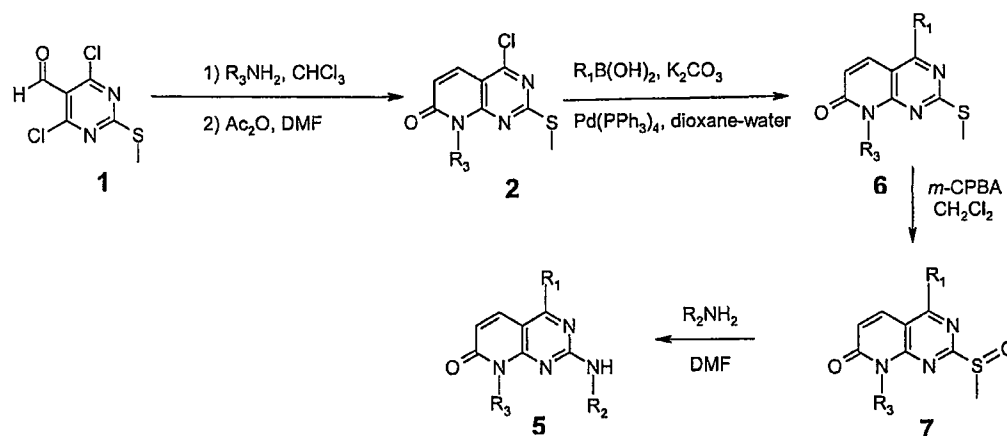
5

Scheme 2: Route 2

10



46

Scheme 3: Route 3**5 Scheme 4: Route 4**

In Routes 1 & 3; Schemes 1 & 3, Compound 1 to Compound 2, while the olefin forming reagent Bis(2,2,2-trifluoroethyl)(methoxycarbonylmethyl)phosphonate is used, alternative cyclization reagents, include, but are not limited to Bis(2,2,2-trifluoroethyl)-(ethoxycarbonylmethyl)phosphonate, Bis(2,2,2-trifluoroethyl)-(isopropoxycarbonylmethyl)phosphonate, (Diethoxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diisopropoxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diphenyloxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diethoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester, (Diisopropoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester, or (Diphenyloxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester.

While this reaction as shown in Scheme 1 and Scheme 3 uses triethylamine as a base, suitable alternative bases can include, but are not limited to pyridine, diisopropyl ethyl amine, or pyrrolidone, or combinations thereof.

47

Further, while the reaction scheme as shown in **Scheme 1** and **Scheme 3** utilizes tetrahydrofuran as a solvent, it is recognized that suitable alternative organic solvents can be used. Such solvents include, but are not limited to chloroform, methylene chloride, acetonitrile, toluene, DMF, or *n*-methylpyrrolidine, or combinations thereof.

The reaction temperature of this particular step in the reaction scheme can be varied from room temperature to > 100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. Alternatively, this reaction process step may be performed under suitable microwave conditions.

In **Routes 2 & 4**, **Schemes 2 & 4**, Compound 1 to Compound 2, while the reagent acetic anhydride is shown, this reagent can be replaced with acetyl chloride, or any other suitably acylating reagent.

Further, while the reaction scheme as shown in **Scheme 2** and **Scheme 4** utilizes chloroform as a solvent, it is recognized that suitable alternative organic solvents can be used. Such solvents include, but are not limited to tetrahydrofuran, methylene chloride, acetonitrile, toluene, DMF, *n*-methylpyrrolidine, or dioxane, or combinations thereof.

The reaction temperature of this particular step in the reaction scheme can be varied from room temperature to > 100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. Alternatively, this reaction process step may be performed under suitable microwave conditions.

In **Routes 1 & 2**; **Schemes 1 & 2**, Compound 2 to Compound 3, or for **Routes 3 & 4**, **Schemes 3 & 4**, Compound 6 to Compound 7, while the oxidizing reagent 3-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) is used, alternative reagents, include but are not limited to hydrogen peroxide, sodium periodate, potassium periodate, Oxone, OsO₄, catalytic tertiary amine *N*-oxide, peracids, such as aryl peracids, i.e. perbenzoic and the aforementioned *m*-CPBA, or alkylperacids, as such peracetic acid and pertrifluoroacetic acid, oxygen, ozone, organic peroxides, peroxide (H₂O₂), and inorganic peroxides, potassium and zinc permanganate, potassium persulfate. It is recognized that the peroxide agents can be used in combination with sodium tungstate, acetic acid or sodium hyperchlorite.

It is recognized that the oxidation process may in fact yield Compound 3, or Compound 7, but may also result in the corresponding sulfone, as well as the sulfoxide, or mixtures thereof.

This reaction step, while demonstrated in the schematics with methylene chloride as the solvent, may use alternative organic solvents other than primary amines or alcohols which include, but are not limited to chloroform, acetone, DMF,

u8

THF, acetonitrile, dioxane, or DMSO, or combinations thereof. This reaction step may be conducted at about 0 °C to room temperature.

In Routes 1 & 2; Schemes 1 & 2, Compound 3 to Compound 4, or for Route 3 & 4, Schemes 3 & 4, Compound 7 to Compound 5, the reaction solvent of DMF may alternatively be replaced with other suitable anhydrous organic solvents, which does not contain a nucleophile, which include but are not limited to THF, methylene chloride, acetone, acetonitrile, toluene, chloroform, n-methyl-pyrrolidine, or dioxane, or combinations thereof.

This temperature step may be conducted at room temperature to > 100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. Alternatively, this reaction process step may be performed under suitable microwave conditions.

In Routes 1 & 2, Schemes 1 & 2, Compound 4 to Compound 5, or for Routes 3-4, Schemes 3-4, Compound 2 to Compound 6 wherein Compound 2 or 4 are coupled to arylboronic acids, heteroarylboronic acids or the corresponding boronic acid esters under standard Suzuki coupling conditions. These reaction conditions utilize a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), which has been shown to provide good yields of either compound 5 or 6. The reaction conditions may be from room temperature to about 250°C, by heating in an oil bath, or with microwave irradiation. If desired, these Suzuki coupling reactions may be run under microwave conditions.

The aryl or heteroaryl boronic acid or ester intermediates can be synthesized either by the palladium catalyzed coupling of an aryl halide and 4,4',4'',5,5',5''-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane or the transmetalation of an aryl halide with a Grignard reagent, e.g., isopropylmagnesium bromide followed by a trialkylborate (e.g., triethylborate) in a suitable solvent like THF.

Alternatively, the coupling reaction of 2 or 4 may be performed utilizing aryl or heteroaryl organozinc, organocopper, organotin, or other organometallic reagents known to afford cross-coupling products such as 5 or 6 [See for example: Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavica* 1989, 62-68, whose disclosure is incorporated by reference herein]. Using the reaction procedures described in the aforementioned WO 02/059083, it has been found that compounds of Formula (III) as described herein, were unable to be synthesized following those procedures. The present invention provides for an alternative method to synthesize compounds of Formula (I) having differing R₁ substituents on the C4 position of the pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one pharmacophore. These substituents may be introduced to this

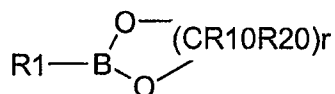
29

position after the pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7-one pharmacophore is substituted with functional groups at the C₂ and N₈ position. This particular substitution has not previously been available using the reaction conditions as set forth in WO 02/059083.

While it is possible to produce individual compounds using the process illustrated herein, a benefit for these reaction pathways lies in its ability to optimize leads and to make arrays for combinatorial chemistry, with various R₁, R₂, and R₃ substituents.

Another aspect of the invention is a process to make compounds of Formula (I) as defined herein, which comprises reacting a compound of Formula (III), as defined herein with a coupling agent selected from an arylboronic acid, or a heteroarylboronic acid or their corresponding boronic acid esters, with a suitable palladium catalyst to yield a compound of Formula (I). This coupling process takes place under standard Suzuki conditions.

Suitably the arylboronic acids, heteroarylboronic acids, or their corresponding boronic acid esters are R₁-boronic acid or an R₁-boronic acid ester; e.g. R₁B(OH)₂, R₁B(O-C₁₋₄ alkyl)₂, or



wherein R₁, R₁₀, and R₂₀ is as defined for compounds of Formula (I) herein; and r is an integer having a value of 2 to 6.

The coupling conditions include the use of appropriate solvents. These solvents include, but are not limited to dioxane, THF, DMF, DMSO, NMP, acetone, water, or a combination or a mixture thereof. Preferably, the solvent is THF/H₂O, or dioxane/H₂O.

The coupling conditions also include the presence of catalytic amount of catalysts and these catalysts include, but not limited to tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂, or [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]-dichloropalladium(II).

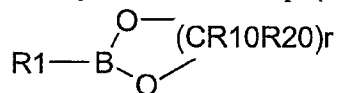
The coupling reaction may or may not require the presence of a base. Suitable bases include, but are not limited to NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc or combination or mixture thereof. Preferably, the base is K₂CO₃ and KOAc.

The coupling reaction may or may not require heating. The heating can be carried out with a regular oil bath or microwave irradiations and the temperature can be varied from room temperature to >100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. The coupling reaction may or may not require a sealed reaction vessel and the internal pressure can be varied from one atmosphere to 100 atmospheres.

20

The aryl or heteroaryl boronic acid or ester intermediates containing the R₁ moiety, used in the Suzuki coupling reactions may or may not be commercially available and they can be prepared by utilizing proper methods in the literature known to those with appropriate training. Examples of these methods include, but not limited to palladium catalyzed coupling of an aryl halide and 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane or the transmetalation of an aryl halide with a Grignard reagent, e.g., isopropylmagnesium bromide followed by a trialkylborate (e.g., triethylborate) in a suitable solvent. These solvents include, but not limited to CH₂Cl₂, chloroform, CH₃CN, benzene, THF, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, DMSO, DMF, toluene, *n*-methyl-pyrrolidine, dioxane. The reaction temperature can be varied from -78 °C to >100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. Alternatively, this reaction process step may or may not be performed under suitable microwave irradiation conditions. This reaction may or may not require a sealed reaction vessel and the internal pressure can be varied from one atmosphere to 100 atmospheres.

One embodiment of the invention are the arylboronic acids and esters which are generically referred to as R₁B(OH)₂, R₁B(O-C₁₋₄ alkyl)₂, or



20

wherein

R₁₀ and R₂₀ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

r is an integer having a value of 2 to 6;

R₁ is an optionally substituted phenyl, as defined according to Formula (I).

25

Suitably, the phenyl ring is substituted by one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, N(R₁₀')C(Z)R₁₁, N(R₁₀')S(O)₂R₇, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b; or N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; and wherein R_a' is C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_v N(R₁₀')S(O)₂R₇, or (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄;

35

51

- and wherein the aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl may be optionally substituted;
- R_b is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a
- 5 heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, which moieties excluding hydrogen, may all be optionally substituted;
- R_d and R_d' are each independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{3-5} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, or the R_d and R_d' together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring
- 10 of 5 to 6 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or $NR_{9'}$, and wherein the R_d and R_d' moieties which are C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, and the R_4 and R_{14} cyclized ring are optionally substituted;
- R_7 is C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic, heterocyclyl C_{1-6} alkyl, heteroaryl, or heteroaryl C_{1-6} alkyl; and wherein each of these moieties may be optionally
- 15 substituted;
- R_8 is independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-4} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclyl C_{1-4} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be
- 20 optionally substituted independently at each occurrence;
- $R_{9'}$ is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C_{1-4} alkyl;
- m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of
- 25 1 or 2;
- v is independently selected at each occurrence from 0, or an integer having a value of 1 to 2.
- v' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- 30 R_4 and R_{14} are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, heteroaryl or heteroaryl C_{1-4} alkyl; or the R_4 and R_{14} together with the nitrogen which they are attached form an unsubstituted or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring
- 35 optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and wherein all of these moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted;

52

- R₄' and R₁₄' are each independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R₄' and R₁₄' can cyclize together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉';
- R₅ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl or NR₄'R₁₄', excluding the moieties SR₅ being SNR₄'R₁₄', S(O)₂R₅ being SO₂H and S(O)R₅ being SOH;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₁ is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₂ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or heterocyclylC₁₋₄ alkyl, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; and
- R₁₃ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted.

- In one embodiment, the phenyl ring is substituted by C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_v R_b, or N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, and optionally another substituent (R₁')_g, and g is 1 or 2. R_b is suitably as defined in Formula (I) herein. Suitably, R₁' is independently selected at each occurrence from halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v'NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v'C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃. Preferably R₁' is independently selected at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine or chlorine or bromine, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, such as CF₃.

- In one embodiment, the C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_v R_b, is substituted on the phenyl ring in the 4-position or the 5-position, preferably the 5-position. If an R₁' moiety is present, it is preferably in the 2-position, and R₁' is independently selected

53

at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine or chlorine or bromine. Preferably the aryl is 4-methyl-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide, *N*-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide, or 4-methyl-*N*-propylbenzamide.

In another embodiment the phenyl ring is substituted one or more times, preferably 1 to 4 times by R_{1'} and R_{1'} is independently selected at each occurrence from halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v'NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v'C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃. Preferably, the phenyl ring is di-substituted in the 2,4-position. In another embodiment R_{1'} is independently selected at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine or chlorine or bromine, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, such as CF₃. Preferably, the aryl is phenyl, 2-methyl-4-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, or 2-methyl-3-fluorophenyl.

Another aspect of the invention is another process to make compounds of Formula (I) as defined herein, which comprises reacting a compound of Formula (III), as defined herein utilizing aryl or heteroaryl organozinc, organocopper, organotin, or other organometallic reagents known in the art to afford a cross-coupling product of the desired R₁ moiety in the C₄ position of the template yielding a compound of Formula (I).

This coupling reaction may be performed utilizing aryl or heteroaryl organozinc (e.g., R₁-ZnBr, R₁-ZnCl, R₁-Zn-R₁), organocopper [e.g., (R₁)₂-CuLi], organotin (e.g., R₁-Sn(CH₃)₃, R₁-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], or other organometallic reagents to afford the cross-coupling product. The R₁ aryl and heteroaryl moiety is as defined for Formula (I) herein. If the desired aryl or hetero aryl organozinc (e.g., R₁-ZnBr, R₁-ZnCl, R₁-Zn-R₁), organocopper [e.g., (R₁)₂-CuLi], organotin (e.g., R₁-Sn(CH₃)₃, R₁-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], or other organometallic reagent is not commercially available, they can readily be prepared by utilizing proper methods, known in the literature.

These types of coupling reactions require the use of appropriate solvents. Such solvents include, but are not limited to dioxane, THF, methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether or a combination or a mixture thereof.

The coupling reaction may, or may not, require the presence of catalytic amount of a catalyst. Such catalysts include, but are not limited to tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂.

50

The reaction temperature can be varied from -78 °C to >100 °C, i.e. reflux temperature of the solvent. Alternatively, this reaction process step may be performed under suitable microwave irradiation conditions, if needed. This reaction may, or may not, require a sealed reaction vessel and the internal pressure can be
5 varied from one atmosphere to 100 atmospheres.

Suitably, the R₁ moiety is as defined for compounds of Formula (I) herein.

In one embodiment, the R₁ moiety is an optionally substituted aryl ring, preferably a phenyl ring. In another embodiment, the phenyl ring is substituted by C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_v R_b, or N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_v R_b, and optionally
10 another substituent (R_{1'})_g, and g is 1 or 2. R_b is suitably as defined in Formula (I) herein. Suitably, R_{1'} is independently selected at each occurrence from halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v NR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_v C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_v OR₁₃. Preferably R_{1'} is independently selected at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or
15 halogen, such as fluorine or chlorine or bromine, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, such as CF₃.

In one embodiment, the C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_v R_b, is substituted on the phenyl ring in the 4-position or the 5-position, preferably the 5-position. If an R_{1'} moiety is present, it is preferably in the 2-position, and R_{1'} is independently selected
20 at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine or chlorine or bromine. Preferably the aryl is 4-methyl-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide, N-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide, or 4-methyl-N-propylbenzamide.

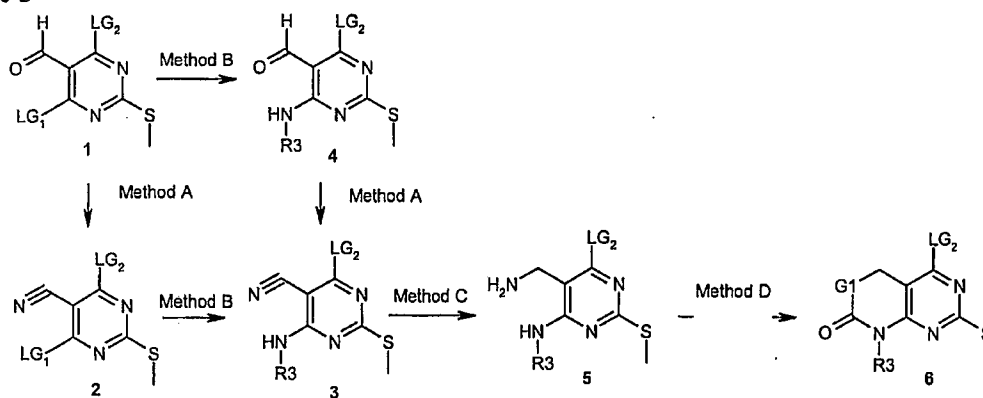
In another embodiment the phenyl ring is substituted one or more times, preferably 1 to 4 times by R_{1'} and R_{1'} is independently selected at each occurrence
25 from halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v NR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_v C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_v OR₁₃. Preferably, the phenyl ring is di-substituted in the 2,4-position.

In another embodiment R_{1'} is independently selected at each occurrence from C₁₋₄ alkyl, such as methyl, or halogen, such as fluorine or chlorine or bromine, or
30 halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, such as CF₃. Preferably, the aryl moiety is a 2-methyl-4-fluorophenyl.

Additional methods to produce compounds of Formula (II), wherein G₁ is NH, are shown in Scheme 5 below.

35

Scheme 5



- 5 **Method A** is for conversion of 1 to 2. Examples of the methods include, but are not limited to condensation with NH_2OH followed by treatment with thionyl chloride (SOCl_2) [e.g., Santilli et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53] or oxidation of $-\text{CHO}$ group to $-\text{COOH}$ followed by formation of a primary amide ($-\text{CONH}_2$) and treatment with POCl_3 . Suitable Method A can also be utilized to
- 10 furnish the conversion of 4 to 3 – **Scheme 5**.

- Leaving groups (LG, described as Leaving group 1 (LG1) & LG2) in 1 (or 2), or elsewhere, can be independently selected from $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, or $-\text{OTf}$ and these groups can be installed through the transformation of another functional group (e.g. $-\text{OH}$) by following the methods well known in the art (e.g., treatment of the $-\text{OH}$
- 15 compound with POCl_3).

- Method B** is for selective displacement of suitable aldehyde 1 or nitrile 2 with an amine ($\text{R}_3\text{-NH}_2$). This type of displacement may be achieved using triethylamine and the desired amine R_3NH_2 in chloroform at room temperature for 10 minutes. The reaction was very effective for a range of alkyl amines (78-95 %
- 20 yield). For aryl or heteroaryl amines, elevated temperatures (reflux), longer reaction time (24 hours) and presence of NaH (or Na) may be necessary for reaction completion. Use of the base could be omitted when 3 or more equivalent of the desired amine were used. Other suitable bases include but are not limited to pyridine, diisopropyl ethylamine or pyrrolidine, which may also be used in an
- 25 appropriate organic solvent, including but not limited to THF, diethyl ether, DCM, DMF, DMSO, toluene or dioxane.

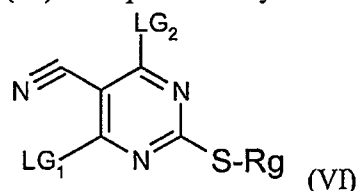
Method C is for the reduction of nitrile 3 to amine 5. 5 may be considered a primary amine (NH_2), a secondary amine (because of $-\text{NH}(\text{R}_3)$) or an amine (as it contains basic nitrogen). This method includes, but is not limited to BH_3 in

25

appropriate organic solvent, such as THF, DCM, toluene, DMSO, diethyl ether or dioxane. Other suitable reduction reagents, include but are not limited to NaBH₄, LAH or DIBAL. Method C may require elevated temperatures (e.g., heating, refluxing or irradiating with microwave). Another example of the method is
 5 hydrogenation (H₂) in the presence of transition metals (e.g., Pd/C, Raney-Ni, PdCl₂).

Method D is for the cyclization of **5** to **6**. This method requires the presence of a cyclization reagent (e.g., CDI, COCl₂, tri-phosgene, or phenyl chloroformate methyl chloroformate). Presence of a suitable base may help the reaction to go to
 10 completion and examples of the base include, but not limited to triethyl amine, diisopropylethylamine or pyrrolidine. Reaction solvent can be DCM, THF, toluene, DMSO, or DMF.

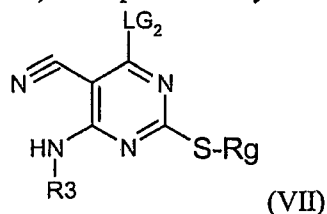
Compounds of Formula (VI) are represented by the formula:



15 wherein
 LG2 is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;
 LG1 is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃; and
 Rg is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl.

20 In one embodiment, LG2 is chloro. In a further embodiment, LG1 is chloro.
 In another embodiment, Rg is methyl.

Compounds of Formula (VII) are represented by the formula:

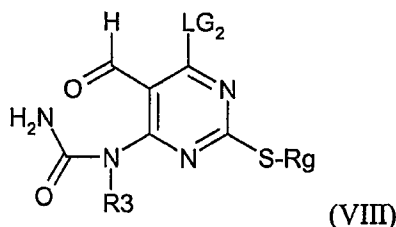


25 wherein
 LG2 is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃;
 Rg is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;
 R3 is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀
 alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl
 30 moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

Suitably R₃ is substituted as defined herein for compounds of Formula (I).

In one embodiment, R_g is methyl. In another embodiment, LG₂ is chloro.

- 5 Another aspect of the invention are compounds of Formula (VIII) represented by the formula:



wherein

LG₂ is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃;

- 10 R_g is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl;

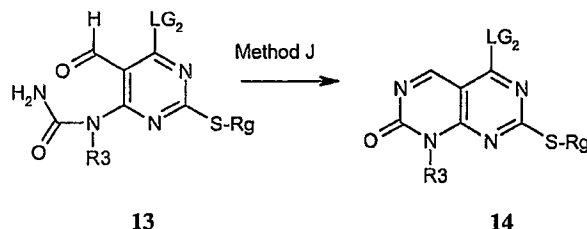
R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

- 15 Suitably R₃ is substituted as defined herein for compounds of Formula (I).

In an embodiment of the invention LG₂ is chloro. In another embodiment, R_g is methyl. In another embodiment, LG₂ is chloro, R_g is methyl, and R₃ is an optionally substituted phenyl.

- 20 Another aspect of the present invention is the novel process, shown in **Scheme- 6** below, to make the transformation of a compound of Formula (VIII) to a compound of Formula (II) wherein Rx is now defined as LG₂, and m=0.

Scheme 6



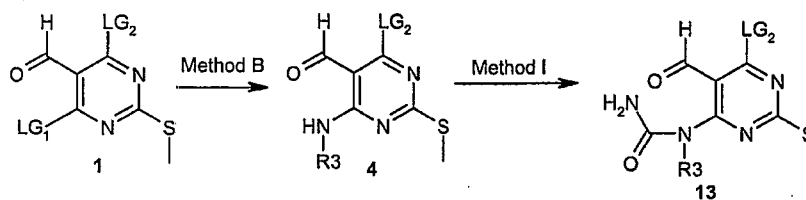
25

Method J is for imine formation to convert compound 13 to a compound of Formula (II) wherein m is 0, compound 14. This can be achieved by following various strategies known in the art. Strategies include, but are not limited to treatment with an acid including TFA, HOAc, HCl, H₂SO₄ or a Lewis acid (e.g., AlCl₃). This

conversion may require elevated temperatures (e.g., heat, solvent reflux, microwave irradiation) in appropriate organic solvents (e.g., THF, CH₂Cl₂, toluene, DMSO, CH₃CN or dioxane).

- 5 Compounds of Formula (VIII) (compound 13- **Scheme 7**) may be made by reacting the compound 4 using **Method I** as described below. Compound 4 may be obtained from compound 1 using Method B as described above.

Scheme 7

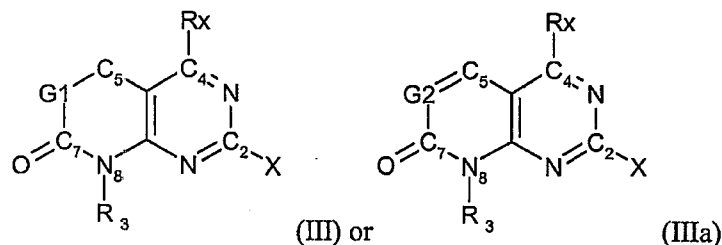


10

- Method I** is for urea formation to convert 4 to 13. This can be achieved by following strategies well-established in the art. Strategies include, but are not limited to reaction with suitably substituted isocyanate, such as ClSO₂NCO (or Me₃SiNCO) in a aprotic organic solvent, such as toluene, methylene chloride, chloroform, benzene, THF, hexane, optionally with a non-nucleophilic base, such as triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, followed by reaction with ammonia or H₂O; or by reaction with COCl₂ (CDI, or triphosgene) or methylchloroformate or other chloroformates in an aprotic organic solvent, such as toluene, methylene chloride, chloroform, benzene, THF, hexane, optionally with a non-nucleophilic base, such as triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, followed by treatment with NH₃ (or NH₄OH); or by reaction with ClCO₂Me (or ClCO₂Et) in a aprotic organic solvent, such as toluene, methylene chloride, chloroform, benzene, THF, hexane, optionally with a non-nucleophilic base, such as triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine followed by treatment with NH₃ (or NH₄OH) or reaction with NH₂CO₂(*t*-Bu), followed by reaction with ammonia. This reaction may, or may not, require heating (e.g, temperature between r.t. and 250 °C). The heating can be carried out in any manner and may include the use of an oil bath or microwave irradiation.

- 30 Another aspect of the invention is a process for making a compound of Formula (III):

SA



wherein

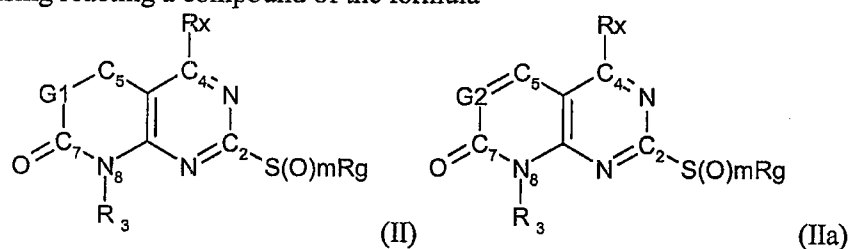
G1 is CH₂ or NH;

5 G2 is CH or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

and wherein X and R₃ are as defined above for compounds of Formula (I);

comprising reacting a compound of the formula



10

wherein

G1 is CH₂ or NH;

G2 is carbon or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

15 R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;

m is an integer having a value of 1, or 2;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl

moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;

20 with X-Y wherein X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)C(O)R₂', (CH₂)_n'NR₄R₁₄, or (CH₂)_n'N(R₂') (R₂''), or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; and R₂, R₂', m, n', R₁₁, R₁₀', R_h and R_qR_q' are as defined according to Formula (I or III) herein; and

25 Y is hydrogen, a metal, a boronic acid derivative, or a trialkyl tin derivative, in an anhydrous organic solvent which does not contain a nucleophile to yield a compound of Formula (III).

In the transformation of (II) to (III), when Y is hydrogen then X is the following:

a) X=OR₂', or X is S(O)_mR₂' (and m=0); or

60

- b) X is $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{N}(\text{R}_{10'}) \text{S}(\text{O})_m \text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{N}(\text{R}_{10'}) \text{C}(\text{O}) \text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{NR}_4 \text{R}_{14}$, or $(\text{CH}_2)_n \cdot \text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ and $n' = 0$; or
- c) $\text{X} = \text{R}_2$ and $\text{R}_2 = (\text{CR}_{10} \text{R}_{20})_q \cdot \text{X}_1 (\text{CR}_{10} \text{R}_{20})_q \text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, $q' = 0$, and X_1 is $\text{N}(\text{R}_{10'})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ and $m = 0$.
- 5 d) when X is $\text{N}(\text{R}_{10'}) \cdot \text{R}_h \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(=\text{N} \cdot \text{CN}) \text{NR}_q \text{R}_q'$.

In the transformation of (II) to (III), when Y is a metal, such as Li, Mg, or any other appropriate metal or metal complex; then X is the following:

- a) X is R_2 , and R_2 is C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a
- 10 heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety.

In the transformation of (II) to (III), when Y is a boronic acid, $(\text{B}(\text{OH})_2)$ or boronic ester derivatives; then X is the following

- a) $\text{X} = \text{R}_2$, and $\text{R}_2 =$ aryl, or heteroaryl.

When Y is a trialkyl tin derivative, such as $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_3 \text{Sn}$, then

- 15 a) $\text{X} = \text{R}_2$, and $\text{R}_2 =$ aryl, or heteroaryl.

It is recognized that for compounds of Formula (II) or (III) when G1 is NH, the nitrogen may need to be protected under standard conditions, and then deprotected after the transformation, as desired.

- 20 The anhydrous organic solvents include, but are not limited to CH_2Cl_2 , chloroform, CH_3CN , benzene, THF, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, DMSO, DMF and toluene.

- This reaction may or may not require heating (e.g., temperature between r.t. and 300°C) and the heating can be carried out with, but not limited to a regular oil
- 25 bath or microwave irradiations;

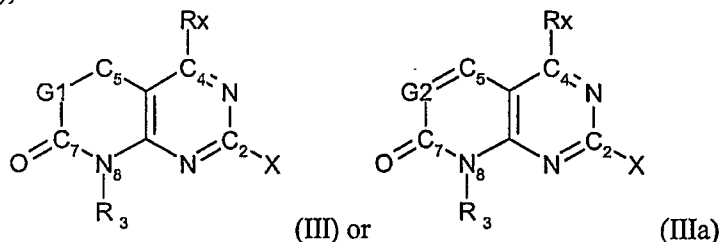
This reaction may or may not require the presence of bases, and the bases include, but are not limited to triethyl amine, diisopropyl ethyl amine, NaH, *n*-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 and pyridine. It is recognized that some of these bases will be incompatible with the organic solvents specified above.

- 30 This reaction may or may not be carried out in a sealed reaction vessel and the internal pressure may be higher than one atmosphere (e.g., between 1 and 100 atmospheres).

- This reaction may or may not require the presence of catalytic amount of catalysts containing transition metals (e.g., Pd, Cu, Ni or W). These catalysts include
- 35 but are not limited to Pd/C, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and PdCl_2 .

61

Another aspect of the invention is a process for making a compound of Formula (III),



5 wherein

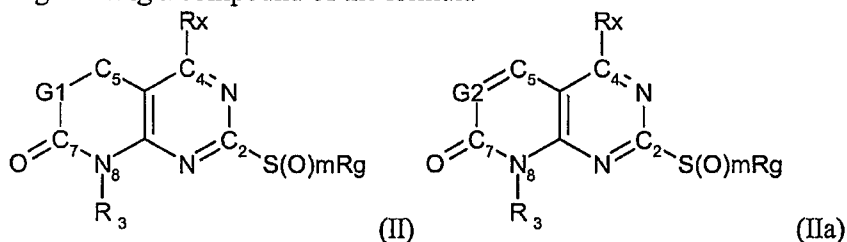
G1 is CH₂ or NH;

G2 is CH or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

and wherein X and R₃ are as defined above for compounds of Formula (III);

10 comprising reacting a compound of the formula



wherein

G1 is CH₂ or NH;

15 G2 is CH or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;

m is an integer having a value of 1, or 2;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀

20 alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl

moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;

with X-Y wherein X is R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂',

(CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂')(R₂''), or

N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; and R₂, R₂', m, n', R₁₁, R₁₀', R_h and R_qR_q'

25 are as defined according to Formula (I or III) herein; and

and Y is NH₂, NH(R₁₀), OH, or SH, in an anhydrous organic solvent to yield a compound of Formula (III), provided that

62

- a) X is R₂ and R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl; or
- b) X is (CH₂)_n'N(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_n'NR₄R₁₄,
 5 (CH₂)_n'N(R₂') (R₂''), and n' is greater than 2.

The anhydrous organic solvents include, but are not limited to CH₂Cl₂, chloroform, CH₃CN, benzene, THF, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, DMSO, DMF and toluene, DMF, acetone, toluene, n-methyl-pyrrolidine, or dioxane,
 10 or a combination or mixture thereof.

This reaction may or may not require heating (e.g., temperature between room temperature and 300 °C) and the heating can be carried out with, but not limited to a regular oil bath or microwave irradiations;

This reaction may or may not require the presence of bases, and the bases
 15 include, but are not limited to triethyl amine, diisopropyl ethyl amine, NaH, n-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ and pyridine. It is recognized that some of these bases will be incompatible with the organic solvents specified above.

This reaction may or may not be carried out in a sealed reaction vessel and the internal pressure may be higher than one atmosphere (e.g., between 1 and 100
 20 atmospheres).

This reaction may or may not require the presence of catalytic amount of catalysts containing transition metals (e.g., Pd, Cu, Ni or W). These catalysts include but are not limited to Pd/C, Pd(PPh₃)₄ and PdCl₂. It is recognized that use of these metals is generally not needed for simple transformations.

25

Exemplified compounds of Formulas (II):

4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-
 7-one; 4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl -phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-
 pyrido[2,3-d]pyrimidin-

30

7-one;

4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-

35

pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one; and

4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

63

Exemplified compounds of Formula (III):

- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one; 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

Exemplified compounds of Formula (I) which may be produced using the processes described herein include:

- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-methylsulfanyl-phenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-phenyl-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-chlorophenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-chlorophenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3,4-difluorophenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-chlorophenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-methoxyphenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-methoxyphenyl)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-methylsulfanyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-

64

- methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-biphenyl)-
5 8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-biphenyl)-
8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-tolyl)-8H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 10 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-fluoro-4-
biphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-
chlorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-
15 chlorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-
fluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-
methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 20 8-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3,5-
difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-
methylthiophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-
25 methylthiophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-
methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-
methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 30 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-phenyl-
8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-
methylthiophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-
35 methoxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-
hydroxylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-hydroxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-hydroxyphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 5 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(3-methylsulfonylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one
- 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-4-(2-methylsulfonylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one
- 10 8-(2,6-Difluoro-phenyl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
- 3-{8-(2,6-difluorophenyl)-2-[(1*H*-imidazol-2-ylmethyl)amino]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-4-methyl-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide
- 15 3-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-methyl-*N*-propylbenzamide; ; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

20 Synthetic Examples

The invention will now be described by reference to the following examples which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. All temperatures are given in degrees centigrade, all solvents are highest available purity and all reactions run under anhydrous conditions

25 in an Ar atmosphere where necessary.

List of Abbreviations

EDC: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride	dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene
DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridine	DMSO: Dimethylsulfoxide
m-CPBA: 3-Chlorobenzenecarboperoxoic acid	EtOAc: Ethyl acetate
THF: Tetrahydrofuran	DIPEA or DIEA: <i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
DCM: Dichloromethane	SPE: Solid phase extraction
TFA: Trifluoroacetic anhydride	MDAP: Mass directed auto preparation
HATU: <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-	HBTU: <i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -

66

<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate	tetramethyluronium hexafluorophosphate
NIS: <i>N</i> -Iodosuccinimide	HOBT: 1-Hydroxybenzotriazole hydrate
DMF: <i>N,N</i> -Dimethylformamide	HPLC: High Pressure Liquid Chromatography
IPA: isopropyl alcohol	M: molar
DSC: differential scanning calorimetry	mmol: millimoles
L: liters	mol: moles
mL: milliliters	aq: aqueous
mg: milligrams	eq: equivalents
g: grams	h: hours
rt: room temperature	mp: melting point
eq: equivalents	min: minutes
dppf=1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene	satd: saturated
NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinone	

LC-MS Experimental Conditions:

Liquid Chromatograph

System: Shimadzu LC system with SCL-10A Controller and dual UV detector

5 Autosampler: Leap CTC with a Valco six port injector

Column: Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm)

Inj. Vol.(uL): 2.0

Solvent A: H₂O, 0.02% TFA

Solvent B: MeCN, 0.018% TFA

10 Gradient: linear

Channel A: UV 214 nm

Channel B: ELS

Step	Time (min)	Dura.(min)	Flow (μL/min)	Sol.A	Sol.B
0	0.00	0.00	300.00	95.00	5.00
15 1	0.00	0.01	300.00	95.00	5.00
2	0.01	3.20	300.00	10.00	90.00
3	3.21	1.00	300.00	10.00	90.00
4	4.21	0.10	300.00	95.00	5.00
5	4.31	0.40	300.00	95.00	5.00

20

Mass Spectrometer: PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150

67

Polarity: Positive

Acquisition mode: Profile

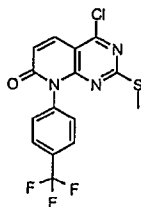
General Procedures

- 5 Nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 400 MHz using on a Bruker AC 400 spectrometer. CDCl₃ is deuteriochloroform, DMSO-d₆ is hexadeuteriodimethylsulfoxide, and CD₃OD (or MeOD) is tetradeuteriomethanol. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) downfield from the internal standard tetramethylsilane (TMS) or the NMR solvent. Abbreviations for NMR data
10 are as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, app = apparent, br = broad. J indicates the NMR coupling constant measured in Hertz. Mass spectra were taken on a instruments, using electrospray (ES) ionization techniques. All temperatures are reported in degrees Celsius. Other abbreviations are as described in the ACS Style
15 Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

- Analtech Silica Gel GF and E. Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates were used for thin layer chromatography. Both flash and gravity chromatography were carried out on E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) silica gel. Preparative hplc were performed using a Gilson Preparative System using a Luna 5u C18(2)
20 100A reverse phase column eluting with a 10-80 gradient (0.1%TFA in acetonitrile/0.1% aqueous TFA) or a 10-80 gradient (acetonitrile/water). The CombiFlash system used for purification in this application was purchased from Isco, Inc. CombiFlash purification was carried out using a prepacked SiO₂ column, a detector with UV wavelength at 254nm and mixed solvents.

- 25 Heating of reaction mixtures with microwave irradiations was carried out on either a Smith Creator (purchased from Personal Chemistry, Forboro/MA, now owned by Biotage), a Emrys Optimizer (purchased from Personal Chemistry) or an Explorer (provided by CEM Discover, Matthews/NC) microwave.

30

Example 1**4-Chloro-2-methylsulfanyl-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one**

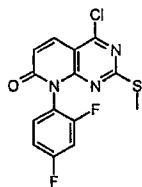
A solution of 4,6-dichloro-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (1.0g, 4.5mmol) and Et₃N (1.26mL, 9.0mmol) in THF (25mL) was mixed with 4-trifluoromethylaniline (0.62mL, 4.9mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours before bis(2,2,2-trifluoroethyl)(methoxycarbonylmethyl)-

68

- phosphonate (0.95mL, 4.5mmol) was added. After stirring at room temperature for additional 12 hours, the mixture was diluted with dichloromethane (50mL) and washed with H₂O (2 x 25mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. This crude product was further purified by washing with a mixture of
- 5 THF / Hexane (1 : 3, 2 x 10mL) to provide the title compound (1.17g, 70%): MS (ES) *m/z* 372 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

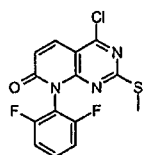
Example 2

10 4-Chloro-2-methylsulfanyl-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one



A solution of 4,6-dichloro-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (1.0g, 4.5mmol) and Et₃N (1.26mL, 9.0mmol) in THF (25mL) was mixed with 2,4-difluoroaniline (0.50mL, 4.9mmol).

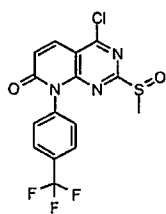
- The resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours before bis(2,2,2-trifluoroethyl) (methoxycarbonyl-methyl)phosphonate (0.95mL, 4.5mmol) was added. After stirring at room temperature for additional 48 hours, the mixture was diluted with dichloromethane (50mL) and then washed with H₂O (2 x 25mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. This
- 20 crude product was applied to flash chromatography (EtOAc / Hexane, 1 : 5) to provide the title compound (0.79g, 52%): MS (ES) *m/z* 340 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

Example 3

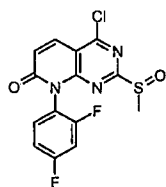
4-Chloro-2-methylsulfanyl-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one

- A solution of 4-Chloro-6-(2,6-difluoro-phenylamino)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (200mg, 0.63mmol) in DMF (4.0mL) and Ac₂O (2.0mL) was heated with "Smith Creator" (microwave, 160°C) for 30minutes. The mixture was
- 30 concentrate under vacuum. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 1 : 5) then provided the title compound (50%): MS (ES) *m/z* 340 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

69

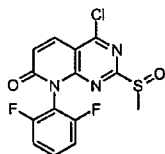
Example 4**4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one**

A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one (1.0g, 2.7mmol) in dichloromethane (50mL) was mixed with *m*-CPBA (0.63g, 4.0mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and concentrated under vacuum. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (0.86g, 82%): MS (ES) m/z 388 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.80 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

Example 5**4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one**

A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-one (1.0g, 2.9mmol) in dichloromethane (50mL) was mixed with *m*-CPBA (0.69g, 4.4mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and concentrated under *vacou*. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (1.02g, 97%): MS (ES) m/z 356 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.84 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

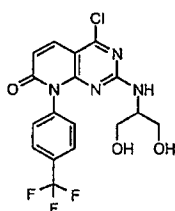
70

Example 6

4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (1.0g, 2.9mmol) in dichloromethane (50mL) was mixed with *m*-CPBA (0.69g, 4.4mmol). The resultant mixture was stirred at room

temperature for 10 minutes and concentrated under *vacuo*. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (0.91g, 87%): MS (ES) m/z 356 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.85 (s, 3H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H),

10 7.53 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

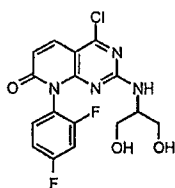
Example 7

4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(4-trifluoromethylphenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.29g, 0.75mmol) in dichloromethane (30mL) was mixed with a solution of serinol (0.075g, 0.82mmol) in DMF (0.75mL). The resultant mixture

was stirred at room temperature for 1 hour before concentrated under vacuum. Flash chromatography (EtOAc : Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (0.14g, 45%): MS (ES) m/z 415 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.25 (s, br, 2H), 3.66 (m, br, 5H), 6.15 (m, br, 1H), 6.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

25

Example 8

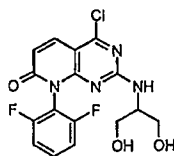
4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.24g, 0.67mmol) in dichloromethane (24mL) was mixed with a solution of serinol

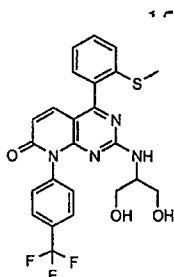
(0.065g, 0.71mmol) in DMF (0.65mL). The resultant mixture was stirred at room temperature for 1 hour before concentrated under vacuum. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (0.12g, 46%): MS (ES) m/z 383 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.15 (s, br, 2H), 3.75 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.90 (m, 1H).

35

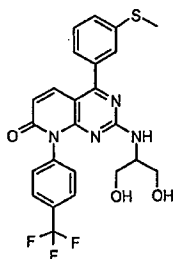
71

Example 9**4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

A solution of 4-Chloro-2-methylsulfinyl-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.90g, 2.53mmol) in dichloromethane (90mL) was mixed with a solution of serinol (0.24g, 2.66mmol) in DMF (2.0mL). The resultant mixture was stirred at room temperature for 1 hour before concentrated under vacuum. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (0.40g, 42%): MS (ES) m/z 383 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.95 (s, br, 2H), 3.90 (m, br, 5H), 6.05 (m, br, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

Example 10**4-(2-Methylsulfinyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

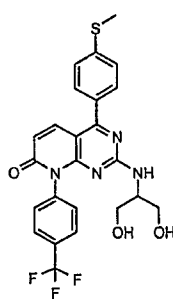
A solution of 4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (50mg, 0.12mmol) in dioxane / H₂O (3 : 1, 4.8mL) was mixed with 2-methylthiophenyl boronic acid (30.4mg, 0.18mmol) and K₂CO₃ (50.1mg, 0.36mmol). The resultant mixture was bubbled with argon for 5 minutes, and added by Pd(PPh₃)₄ (2.8mg, 0.0024mmol). The reaction tube was sealed and heated with "Smith Creator" (microwave, 150°C) for 15minutes. The mixture was concentrated under vacuo. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (88%): MS (ES) m/z 503 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.48 (s, 3H), 2.65 (s, br, 2H), 3.70 (m, br, 5H), 6.20 (m, br, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

Example 11

4-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 3-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (76%): MS (ES) m/z 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.49 (s, br, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.68 (m, br, 5H),

10 5.90 (s, br, 1H), 6.47 (s, b, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (m, 2H).

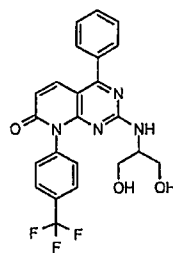
Example 12

4-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 4-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (56%): MS (ES) m/z 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.40 (s, br, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.69 (m, br, 5H), 5.85 (s, br, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.67 (m,

1H), 7.83 (m, 2H).

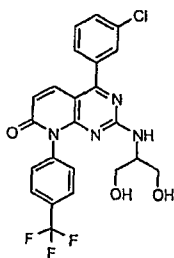
25

Example 13

4-phenyl-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except phenyl boronic acid was used in the coupling step (82%): MS (ES) m/z 457 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.81 (s, br, 2H), 3.68 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 7.82 (m, 3H).

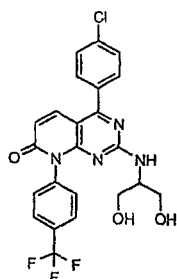
73



10

Example 14**4-(3-chlorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

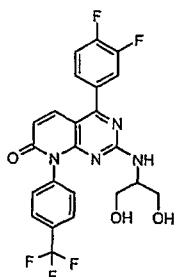
The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 3-chlorophenyl boronic acid was used in the coupling step (76%): MS (ES) m/z 491 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.66 (s, br, 2H), 3.73 (m, br, 5H), 6.15 (m, br, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.52 (m, 6H), 7.75 (m, 1H), 7.84 (m, 2H).



20

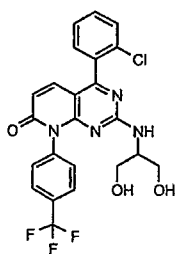
Example 15**4-(4-chlorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 4-chlorophenyl boronic acid was used in the coupling step (72%): MS (ES) m/z 491 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.61 (s, br, 2H), 3.73 (m, br, 5H), 6.05 (m, br, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (m, 2H).

**Example 16****4-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

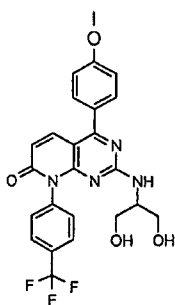
The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 3,4-difluorophenyl boronic acid was used in the coupling step (65%): MS (ES) m/z 493 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.06 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H), 6.05 (m, br, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.76 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

74

Example 17**4-(2-Chlorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

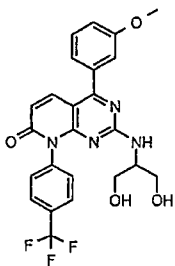
The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except 2-chlorophenyl boronic acid was used in the coupling step (72%). MS (ES) m/z 491 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.60 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.80 (m, 2H).

10

Example 18**4-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except [4-(methyloxy)phenyl]boronic acid was used in the coupling step (66%). MS (ES) m/z 487 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.85 (s, br, 2H), 3.69 (m, br, 5H), 3.92 (s, 3H), 6.10 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.60

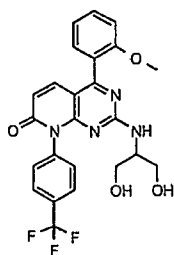
20 (m, 2H), 7.84 (m, 3H).

Example 19**4-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one**

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except [3-(methyloxy)phenyl]boronic acid was used in the coupling step (65%): MS (ES) m/z 487 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.90 (s, br, 2H), 3.61 (m, br, 5H), 3.88 (s, 3H),

30 6.05 (m, br, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.80 (m, 3H).

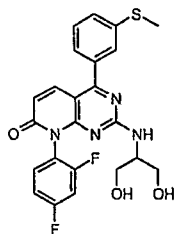
75

Example 20

4-(2-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 10 except [2-(methoxy)phenyl]boronic acid was used in the coupling step (75%): MS (ES) m/z 487 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.20 (s, br, 2H), 3.69 (m, br, 5H), 3.84 (s, 3H),

10 6.05 (m, br, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.83 (m, 2H).

Example 21

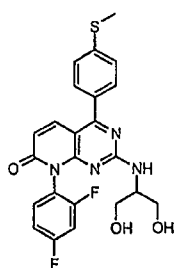
4-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

A solution of 4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (50mg, 0.13mmol) in dioxane / H₂O (3 : 1, 4.8mL) was

20 mixed with 3-methylthiophenyl boronic acid (33.8mg, 0.20mmol) and K₂CO₃ (54.3mg, 0.39mmol). The resultant mixture was bubbled with argon for 5 minutes followed by the addition of Pd(PPh₃)₄ (3.0mg, 0.0026mmol). The reaction tube was sealed and heated with "Smith Creator" (microwave, 150°C) for 15minutes. The mixture was concentrated under vacuo. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1)

25 then provided the title compound (90%): MS (ES) m/z 471 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.40 (s, br, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.90 (m, br, 5H), 6.00 (m, br, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.85 (m, 1H).

30

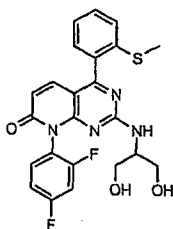
Example 22

4-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 4-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (95%): MS (ES) m/z 471 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.35 (s, br, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.76 (m, br, 5H),

6.05 (m, br, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.81 (m, 1H).

Example 23



4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

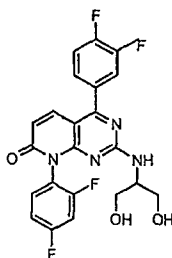
The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 2-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (72%): MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 2.55 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H),

6.05 (m, br, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.40 (m, 6H).

15

Example 24



4-(3,4-difluorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

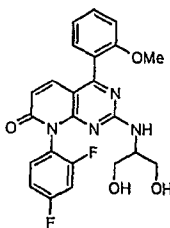
The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3,4-difluorophenyl boronic acid was used in the coupling step (56%): MS (ES) m/z 461 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 2.25 (s, br, 2H), 3.77 (m, br, 5H), 6.15 (m, br,

1H), 6.48 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.74 (m, 1H).

25

Example 25



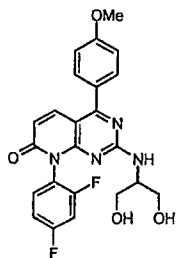
4-(2-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 2-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (89%): MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 2.85 (s, br, 2H), 3.67 (m, br, 5H), 3.81 (s, 3H),

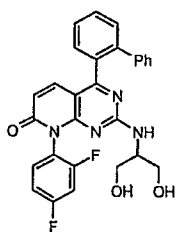
6.10 (m, br, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.07 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 1H).

77

Example 26

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 4-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (70%): MS (ES) m/z 455 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.60 (s, br, 2H), 3.73 (m, br, 5H), 3.91 (s, 3H), 6.15 (m, br, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.38 (s, 1H),

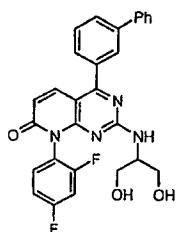
10 7.58 (m, 2H), 7.83 (m, 1H).

Example 27

4-(2-Biphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 2-biphenyl boronic acid was used in the coupling step (89%): MS (ES) m/z 501 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.06 (s, br, 2H), 3.73 (m, br, 5H), 6.15 (m, br, 1H), 6.18 (s, br, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (m, 7H), 7.58 (m, 4H).

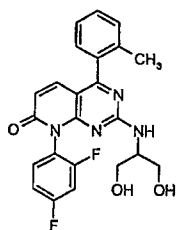
20

Example 28

4-(3-Biphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

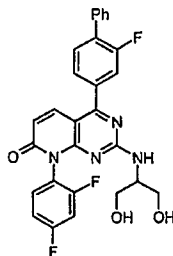
The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3-biphenyl boronic acid was used in the coupling step (92%): MS (ES) m/z 501 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.10 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.60 (m, 8H), 7.82 (m, 3H).

30

Example 29

4-(2-Tolyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 2-tolyl boronic acid was used in the coupling step (66%): MS (ES) m/z 439 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.96 (s, br, 2H), 3.68 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.39 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.40 (m, 6H).

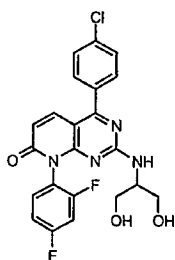
79

Example 30

4-(3-Fluoro-4-biphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3-fluoro-4-biphenyl boronic acid was used in the coupling step (48%): MS (ES) m/z 519 (M+H)⁺; ¹H-

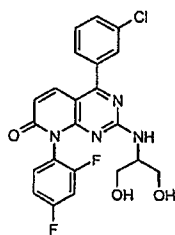
NMR(CDCl₃) δ 2.15 (s, br, 2H), 3.78 (m, br, 5H), 6.05 (m, br, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.52 (m, 8H), 7.86 (m, 1H).

Example 31

4-(4-Chlorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 4-chlorophenyl boronic acid was used in the coupling step (70%): MS (ES) m/z 459 (M+H)⁺; ¹H-

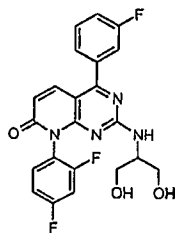
NMR(CDCl₃) δ 2.83 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H), 6.15 (m, br, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.72 (m, 1H).

Example 32

4-(3-Chlorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3-chlorophenyl boronic acid was used in the coupling step (49%). MS (ES) m/z 459 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 2.55 (s, br, 2H), 3.74 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.73 (m, 1H).

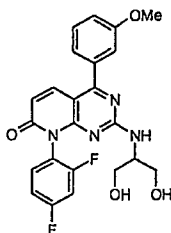
Example 33

4-(3-Fluorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3-fluorophenyl boronic acid was used in the coupling step (64%): MS (ES) m/z 443 (M+H)⁺; ¹H-

79

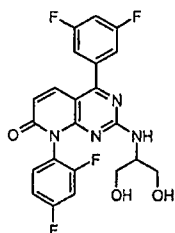
NMR(CDCl₃) δ 2.05 (s, br, 2H), 3.79 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.77 (m, 1H).

Example 34

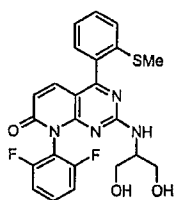
4-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (89%): MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.07 (s, br, 2H), 3.83 (m, br, 5H), 3.91 (s, 3H), 6.15 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.82 (m, 1H).

15

Example 35

4-(3,5-Difluorophenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,4-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 21 except 3,5-difluorophenyl boronic acid was used in the coupling step (89%): MS (ES) m/z 461 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.05 (s, br, 2H), 3.89 (m, br, 5H), 6.10 (m, br, 1H), 6.51 (m, 1H), 7.08 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 7.75 (m, 1H).

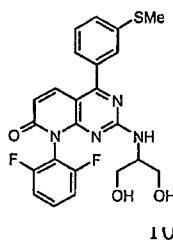
Example 36

4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

A solution of 4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (50mg, 0.13mmol) in dioxane / H₂O (3 : 1, 4.8mL) was mixed with 2-methylthiophenyl boronic acid (33.8mg, 0.20mmol) and K₂CO₃ (54.3mg, 0.39mmol). The resultant mixture was bubbled with argon for 5 minutes, and added by Pd(PPh₃)₄ (3.0mg, 0.0026mmol). The reaction tube was sealed and heated with "Smith Creator" (microwave, 150°C) for 15minutes. The mixture was concentrated under vacuo. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then provided the title compound (89%): MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ

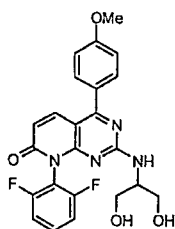
80

2.45 (s, 3H), 2.55 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H), 6.25 (m, br, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 2H).

Example 37

4-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

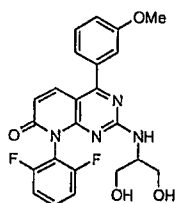
The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except 3-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (71%): MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.50 (s, br, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.72 (m, br, 5H), 6.25 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.77 (m, 1H).

Example 38

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except 4-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (70%): MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.80 (s, br, 2H), 3.77 (m, br, 5H), 3.92 (s, 3H), 6.10 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.86 (m, 1H).

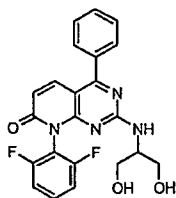
25

Example 39

4-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

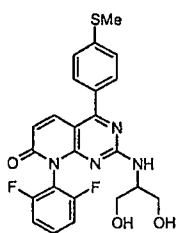
The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except 3-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (79%): MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.25 (s, br, 2H), 3.75 (m, br, 5H), 3.90 (s, 3H), 6.15 (m, br, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.47 (m, 2H), 7.82 (m, 1H).

81

Example 40

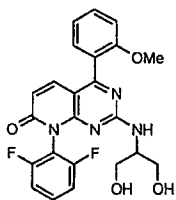
4-phenyl-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except phenyl boronic acid was used in the coupling step (89%): MS (ES) m/z 425 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.16 (s, br, 2H), 3.83 (m, br, 5H), 6.15 (m, br, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.55 (m, 6H), 7.80 (m, 1H).

10

Example 41

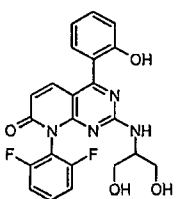
4-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except 4-methylthiophenyl boronic acid was used in the coupling step (67%): MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.50 (s, 3H), 2.57 (s, br, 2H), 3.72 (m, br, 5H), 6.20 (m, br, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (m, 1H).

20

Example 42

4-(2-Methoxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one The title compound was prepared by following the procedure in Example 36 except 2-methoxyphenyl boronic acid was used in the coupling step (91%): MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.70 (s, br, 2H), 3.68 (m, br, 5H), 3.82 (s, 3H), 6.20 (m, br, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.48 (m, 4H).

30

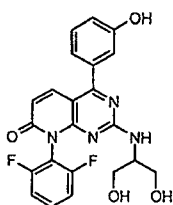
Example 43

4-(2-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one A solution of 4-Chloro-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (50mg, 0.13mmol) in dioxane / H₂O (3 : 1, 4.8mL) was mixed with 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (44.0mg, 0.20mmol) and K₂CO₃ (71.9mg, 0.52mmol). The resultant

mixture was bubbled with argon for 5 minutes, and added by Pd(PPh₃)₄ (3.0mg, 0.0026mmol). The reaction tube was sealed and heated with "Smith Creator" (microwave, 150°C) for 15minutes. The mixture was concentrated under vaco. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 3 : 1) then afforded the title compound (82%): MS (ES) *m/z* 441 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.65 (s, br, 2H), 3.80 (m, br, 5H), 6.05 (m, br, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 7.98 (m, 1H).

Example 44

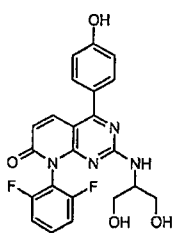
4-(3-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



The title compound was prepared by following the procedure in Example 43 except 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol was used in the coupling step (13%): MS (ES) *m/z* 441 (M+H)⁺; ¹H-NMR-(CD₃OD) δ 2.18 (m, br, 5H), 4.92 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.65 (m, 4H), 5.86 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.44 (m, 1H).

Example 45

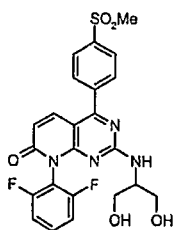
4-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



The title compound was prepared by following the procedure in Example 43 except 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol was used in the coupling step (56%): MS (ES) *m/z* 441 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CD₃OD) δ 2.18 (m, br, 5H), 4.91 (m, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.71 (m, 2H), 6.07 (m, 3H), 6.51 (m, 1H).

Example 46

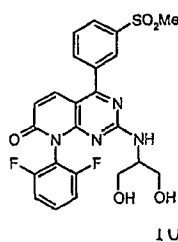
4-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one A solution of 4-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (50mg, 0.11mmol) in methylene chloride (3mL) was mixed with *m*CPBA (80.0mg, 0.33mmol).



After stirring at room temperature for 30 minutes, the mixture was concentrated under vaco. Flash chromatography (EtOAc / Hexane, 10 : 1) then provided the title compound (61%): MS (ES) *m/z* 502 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ

83

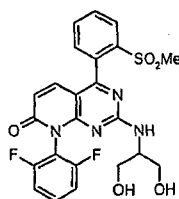
2.06 (s, br, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.77 (m, br, 5H), 6.20 (m, br, 1H), 6.51 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.15 (m, 2H).

Example 47

4-(3-Methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from 4-(3-methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one by following the procedure in Example 46 (64%): MS (ES) m/z 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.09 (s, br, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.78 (m, br, 5H), 6.35 (m, br, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.30 (s, br, 1H).

15

Example 48

4-(2-Methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

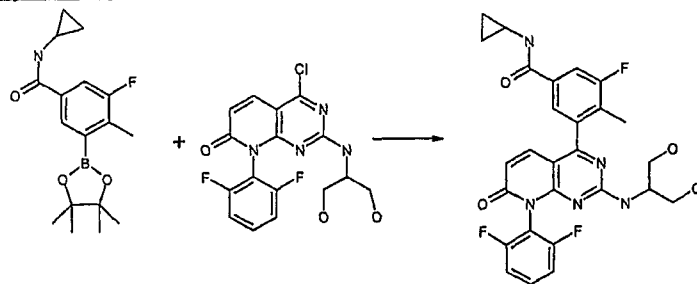
The title compound was prepared from 4-(2-methylsulfonyl-phenyl)-2-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-8-(2,6-difluorophenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one by following the procedure in Example 46 (62%): MS (ES) m/z 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.27 (s, br, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.77 (m, br, 5H), 6.20 (s, br, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.26 (m, 1H).

25

Example 49

N-cyclopropyl-3-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-([2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-4-methylbenzamide

30



BA

3-Fluoro-4-methylbenzoic acid (1.54 g, 0.01 mol) is dissolved in trifluoromethanesulfonic acid (10 mL) and cooled to about 0 °C. NIS (2.25 g, 0.01 mol) is added in several portions over a 6 h period while maintaining the reaction temperature at about 0 °C. The mixture is allowed to warm to rt. overnight. The reaction mixture is then poured over ice and extracted with ethyl acetate (3x). The organic layers are washed (Na₂S₂O₅) and concentrated. The material is carried on crude.

The crude acid from above (~1.5 g) is dissolved in thionyl chloride (75 mL) and heated to 80 °C for about 2 h. The mixture is then cooled to room temperature and stirred under N₂ overnight. The mixture is concentrated in vacuo and dissolved in 15 mL DCM. Na₂CO₃ (3g) is added along with the cyclopropyl amine (0.69 mL, 0.01 moles (hereinafter "mol")). The mixture is allowed to stir overnight and purified via flash chromatography (5% MeOH / CH₂Cl₂) to afford 0.904g of *N*-cyclopropyl-3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide

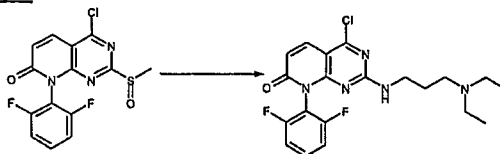
N-cyclopropyl-3-fluoro-5-iodo-4-methylbenzamide (0.904 g, 2.83 mmol) is dissolved in DMF (30 mL). Bis-pinicalato-diborane (1.44 g, 2.83 mmol) is added followed by PdCl₂.dppf (55 mg) and potassium acetate (1.38 g, 14.15 mmol). The mixture are stirred for about 18 h, concentrated *in vacuo* and purified via flash chromatography to afford *N*-cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (60 mg).

4-Chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (0.056 g, 0.17 mmol), *N*-cyclopropyl-3-fluoro-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (0.065 g, 0.17 mmol), K₂CO₃ (0.07 g, 0.51 mmol) and tetrakis triphenyl phosphine palladium (10 mg, 0.05eq) are dissolved in dioxane / water (3:1, 10 mL) and heated to about 100 °C for about 3 h. The mixture is concentrated and purified via reverse phase HPLC to afford the title compound (9 mg, yellow powder, mp 214.2-217.5): LC-MS *m/z* 540 (M+H)⁺, 1.69 min (ret time). HPLC indicates 96% pure.

30

Example 50

4-chloro-2-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one



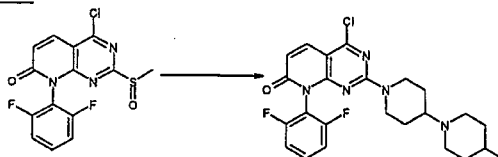
To the compound 4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylsulfinyl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (1.59 g, 4.47 mmol) in dichloromethane (89.4

mL) were added *N,N*-diethyl-1,3-propanediamine (0.845 mL, 5.36 mol) and triethylamine (1.26 uL, 8.94 mmol). The mixture was stirred at rt overnight. Some white precipitate was formed during the reaction. Filtration followed by wash with ethyl acetate/dichloromethane/methanol afforded the title compound (1.028 g, 60%).

5 LC-MS *m/z* 383 (*M*+*H*)⁺.

Example 51

4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one



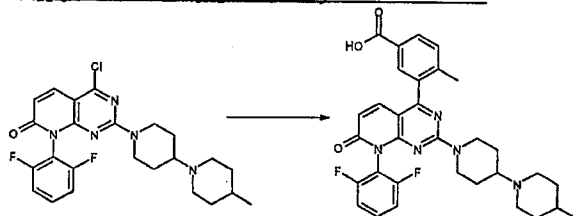
10

To the compound 4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylsulfinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (1.39 g, 3.9 mmol) in dichloromethane (80 mL) were added 4-methyl-1,4'-bipiperidine (0.75 g, 5.85 mol) and triethylamine (1.03 mL, 11.7 mmol). The mixture was stirred at about -20°C overnight. Filtration followed by concentration, the crude was purified with flash chromatography to afford the title compound (0.904 g, 51%). LC-MS *m/z* 474 (*M*+*H*)⁺.

15

Example 52

3-[8-(2,6-difluorophenyl)-2-(4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-methylbenzoic acid



To a stirring solution of 3-iodo-4-methylbenzoic acid (60 g, 0.22 mol, 1 eq) in degassed DMF (1400 mL, 23.3 vol.) was charged 4,4,4',4',5,5',5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (81.4 g, 0.32 mol, 1.4 eq) followed by potassium acetate (112 g, 1.14 mole, 5eq) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II) (18.7 g, 0.02 mole, 0.1eq). The resulting mixture was placed under a nitrogen atmosphere and was heated to 80 °C with the exclusion of light overnight. The mixture was then concentrated under high vacuum and the residue partitioned between EtOAc and 2M HCl. The mixture was then filtered and the layers separated. The aqueous phase was re-extracted with EtOAc. The combined

25

30

86

organics were then washed with brine, dried and evaporated to yield a brown solid that was applied to a silica plug then eluted with 2:1 cyclohexane : ethyl acetate.

Fractions were then combined and evaporated to yield a brown foam that was

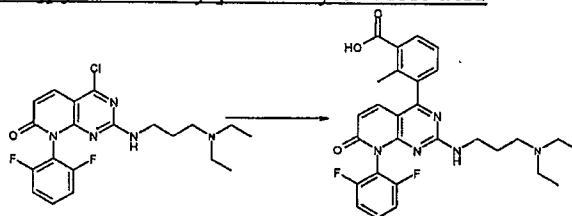
trituated with cyclohexane, collected by filtration then dried in *vacuo* to yield 4-

5 methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid. δ (CDCl₃) 8.50-8.49 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, dd), 7.27-7.25 (1H, d), 2.61 (3H, s), 1.36 (12H, s).

To the compound 4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (47.5 mg, 0.1 mmol) in dioxane (3 mL) and water (1 mL) were added 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (38.4 mg, 0.15 mol), potassium carbonate (83 mg, 0.6 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (4.6 mL, 0.005 mmol). The mixture was heated with microwave at about 150°C for about 15 min. The mixture was concentrated & then mixed with DMSO (0.75 mL) and water (0.25 mL). Separation by HPLC afforded the title compound (39 mg, 68%). LC-MS *m/z* 574 (M+H)⁺.

Example 53

3-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-methylbenzoic acid

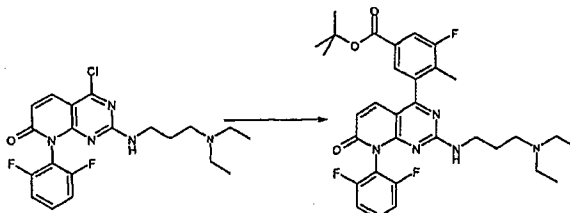


To the compound 4-chloro-2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (176 mg, 0.418 mmol) in dioxane (4.5 mL) and water (1.5 mL) was added 2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (173 mg, 0.626 mol), potassium carbonate (289 mg, 2.09 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (24.2 mg, 0.0259 mmol). The mixture was heated with microwave at about 150 °C for about 15 min. The mixture was filtered. Separation by HPLC with TFA afforded the title compound (238 mg, 99%). LC-MS *m/z* 522 (M+H)⁺.

37

Example 54

1,1-dimethylethyl 3-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-5-fluoro-4-methylbenzoate trifluoroacetate



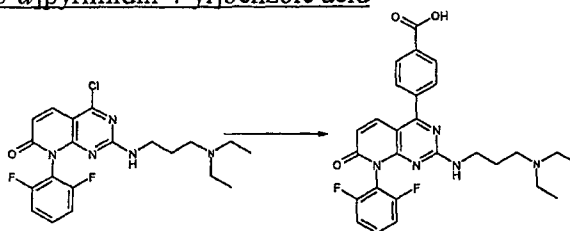
5

To the compound 4-chloro-2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (600 mg, 1.422 mmol) in dioxane (15 mL) and water (5 mL) were added 1,1-dimethylethyl 3-fluoro-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate (542 mg, 2.132 mol),
 10 potassium carbonate (590 mg, 4.26 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (82 mg, 0.071 mmol). The mixture was heated with microwave at 150°C for 15 minutes. The mixture was filtered. Separation by HPLC with TFA afforded the crude title compound.

15

Example 55

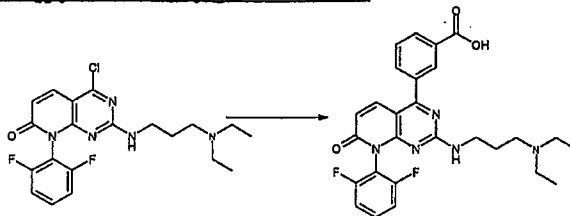
4-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]benzoic acid



To the compound 4-chloro-2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (168.75 mg, 0.40 mmol) in dioxane (12 mL) and water (4 mL) were added 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (148.85 mg, 0.60 mol), potassium carbonate (208 mg, 1.20 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (23 mg, 0.02 mmol).
 20 The mixture was heated with microwave at 150°C for 15 min. The mixture was concentrated. It was mixed with DMSO (0.75 mL) and water (0.25 mL). Separation
 25 by HPLC afforded the title compound (147 mg, 72%). LC-MS *m/z* 508 (*M*+*H*)⁺.

Example 56

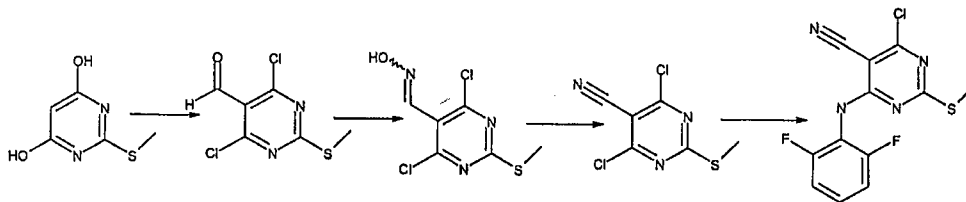
3-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]benzoic acid



- 5 To the compound 4-chloro-2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (210.5 mg, 0.50 mmol) in dioxane (15 mL) and water (5 mL) were added 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (125 mg, 0.75 mol), potassium carbonate (210 mg, 1.20 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (29 mg, 0.025 mmol). The mixture was
- 10 heated with microwave at about 150°C for about 15 min. The mixture was concentrated, then mixed with DMSO (0.75 mL) and water (0.25 mL). Separation by HPLC afforded the title compound (467 mg, 32%). LC-MS *m/z* 508 (*M*+*H*)⁺.

Example 57

- 15 5-Chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylthio)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one
- 57a) 4-chloro-6-[(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile



- 20 To the solution of phosphorus oxychloride (65 mL, 0.70 mol) in trichloroethylene (46.5 mL) was added DMF (25 mL, 0.32 mol) slowly to keep the temperature between 5 °C to 10 °C. The solution was then warmed up to room temperature before 6-hydroxy-2-(methylthio)-4(1*H*)-pyrimidinone (25 g, 0.16 mol) was added in portions. The resultant reaction mixture was heated at 80 °C overnight
- 25 followed by concentration under vacuum. The resulting slurry like residue was poured into ice, stirred for about 2 hours then filtered to afford the crude product. The crude product was further purified by recrystallization with hexane to afford 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbaldehyde (21.3 g, 61%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.66 (s, 3 H), 10.4 (s, 1 H).

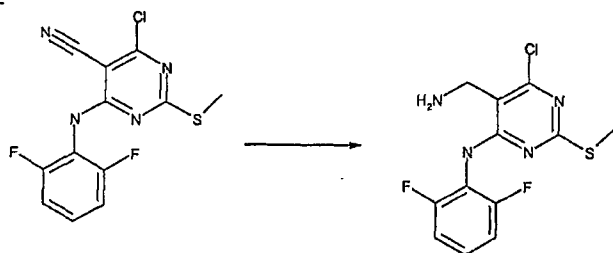
69

To the mixture of hydroxylamine hydrochloride (139 mg, 2.0 mmol), HOAc (0.113 mL, 2.0 mmol) and EtOH (5 mL) was added 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbaldehyde (223 mg, 1.0 mol) to room temperature. The solution was then heated at 50 °C for about 1 hour, 60 °C for about 30 minutes and 70 °C for about 30 minutes before it was concentrated under vacuum and washed with H₂O (10-20 mL) to afford 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbaldehyde oxime (190 mg, 80%). LC-MS *m/z* 238 (M + H)⁺ 1.57 minute, 1.65 minute; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.62, 2.65 (3 H), 7.53, 8.30 (1 H).

To 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbaldehyde oxime (2.38 g, 10 mmol) was added SOCl₂ (21.8 mL, 0.30 mol) slowly at room temperature. The solution was then heated at 75 °C for about 3 hours before it was concentrated under vacuum. The residue SOCl₂ was removed by evaporation with toluene (5 mL) under vacuum. The resulting solid was washed with EtOH/H₂O (10mL, 1 : 1) to afford 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile (2.04 g, 93%). LC-MS *m/z* 220 (M + H)⁺ 1.99 minute; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.64(3 H).

To the solution of 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile (2.20 g, 10.0 mmol) in DMF (10 mL) was added 2,6-difluoroaniline (2.17 mL, 20.0 mmol). The solution was stirred at 50 °C for about 60 minutes. The mixture was slowly added into a solution of MeOH (20 mL) and water (30 mL). The resultant solid was filtered and washed with MeOH / H₂O (20 mL, 1:1) to give 4-chloro-6-[(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile as a white solid (2.82 g, 90 %). LC-MS *m/z* 313 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.33 (s, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H).

57b) 5-(Aminomethyl)-6-chloro-*N*-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)-4-pyrimidinamine



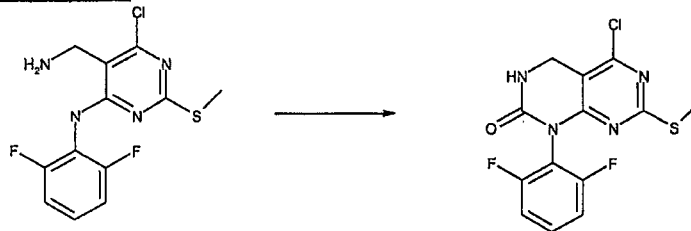
To the solution of 4-chloro-6-[(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(methylthio)-5-pyrimidinecarbonitrile (0.938 g) was added borane-THF complex (1.0 M, 15 mL). The reaction mixture was then heated at reflux for about 4 h until all the starting material disappeared. The solution was cooled to r.t., mixed with HCl solution (6 M, 5 mL), and stirred at room temperature for about 30 minutes. The solution was then mixed with NaOH solution (3 M) to pH 9.0-10.0. The organic phase was

90

separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the title compound 0.97 g (quantative). LC-MS m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.5 min (ret. time).

5

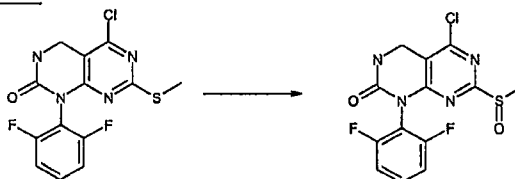
57c) 5-Chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylthio)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-one



To the solution of 5-(aminomethyl)-6-chloro-*N*-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)-4-pyrimidinamine (0.317 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added the mixture of carbonyl diimidazole (0.178 g) in CH_2Cl_2 (5 mL). The resultant mixture was stirred for about 3 hours at r.t., mixed with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with HCl (1 N, 2 x 10 mL) and H_2O (20 mL). The organic layers were collected, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to provide the title compound (0.279 g, 81%). LC-MS m/z 343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.75 min (ret. time); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.84 (br, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Example 58

5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylsulfinyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-one



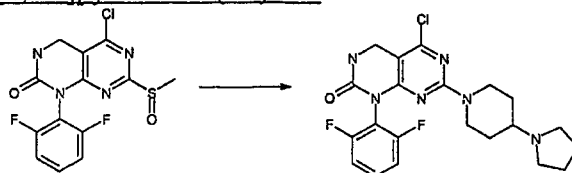
To a solution of 3-[8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4-yl]-4-methylbenzoic acid (1.71 g, 5 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added *m*-CPBA (1.17 g, 5.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, then directly loaded onto a column. Flash chromatography (mobile phase EtOAc/Hexane) afforded the title compound as a white solid 1.58 g (88 %). LC-MS m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

a/

Example 59

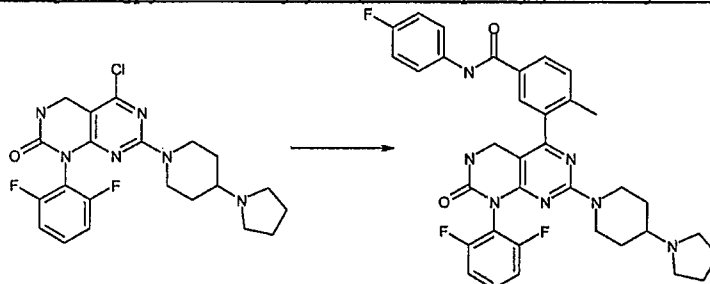
5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one



- 5 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylsulfinyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (250 mg, 0.70 mmol) in DCM (10 mL) were added 4-(1-pyrrolidinyl)piperidine (323 mg, 2.1 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.3 mL, 1.7 mmol). The resultant solution was stirred at room temperature over night. The result mixture was concentrated. CombiFlash
10 chromatography (mobile phase DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) provided the title compound as a white solid (253 mg, 81 %). LC-MS *m/z* 449 (*M* + *H*)⁺

Example 60

- 15 3-{8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-2-[4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl}-*N*-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide

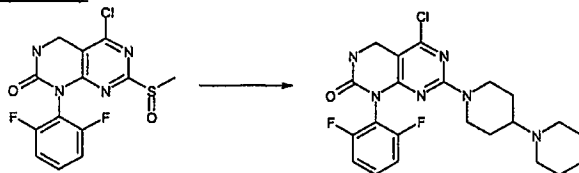


- To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (18 mg, 0.04 mmol) in dioxane (1.5 mL)/water (0.5 mL) were added potassium carbonate (34 mg, 0.25
20 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.3 mg, 0.002 mmol) and *N*-(4-fluorophenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (22 mg, 0.062 mmol). The reaction mixture was bubbled with N₂ for 5 mins, then microwaved at about 150°C for about 30 mins. The reaction mixture was concentrated. CombiFlash chromatography (mobile phase DCM/DCM[90]+
25 MeOH[7]+ NH₄OH[3]) provided the title compound as a white solid (14 mg, 54%). LC-MS *m/z* 642 (*M* + *H*)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.32 (m, 2 H), 1.80 (m, 4 H), 1.88 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.62 (m, 4 H), 2.74 (t, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 4.40 (m, 2 H), 7.12 (m, 4 H), 7.52 (m, 2 H), 7.72 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

012

Example 61

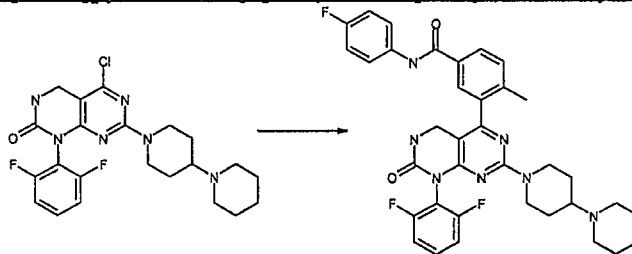
7-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one



- 5 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylsulfinyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (200 mg, 0.56 mmol) in DCM (10 mL) were added 1,4'-bipiperidine (270 mg, 1.61 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.3 mL, 1.7 mmol). The resultant solution was stirred at room temperature over night. The result mixture was concentrated. CombiFlash chromatography (mobile phase DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) provided the title compound as a white solid (298 mg, 83 %). LC-MS *m/z* 463 (*M* + *H*)⁺.
- 10

Example 62

- 3-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl]-*N*-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide
- 15

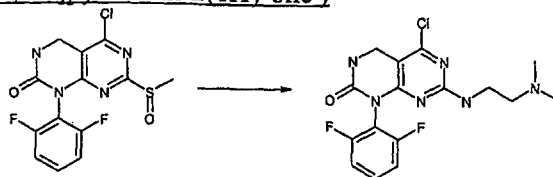


- To a solution of compound 7-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (18 mg, 0.04 mmol) in dioxane (1.5 mL)/water (0.5 mL) were added potassium carbonate (34 mg, 0.25 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.3 mg, 0.002 mmol) and *N*-(4-fluorophenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (22 mg, 0.062 mmol). The reaction mixture was bubbled with N₂ for 5 mins, then microwaved at about 150⁰C for about 30 mins. The reaction mixture was concentrated. CombiFlash chromatography (mobile phase DCM/DCM[90]+MeOH [7]+NH₄OH[3]) provided the title compound as a white solid (13 mg, 51%). LC-MS *m/z* 656 (*M* + *H*)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.37 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.56 (m, 5 H), 2.72 (t, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 4.46 (m, 2 H), 7.12 (m, 4 H), 7.52 (m, 2 H), 7.72 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H).
- 20
- 25

03

Example 63

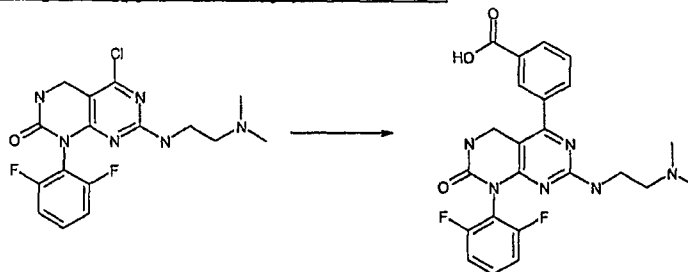
5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one



- 5 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylsulfinyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (800 mg, 2.23 mmol) in DCM (45 mL) were added *N,N*-dimethylethylenediamine (0.36 mL, 3.23 mmol) and triethylamine (0.63 mL, 4.5 mmol). The resultant solution was stirred at room temperature over night. The result mixture was concentrated. CombiFlash chromatography (mobile phase DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) provided the title compound as a white solid (730 mg, 85 %). LC-MS *m/z* 383 (*M* + *H*)⁺.

Example 64

- 15 3-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)benzoic acid

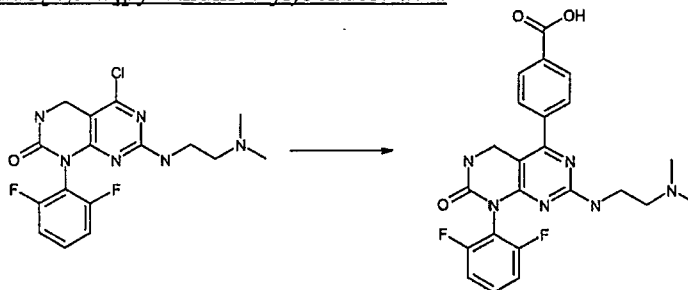


- 20 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (100 mg, 0.26 mmol) in dioxane (9 mL)/water (3 mL) were added potassium carbonate (217 mg, 1.57 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.013 mmol) and 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (65 mg, 0.39 mmol). The reaction mixture was bubbled with N₂ for 5 mins, then microwaved at about 150°C for about 30 mins. The reaction mixture was concentrated. To the concentrated mixture were added DMSO (2 mL), H₂O (0.5 mL) and AcOH (0.05 mL). Separation via a HPLC then provided the title compound as a white solid (120 mg, 98%). LC-MS *m/z* 469 (*M* + *H*)⁺.

94

Example 65

4-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)benzoic acid

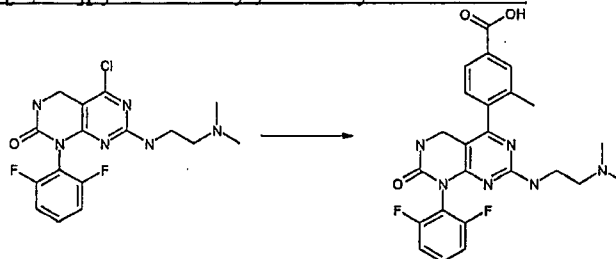


- 5 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[[2-(dimethylamino)ethyl]-amino]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (150 mg, 0.39 mmol) in dioxane (12 mL)/water (4 mL) were added potassium carbonate (325 mg, 2.36 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (23 mg, 0.019 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (146 mg, 0.59 mmol).
- 10 The reaction mixture was bubbled with N₂ for about 5 mins, then microwaved at about 150⁰C for about 30 mins. The reaction mixture was concentrated. To the concentrated mixture were added DMSO (2 mL), H₂O (0.5 mL) and AcOH (0.05 mL). Separation via a HPLC then provided the title compound as a white solid (142 mg, 77%). LC-MS *m/z* 469 (M + H)⁺.

15

Example 66

4-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methylbenzoic acid



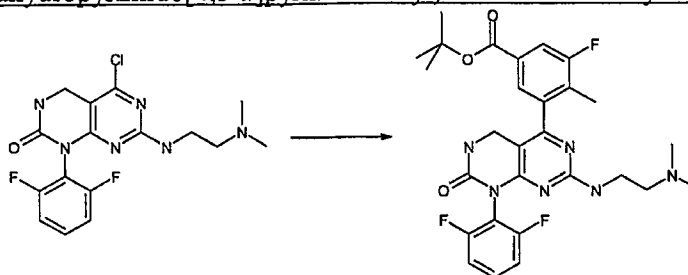
- 20 To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[[2-(dimethylamino)ethyl]-amino]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (200 mg, 0.52 mmol) in dioxane (15 mL)/water (5 mL) were added potassium carbonate (433 mg, 3.14 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (31 mg, 0.027 mmol) and 3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (205 mg, 0.78 mmol). The reaction mixture was bubbled with N₂ for about 10
- 25 mins, then microwaved at 150⁰C for about 30 mins. The reaction mixture was concentrated. To the concentrated mixture were added DMSO (2 mL), H₂O (0.5

mL) and AcOH (0.05 mL). Gilson with TFA provided the title compound as a white solid (310 mg, 99%). LC-MS m/z 483 ($M + H$)⁺.

95

Example 67

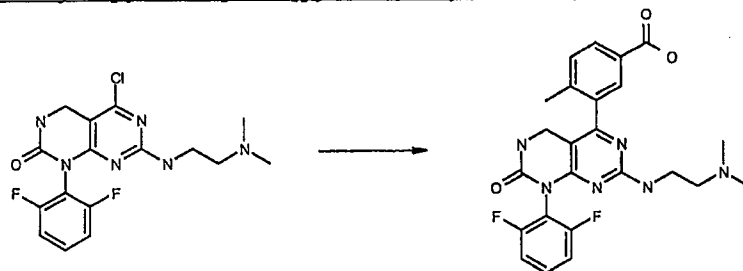
- 5 1,1-dimethylethyl 3-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-4-methylbenzoate



- To a solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (200 mg, 0.52 mmol) in dioxane (15 mL)/water (5 mL) were added potassium carbonate (433 mg, 3.14 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (31 mg, 0.027 mmol) and 5-[[[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl]boronic acid (159 mg, 0.63 mmol). The reaction mixture was bubbled with N₂ for 10 mins, then microwaved at 150°C for 30 mins. The reaction mixture was concentrated. To the concentrated mixture were added DMSO (2 mL), H₂O (0.5 mL) and AcOH (0.05 mL). Separation via a HPLC then provided the title compound as a white solid (270 mg, 88%). LC-MS m/z 587 ($M + H$)⁺.

Example 68

- 20 3-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)-4-methylbenzoic acid



- To the solution of 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (191 mg, 0.50 mmol) in dioxane (15 mL) and water (5 mL) were added 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (197 mg, 0.75 mmol),

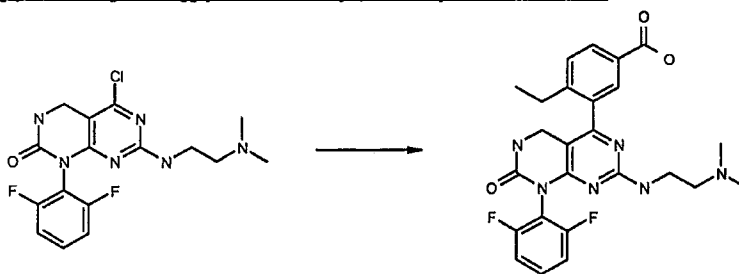
96

K₂CO₃ (415 mg, 3.0 mmol) and tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium(0) (23 mg, 0.025 mmol). The reaction mixture was heated to 150 °C for about 15 minutes with microwave. The reaction mixture was concentrated to dry then was added DMSO (2 mL), water (0.5 mL) and HOAc (1 drop). The solution was filtered and applied to the reverse phase HPLC to afford the titled compound 0.24 g (quantitative). LC-MS *m/z* 483 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD) 2.36 (s, 3 H), 2.76 (s, 6H), 3.16 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H).

10

Example 69

3-(8-(2,6-difluorophenyl)-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl)-4-ethylbenzoic acid

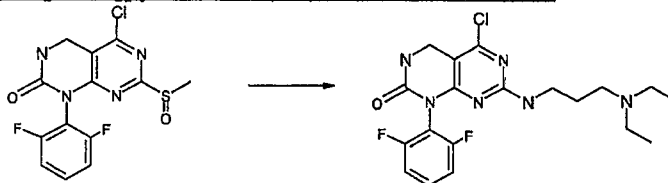


The title compound was prepared by following the procedure in Example 68 except 3-(dihydroxyboranyl)-4-ethylbenzoic acid was used in the coupling reaction (yield: 38%). LC-MS *m/z* 497 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CD₃OD) 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 2.68 (s, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 3.16 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 8.10 (m 1 H).

20

Example 70

5-chloro-7-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-1-(2,6-difluorophenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one trifluoroacetate



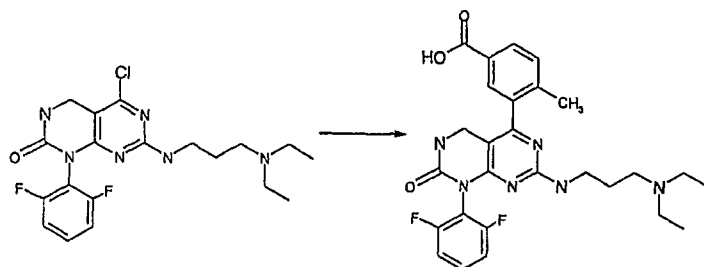
To 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylsulfinyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (275 mg, 0.767 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added *N,N*-diethyl-1,3-propyldiamine (0.181 mL, 1.15 mmol) and triethylamine (0.215 mL, 1.53 mmol). The mixture was stirred over

night. The mixture was concentrated and separated by Gilson HPLC (with 0.1% TFA) to afford the title compound (207 mg, 64%).

97

Example 71

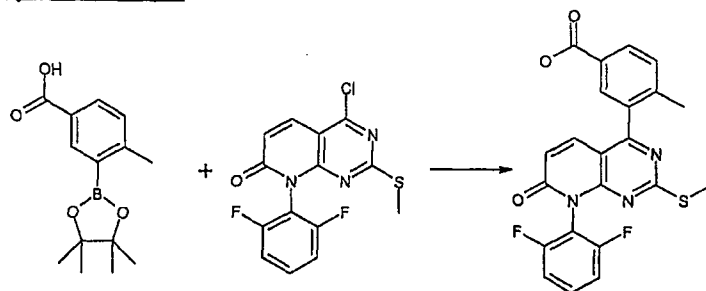
- 5 3-[2-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-methylbenzoic acid



- To 5-chloro-7-{[3-(diethylamino)propyl]amino}-1-(2,6-difluorophenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (207 mg, 0.488 mmol) in 1,4-dioxane (7.5 mL) and water (2.5 mL) was added 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (0.192 g, 0.733 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (28.3 mg, 0.024 mmol), and potassium carbonate (270 mg, 1.95 mmol). The mixture was heated with microwave for about 15 min at 150°C, and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and separated by HPLC to afford the title compound (66 mg, 26%). LC-MS *m/z* 525 (M+H)⁺.

Example 72

- 20 3-[8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-4-methylbenzoic acid



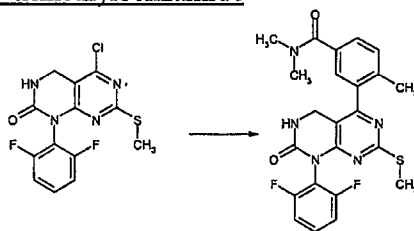
- The solution of 4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (1.70 g, 5.00 mmol) in DME (150 mL) and H₂O (50 mL), in a pressure flask (500 mL, Chemglass), was added 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzoic acid (1.97 g, 7.50 mmol) and K₂CO₃ (4.15

98

g, 30.0 mmol). The resulting mixture was degassed with Argon for 5 minutes, mixed with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.232 g, 0.20 mmol) and heated with a preheated oil bath (160°C) under vigorous stirring for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through celite, concentrated under vacuum to remove DME. It was then mixed with EtOAc (200 mL) and AcOH (2.5 mL), and shaken. The layers were separated. The organic layer was collected, further washed with brine (70 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified via a flash chromatography (load column with DCM, mobile phase EtOAc/Hexane) to afford the title compound as a white solid 2.15g (98 %). LC-MS (ES) m/z 440 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2.27 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 6.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H).

Example 73

3-[8-(2,6-difluorophenyl)-2-(methylthio)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-
d]pyrimidin-4-yl]-N,N,4-trimethylbenzamide



4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (1 g, 3.8 mmoles) was taken up in CH_2Cl_2 (200 mL) and was treated with oxalyl chloride (0.44 mL, 5 mmol) and DMF (1 drop). One hour after gas evolution had ceased, the solvents were pumped off *in vacuo*, and the residue stripped from toluene. This was again taken up in CH_2Cl_2 (200 mL), and excess dimethyl amine was bubbled into the mixture, which was then sealed off and stirred overnight at room temperature. The solvents were pumped off to give the crude *N,N*,4-trimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide, which was used without further purification in the next step.

5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-(methylthio)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (0.102 g, 0.298 mmol), *N,N*,4-trimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide from above, (0.129 g, 0.447 mmol), and K_2CO_3 (0.123 g, 0.894 mmol), were taken up in dioxane (6 mL) and water (1.2 mL). The mixture was degassed with argon for 30 min and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.026 g, 0.022 mmol) was added. The mixture was then heated under argon at 95°C for 18 h. The solvents were pumped off, and after aqueous workup, the crude material was flashed on silica gel (15 g), eluted with a

99

EtOAc / CH₂Cl₂ gradient to give the title compound as a white amorphous solid. mp 144-147°C. LC-MS m/z 470 (M+H)⁺, 2.02 min (ret time).

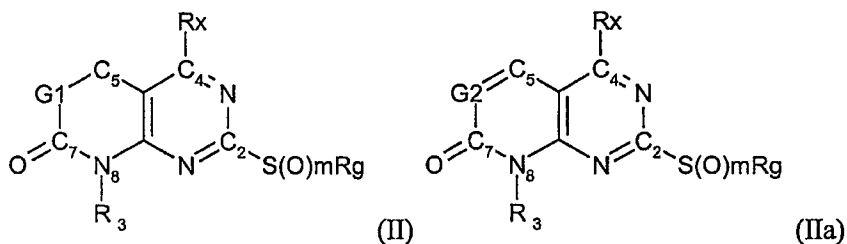
5 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

10 The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following Claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the
15 scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is Claimed are defined as follows.

100

What is Claimed Is:

1. A compound of the formula:



wherein

G1 is CH₂ or NH;

G2 is CH or nitrogen;

- 10 Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

R_g is a C₁₋₁₀ alkyl;

m is 0, or an integer having a value of 1, or 2;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl

- 15 moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted.

2. The compound according to Claim 1 which is Formula (II).

3. The compound according to Claim 1 which is Formula (IIa).

20

4. The compound according to Claims 1 wherein R_g is methyl.

5. The compound according to Claim 4 wherein m is 0.

25

6. The compound according to Claim 4 wherein m is 1.

7. The compound according to Claim 1 wherein Rx is chloro.

8. The compound according to Claim 1 wherein R₃ is an optionally substituted aryl.

30

9. The compound according to Claim 8 wherein R₃ is optionally substituted independently, one or more times, independently at each occurrence by halogen,

101

C₁₋₁₀ alkyl, hydroxy, C₁₋₁₀ alkoxy, cyano, nitro, amino, or halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl.

10. The compound according to Claim 9 wherein R₃ is a phenyl substituted one or more times independently by fluorine, chlorine, or methyl.

11. The compound according to Claim 8 wherein R₃ is phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluorophenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methylphenyl, or 2, 6-dimethylphenyl.

10

12. The compound according to Claim 1 which is:

4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2-methylsulfonyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

15 4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl -phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

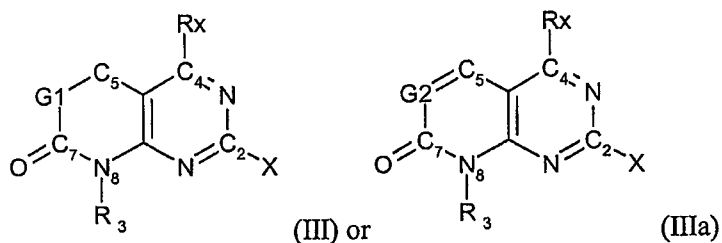
4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-2-methylsulfonyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one; and

20 4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-2-methylsulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

13. A compound of the formula:



25

wherein

G1 is CH₂ or NH;

G2 is CH or nitrogen;

Rx is chloro, bromo, iodo, or O-S(O)₂CF₃;

30 X is R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂,
(CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂')(R₂''), or N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';
X₁ is N(R₁₁), O, S(O)_m, or CR₁₀R₂₀;

R_h is selected from an optionally substituted C_{1-10} alkyl, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, or $-CH_2-CH_2-O-C(O)-CH_2-$;

- 5 R_q and $R_{q'}$ are independently selected at each occurrence from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, C_{5-7} cycloalkenyl- C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, wherein all of the moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted, or R_q and $R_{q'}$ together with the
- 10 nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered optionally substituted ring, which ring may contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

R_2 is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkylalkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl

- 15 moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or R_2 is the moiety

$(CR_{10}R_{20})_q \cdot X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, or $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

$R_{2'}$ is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkylalkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl

- 20 moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted;

$R_{2''}$ is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkylalkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally

- 25 substituted; or wherein $R_{2''}$ is the moiety $(CR_{10}R_{20})_t \cdot X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, aryl, or aryl C_{1-10} alkyl;

- 30 A_2 is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, aryl, or aryl C_{1-10} alkyl;

A_3 is hydrogen or is an optionally substituted C_{1-10} alkyl;

R_3 is a C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted;

- 35 R_4 and R_{14} are each independently selected from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C_{1-4} alkyl moiety, and wherein

103

- each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen;
- 5 R₁₀ and R₂₀ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
R₁₁ is independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl;
n' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- 10 m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
q is 0 or an integer having a value of 1 to 10;
q' is 0, or an integer having a value of 1 to 6; or
t is an integer having a value of 2 to 6.
- 15
14. The compound according to Claim 13 which is Formula (III).
15. The compound according to Claim 13 which is Formula (IIIa).
- 20
16. The compound according to Claim 13 wherein Rx is chloro.
17. The compound according to Claim 13 wherein R₃ is an optionally substituted aryl.
- 25
18. The compound according to Claim 17 wherein R₃ is optionally substituted independently, one or more times, independently at each occurrence by halogen, C₁₋₁₀ alkyl, hydroxy, C₁₋₁₀ alkoxy, cyano, nitro, amino, or halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl.
- 30
19. The compound according to Claim 18 wherein R₃ is phenyl substituted one or more times independently by fluorine, chlorine or methyl.
20. The compound according to Claim 18 wherein R₃ is phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluorophenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methylphenyl, or 2, 6-dimethylphenyl.
- 35

104

21. The compound according to Claim 13 wherein X is R₂, and R₂ is (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), or C(A₁)(A₂)(A₃).

22. The compound according to Claim 21 wherein at least one of A₁, A₂ or A₃ is a C₁₋₁₀ alkyl substituted by (CR₁₀R₂₀)_nOR₆; and wherein
 5 n is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 m is 0 or an integer having a value of 1 or 2;
 R₆ is independently selected from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl or a
 10 heteroarylC₁₋₁₀ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen may be optionally substituted independently at each occurrence, one or more times, by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_m alkyl; C(O); NR_{4'}R_{14'}; C₁₋₁₀ alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀ alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; an
 15 unsubstituted aryl or arylalkyl, or an aryl or arylalkyl substituted one or two times by halogen, hydroxy, hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄ alkyl amino, C₁₋₄ alkyl, or CF₃;
 R_{4'} and R_{14'} are each independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R_{4'} and R_{14'} can cyclize together with the nitrogen to which they
 20 are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR_{9'}; and
 R_{9'} is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl.

23. The compound according to Claim 21 wherein X₁ N(R_{10'}), q is 1 or 2, q' is 0, and R₆ is hydrogen.

24. The compound according to Claim 13 wherein X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}).

25. The compound according to Claim 24 wherein X is (CH₂)_nNR₄R₁₄, and R₄ and R₁₄ are independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl-C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl.
 35

26. The compound according to Claim 25 wherein the C₁₋₁₀ alkyl may be substituted one or more times, independently at each occurrence with NR_{4'}R_{14'}; halogen, hydroxy, alkoxy, C(O)NR_{4'}R_{14'}; or NR_{4'}C(O)C₁₋₁₀alkyl; and wherein R_{4'} and R_{14'} are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R_{4'} and R_{14'} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring of 5 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from NR_{9'}; and R_{9'} is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl.
27. The compound according to Claim 24 wherein X is (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}), and R_{2'} is an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, cycloalkyl, heterocyclic, heterocycl C₁₋₁₀ alkyl, heteroarylalkyl.
28. The compound according to Claim 27 wherein the R_{2'} moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted 1 to 4 times, independently, at each occurrence, by C₁₋₁₀ alkyl, halo-substituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₁₀alkyl, C₅₋₇cycloalkenyl, C₅₋₇ cycloalkenylC₁₋₁₀ alkyl, halogen, -C(O), cyano, nitro, aryl, aryl C₁₋₁₀ alkyl, aryl, aryl C₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_{e'}C₁₋₄alkylNR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆) NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z) NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z) NR_eR_{e'}, or (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇; and wherein R₆ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocycl C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl or heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, wherein each of these moieties, excluding hydrogen are optionally substituted; R₇ is independently selected at each occurrence from C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic, heterocycl C₁₋₆ alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl moiety, and wherein each of these moieties may be optionally substituted; R_e and R_{e'} are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or a heteroaryl C₁₋₄ alkyl moiety; or R_e and R_{e'}

106

together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and

- wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be substituted 1 to 4 times, independently at each occurrence by halogen; hydroxy; hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl; C₁₋₁₀alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀alkoxy; amino, mono & di-substituted C₁₋₄alkyl amino, S(O)_mR_F; C(O)R_j; C(O)OR_j;
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_dR_d';
 C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O)C₁₋₁₀alkyl; NR₄'C(O)aryl; cyano; nitro; C₁₋₁₀alkyl;
 C₃₋₇cycloalkyl; C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₁₀alkyl; halosubstituted C₁₋₁₀alkyl; aryl,
 aryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heteroaryl, or
 heteroC₁₋₄alkyl, and wherein these aryl, heterocyclic, and heteroaryl containing
 moieties may be optionally substituted one to two times independently at each
 occurrence by halogen, C₁₋₄alkyl, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, C₁₋₁₀
 alkoxy, S(O)_malkyl, amino, mono & di-substituted C₁₋₄alkyl amino, C₁₋₄
 alkyl, or CF₃;

R_F is independently selected at each occurrence from C₁₋₁₀alkyl, aryl, aryl C₁₋₁₀alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₁₀alkyl, heterocyclic, or a heterocyclic C₁₋₁₀alkyl moiety, and wherein these moieties may all be optionally substituted;

- R₄' and R₁₄' are each independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄alkyl, or R₄' and R₁₄' can cyclize together with the nitrogen to which they are attached to form a 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉';

- R_j is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, or a heterocyclic C₁₋₄alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; and

n is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10.

30

29. The compound according to Claim 27 wherein R₂' is a heterocyclic or a heterocyclic alkyl substituted one or more times, independently by C₁₋₁₀alkyl, aryl, arylalkyl, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e', or (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇.

30. The compound according to Claim 13 wherein the (CH₂)_nN(R₂') (R₂'') moiety is 1-(phenylmethyl)-4-piperidinamine, 2-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]ethylamine, 2-(1-piperidinyl)ethylamine, 2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethylamine, 1-[(phenylmethyl)-3-

pyrrolidinyl]amine, 3-[(1-pyrrolidinyl)propyl]amine, 3-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)propyl]amine, (1-methyl-4-piperidinyl)amine, 3-[(4-morpholinyl)propyl]amine, 3-[(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]amine, 2-[(4-morpholinyl)ethyl]amine, 2-[(1-pyrrolidinyl)ethyl]amine, or [(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]amine.

5

31. The compound according to Claim 13 wherein R_2' is a C_{1-10} alkyl substituted by $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ or $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}C_{1-4}alkylNR_eR_{e'}$.

32. The compound according to Claim 31 wherein R_e and $R_{e'}$ are independently
10 selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, or t-butyl.

33. The compound according to Claim 13 wherein $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ is
3-(dimethylamino)propyl(methyl)amine, 3-(diethylamino)propylamine, propylamine,
(2,2-dimethylpropyl)amine, (2-hydroxypropyl)amino, 2-(dimethylamino)ethylamine,
15 2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amine, 3-(dimethylamino)propylamine,
2-(dimethylamino)ethyl(methyl)amine, 3-(diethylamino)propylamine,
2-(methylamino)ethylamine, [(1-methylethyl)amino]ethylamine,
3-(diethylamino)propylamine, 3-(dibutylamino)propylamine,
3-[(1-methylethyl)amino]propylamine, 3-(1,1-dimethylethyl)aminopropylamine,
20 3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropylamine, 4-(diethylamino)-1-methylbutylamine,
or 3-[[3-(dimethylamino)propyl]-(methyl)amino]propyl(methyl)amine.

34. The compound according to Claim 13 wherein R_3 is an aryl optionally
substituted one or more times independently at each occurrence with halogen, nitro,
25 C_{1-10} alkyl, halo-substituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl,
 C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, C_{5-7} cycloalkenyl,
 C_{5-7} cycloalkenyl C_{1-10} alkyl, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$,
30 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_{16}R_{26}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_{16}R_{26}$, or
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; and wherein
 R_6 is independently selected from hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl,
35 heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl or a
heteroaryl C_{1-10} alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen
may be optionally substituted;

108

- R₇ is C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic, heterocyclylC₁₋₆ alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl; and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- 5 R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₆ and R₂₆ are each independently selected from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl; or the R₁₆ and R₂₆ together with the nitrogen which they are attached form an unsubstituted or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring
- 10 optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉';
- R₉' is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- n is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 to 10;
- 15 m is independently selected from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- Z is independently at each occurrence selected from oxygen or sulfur.

35. The compound according to Claim 33 wherein R₃ is an optionally substituted phenyl.

20

36. The compound according to Claim 35 wherein the optional substituents on the phenyl ring are independently selected at each occurrence from halogen, C₁₋₁₀alkyl, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, or halosubstituted C₁₋₁₀alkyl.

25

37. The compound according Claim 24 wherein the phenyl is substituted one or more times by halogen, hydroxy, alkoxy, amino or CF₃.

38. The compound according to Claim 36 wherein R₃ is phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluorophenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2-chlorophenyl, 2-methylphenyl, or 2, 6-dimethylphenyl.

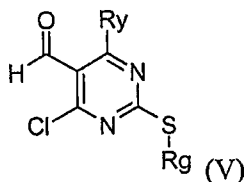
39. The compound according to Claim 13 which is:
2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(4-trifluoromethyl -phenyl)-
35 8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(2,4-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one; and

109

2-(Hydroxy-hydroxymethyl-ethylamino)-4-Chloro-8-(2,6-difluoro-phenyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

40. The compound according to Claim 13 which is:
- 5 4-Chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-{{[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one;
- 4-chloro-2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one;
- 4-chloro-8-(2,6-difluorophenyl)-2-(4-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one;
- 10 5-chloro-7-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-1-(2,6-difluorophenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one trifluoroacetate;
- 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-[4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl]-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one; or
- 15 5-chloro-1-(2,6-difluorophenyl)-7-{{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one.

41. A compound of the formula:



20

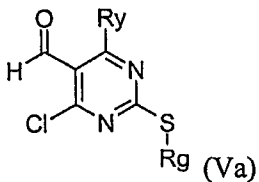
wherein

Ry is bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and

Rg is a C₁₋₁₀ alkyl.

- 25 42. The compound according to Claim 41 wherein Rg is methyl.

43. A process for making a compound of Formula (II) and (IIa) according to Claim 1 wherein m = 0, and G1 or G2 are CH, which comprises reacting a compound of the formula:



30

wherein

Ry is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and

Rg is a C₁₋₁₀ alkyl;

with a olefin forming reagent in a suitable base to yield a compound of Formula (IIa), and optionally reducing to yield a compound of Formula (II).

5

44. The process according to Claim 43 wherein the olefin forming reagent is selected from Bis(2,2,2-trifluoroethyl)(methoxycarbonylmethyl)phosphonate, Bis(2,2,2-trifluoroethyl)-(ethoxycarbonylmethyl)phosphonate, Bis(2,2,2-trifluoroethyl)-(isopropoxycarbonylmethyl)phosphonate, (Diethoxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diisopropoxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diphenyloxy-phosphoryl)-acetic acid methyl ester, (Diethoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester, (Diisopropoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester, or (Diphenyloxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester.

15 45. The process according to Claim 44 wherein the base is selected from triethylamine, pyridine, diisopropyl ethyl amine, or pyrrolidone, or combinations thereof.

20 46. The process according to Claims 43 wherein the process further comprises an organic solvent.

47. The process according to Claim 46 wherein the solvent is chloroform, methylene chloride, acetonitrile, toluene, DMF, or n-methylpyrrolidine, or combinations thereof.

25

48. The process according to Claim 43 wherein the olefin forming reagent is Bis(2,2,2-trifluoroethyl)(methoxycarbonylmethyl)phosphonate, and the base is triethylamine.

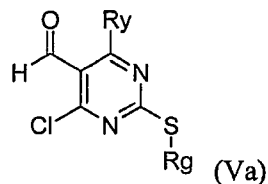
30 49. The process according to Claim 43 wherein Rx is chloro.

50. The process according to Claim 43 wherein Rg is methyl.

35 51. The process according to Claim 43 which further comprises reacting the compound of formula (II) or (IIa) with an oxidizing agent to yield the corresponding sulfone or sulfoxide of formula (II), or (IIa) or a mixture thereof.

52. The process according to Claim 51 wherein the oxidizing reagent is 3-chloroperoxybenzoic acid, hydrogen peroxide, sodium periodinate, potassium periodinate, Oxone, OsO₄, catalytic tertiary amine *N*-oxide, a peracid, oxygen, ozone, an organic peroxide, an inorganic peroxide, potassium permanganate, zinc permanganate, potassium persulfate, or sodium hyperchlorite, or a combination of hydrogen peroxide and sodium tungstate, acetic acid or sodium hyperchlorite.

53. A process for making a compound of Formula (II), or (IIa) according to Claim 1 wherein *m* = 0, and G1 or G2 are CH, which comprises reacting a compound of the formula:



- wherein
Ry is chloro, bromo, iodo, O-S(O)₂CF₃; and
Rg is a C₁₋₁₀ alkyl;
- 15 with an acylating agent in an organic solvent to yield a compound of Formula (IIa), and optionally reducing to yield a compound of Formula (II).

54. The process according to Claim 53 wherein the acylating agent is acetic anhydride or acetyl chloride.

55. The process according to Claim 53 wherein the solvent is chloroform, tetrahydrofuran, methylene chloride, acetonitrile, toluene, DMF, *n*-methylpyrrolidine, or dioxane, or a combination or mixture thereof.

56. The process according to Claim 53 wherein Rx is chloro.

57. The process according to Claim 53 which further comprises reacting the compound of Formula (II) with an oxidizing agent to yield the corresponding sulfone or sulfoxide of Formula (II), or a mixture thereof.

58. The process according to Claim 57 wherein the oxidizing reagent is 3-chloroperoxybenzoic acid, hydrogen peroxide, sodium periodinate, potassium periodinate, Oxone, OsO₄, catalytic tertiary amine *N*-oxide, a peracid, oxygen, ozone,

112

peroxide, an organic peroxide, potassium permanganate, zinc permanganate, potassium persulfate, or sodium hyperchlorite.

59. A process for making a compound Formula (III), or (IIIa) according to Claim 7, which process comprises reacting a compound of Formula (II) or (IIa) according to Claim 1 with the compound X-Y, wherein X is as defined for compounds of Formula (III), and Y is NH₂, NH(R₁₀), OH, or SH in an anhydrous organic solvent to yield a compound of Formula (III), provided that
- a) X is R₂ and R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylalkyl, aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclC₁₋₁₀ alkyl; or
 - b) X is (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), and n' is greater than 2.
60. The process according to Claim 59 wherein the solvent methylene chloride, chloroform, acetonitrile, benzene, THF, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, DMSO, DMF, toluene, DMF, acetone, n-methyl-pyrrolidine, or dioxane, or a combination or mixture thereof.
61. The process according to Claim 59 which further comprises a base.
62. The process according to Claim 61 wherein the base is triethyl amine, diisopropyl ethyl amine, NaH, n-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ or pyridine.
63. A process for making a compound Formula (III), or (IIIa) according to Claim 7, which comprises reacting a compound of Formula (II) or (IIa) according to Claim 1 with the compound X-Y, wherein X is as defined for compounds of Formula (III), and Y is hydrogen, a metal, a boronic acid derivative, or a trialkyl tin derivative, in an anhydrous organic solvent which does not contain a nucleophile to yield a compound of Formula (III) or (IIIa) ; provided that
- when Y is hydrogen then
- a) X= OR₂', or X is S(O)_mR₂' (and m=0); or
 - b) X is (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, or (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), and n' =0; or
 - c) X=R₂ and R₂ = (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), q'=0, and X₁ is N(R₁₀'), O, S(O)_m and m=0.

113

d) when X is $N(R_{10'})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'$; and

when Y is a metal, such as Li, Mg, or any other appropriate metal or metal complexes; then

5 a) X is R_2 , and R_2 is C_{1-10} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-10} alkyl, aryl, aryl C_{1-10} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-10} alkyl, heterocyclic, or a heterocyclyl C_{1-10} alkyl moiety; and

when Y is a boronic acid, $(B(OH)_2)$ or boronic ester derivatives

a) $X = R_2$, and $R_2 =$ aryl, or heteroaryl; and

when Y is a trialkyl tin derivative, such as $(C_{1-4} \text{ alkyl})_3Sn$, then

10 a) $X = R_2$, and $R_2 =$ aryl, or heteroaryl.

64. The process according to Claim 63 wherein the anhydrous organic solvent is selected from CH_2Cl_2 , chloroform, CH_3CN , benzene, THF, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, DMSO, DMF and toluene.

15

65. The process according to Claim 63 which further comprises a base.

66. The process according to Claim 65 wherein the base is triethyl amine, diisopropyl ethyl amine, NaH, *n*-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 or pyridine.

20

67. A process to make a compound of Formula (I) and (Ia) as defined herein which comprises reacting a compound of Formula (III), or (IIIa) according to Claim 7 with a coupling agent selected from an arylboronic acid, a heteroarylboronic acid or their corresponding boronic acid esters, with a palladium catalyst, in a solvent, to yield a compound of Formula (I) or (Ia).

25

68. The process according to Claim 67 wherein the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd(dppf)_2$, or [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]-dichloropalladium(II).

30

69. The process according to Claim 68 wherein the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0).

35 70. The process according to Claim 67 wherein the solvent is dioxane, THF, DMF, DMSO, NMP, acetone, water, or a combination or a mixture thereof.

112

71. The process according to Claim 70 wherein the solvent is THF and H₂O, or dioxane and H₂O.

72. The process according to Claim 67 which further comprises a base.

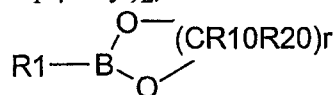
5

73. The process according to Claim 72 wherein the base is NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc or a combination or mixture thereof.

10

74. The process according to Claim 72 wherein the base is K₂CO₃ or KOAc or a combination or mixture thereof.

75. The process according to Claim 67 wherein the arylboronic acid is R₁B(OH)₂, R₁B(O-C₁₋₄ alkyl)₂, or



wherein

15

R₁₀ and R₂₀ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

r is an integer having a value of 2 to 6; and

R₁ is an optionally substituted phenyl.

20

76. The process according to Claim 75 wherein the phenyl ring is substituted by one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, ZC(Z)R₁₁, N(R₁₀')C(Z)R₁₁, N(R₁₀')S(O)₂R₇, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b,

25

C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b; or N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; and wherein R_a' is C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇

30

cycloalkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇,

(CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_v N(R₁₀')S(O)₂R₇, or (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄;

and wherein the aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl may be optionally substituted;

R_b is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a

- heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, which moieties excluding hydrogen, may all be optionally substituted;
- R_d and R_{d'} are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₃₋₅ cycloalkylC₁₋₄alkyl, or the R_d and R_{d'} together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 5 to 6 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR_{9'}, and wherein the R_d and R_{d'} moieties which are C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄ alkyl, and the R₄ and R₁₄ cyclized ring are optionally substituted;
- R₇ is C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic, heterocyclylC₁₋₆ alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl; and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- R₈ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted independently at each occurrence;
- R_{9'} is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- v is independently selected at each occurrence from 0, or an integer having a value of 1 to 2.
- v' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- R₄ and R₁₄ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or heteroaryl C₁₋₄ alkyl; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an unsubstituted or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and wherein all of these moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted;
- R_{4'} and R_{14'} are each independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R_{4'} and R_{14'} can cyclize together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which

71b

- optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉';
- R₅ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl or NR₄'R₁₄', excluding the moieties SR₅ being
- 5 SNR₄'R₁₄', S(O)₂R₅ being SO₂H and S(O)R₅ being SOH;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₁ is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- 10 R₁₂ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or heterocyclylC₁₋₄ alkyl, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally
- 15 substituted; and
- R₁₃ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a
- 20 heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted.

77. The process according to Claim 76 wherein the phenyl ring is substituted one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-
- 25 substituted-C₁₋₄ alkyl, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, and (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈.

78. The process according to Claim 77 wherein R₈ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, R₁₃ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, such as methyl; R_b is suitably hydrogen, C₁₋₄ alkyl, aryl,
- 30 or heteroaryl.

79. The process according to Claim 78 wherein the phenyl ring is substituted by 2-methoxy, 3-methoxy, 4-methoxy, 2-chloro, 3-chloro, 4-chloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-methyl-4-fluoro, 2-
- 35 methyl-4-chloro, 2-methylsulfanyl, 3-methylsulfanyl, 4-methylsulfanyl, 2-phenyl, 3-phenyl, 4-phenyl, 2-methyl, 3-methyl, 4-methyl, 3-fluoro-4-phenyl, 2-hydroxy, 3-hydroxy, 4-hydroxy, 2-methylsulfonyl, 3-methylsulfonyl, 4-methylsulfonyl, 3-N-

117

cyclopropylamide, 2-methyl-3-fluoro-5-N-cyclopropylamide, 2-C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-methyl-5-C(O)OH, 2-methyl-3-C(O)OH, 2-methyl-4-C(O)OH, 2-methyl-3-F-5-C(O)OH, 4-F-phenyl-1-amide, 2-ethyl-5-C(O)OH, 2-ethyl-3-C(O)OH, 2-ethyl-4-C(O)OH, 2-methyl-5-dimethylamide, 2-methyl-4-dimethylamide, 5-dimethylamide, and 4-dimethylamide.

80. The process according to Claim 77 wherein the phenyl is di-substituted independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl.

10

81. The process according to Claim 75 wherein the aryl is phenyl, 2-methyl-4-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, or 2-methyl-3-fluorophenyl, 2-methyl-4-fluorophenyl, and 2-methyl-4-chlorophenyl.

82. The process according to Claim 75 wherein the phenyl is substituted in the 4- or 5-position by C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_v R_b, Z is oxygen, and R_b is an optionally substituted C₁₋₁₀alkyl, or an optionally substituted heteroaryl.

83. The process according to Claim 82 wherein the phenyl ring is also substituted one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl.

84. The process according to Claim 81 wherein the aryl is 4-methyl-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide, N-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide, 4-methyl-N-isopropylbenzamide or 4-methyl-N-propylbenzamide.

85. A process for making compounds of Formula (I) and (Ia) as defined herein, which comprises reacting a compound of Formula (III) or (IIIa), according to Claim 7 with an R₁-ZnBr, R₁-ZnCl, R₁-Zn-R₁, (R₁)₂-CuLi, R₁-Sn(CH₃)₃, R₁-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃, or other R₁ -organometallic reagents with an organic solvent, to yield a compound of Formula (I) or (Ia).

86. The process according to Claim 85 wherein the solvent is dioxane, THF, methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, ethyl ether, *tert*-butyl methyl ether or a combination or a mixture thereof.

87. The process according to Claim 85 which further comprises a catalyst.

118

88. The process according to Claim 87 wherein the catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, or Pd(dppf)₂.

5

89. The process according to Claim 85 wherein the R₁-moiety in the organometallic reagent is a phenyl ring substituted by one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, cyano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, or (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, N(R_{10'})C(Z)R₁₁, N(R_{10'})S(O)₂R₇, C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b; or N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; and wherein
- 15 R_a' is C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄ alkyl, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vN(R_{10'})S(O)₂R₇, or (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; and wherein the aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl may be optionally
- 20 substituted;
- R_b is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety, which moieties excluding hydrogen, may all be optionally substituted;
- 25 R_d and R_{d'} are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₃₋₅ cycloalkylC₁₋₄alkyl, or the R_d and R_{d'} together with the nitrogen which they are attached form an optionally substituted heterocyclic ring of 5 to 6 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉', and wherein the R_d and R_{d'} moieties which
- 30 are C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄ alkyl, and the R₄ and R₁₄ cyclized ring are optionally substituted;
- R₇ is C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic, heterocyclylC₁₋₆ alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl; and wherein each of these moieties may be optionally substituted;
- 35 R₈ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl,

- arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted independently at each occurrence;
- R₉' is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- 5 m is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- v is independently selected at each occurrence from 0, or an integer having a value of 1 to 2.
- v' is independently selected at each occurrence from 0 or an integer having a value of 1 or 2;
- 10 R₄ and R₁₄ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₄alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heteroaryl or heteroaryl C₁₋₄ alkyl; or the R₄ and R₁₄ together with the nitrogen which they are attached form an
- 15 unsubstituted or substituted heterocyclic ring of 4 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or nitrogen; and wherein all of these moieties, excluding hydrogen, are optionally substituted;
- R₄' and R₁₄' are each independently selected at each occurrence from hydrogen or 20 C₁₋₄ alkyl, or R₄' and R₁₄' can cyclize together with the nitrogen to which they are attached to form an optionally substituted 5 to 7 membered ring which optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉';
- R₅ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ 25 alkenyl, C₂₋₄ alkynyl or NR₄'R₁₄', excluding the moieties SR₅ being SNR₄'R₁₄', S(O)₂R₅ being SO₂H and S(O)R₅ being SOH;
- R₁₀ and R₂₀ are independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀' is independently selected at each occurrence from hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- 30 R₁₁ is independently selected at each occurrence from hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;
- R₁₂ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or heterocyclylC₁₋₄ 35 alkyl, and wherein these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted; and

120
R₁₃ is independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₄ alkyl, C₅₋₇ cycloalkenyl, C₅₋₇cycloalkenyl C₁₋₄ alkyl, aryl, arylC₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄ alkyl, heterocyclyl, or a
5 heterocyclylC₁₋₄ alkyl moiety, and wherein each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted.

90. The process according to Claim 89 wherein the phenyl ring is substituted one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, halo-substituted-C₁₋₄ alkyl, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃,
10 (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, and (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈.

91. The process according to Claim 90 wherein R₈ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, R₁₃ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl, such as methyl; R_b is suitably hydrogen, C₁₋₄ alkyl, aryl,
15 or heteroaryl.

92. The process according to Claim 78 wherein the phenyl ring is substituted by 2-methoxy, 3-methoxy, 4-methoxy, 2-chloro, 3-chloro, 4-chloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-methyl-4-fluoro, 2-methyl-4-chloro, 2-methylsulfanyl, 3-methylsulfanyl, 4-methylsulfanyl, 2-phenyl, 3-phenyl, 4-phenyl, 2-methyl, 3-methyl, 4-methyl, 3-fluoro-4-phenyl, 2-hydroxy, 3-hydroxy, 4-hydroxy, 2-methylsulfonyl, 3-methylsulfonyl, 4-methylsulfonyl, 3-N-cyclopropylamide, 2-methyl-3-fluoro-5-N-cyclopropylamide, 2-C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-methyl-5-C(O)OH, 2-methyl-3-C(O)OH, 2-methyl-4-C(O)OH, 2-methyl-3-F-5-C(O)OH, 4-F-phenyl-1-amide, 2-ethyl-5-C(O)OH, 2-ethyl-3-C(O)OH, 2-ethyl-4-C(O)OH, 2-methyl-5-dimethylamide, 2-methyl-4-dimethylamide, 5-dimethylamide, and 4-dimethylamide.
20
25

93. The process according to Claim 89 wherein the phenyl ring is substituted one or more times independently at each occurrence by halogen, C₁₋₄ alkyl, or halo-substituted-C₁₋₄ alkyl.
30

94. The process according to Claim 93 wherein the phenyl is di-substituted independently at each occurrence by fluorine or methyl.
35

95. The process according to Claim 87 wherein the aryl is phenyl, 2-methyl-4-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, or 2-methyl-3-fluorophenyl.
- 5 96. The process according to Claim 87 wherein the phenyl is substituted in the 4- or 5-position by $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, Z is oxygen, and R_b is an optionally substituted C_{1-10} alkyl, or an optionally substituted heteroaryl.
- 10 97. The process according to Claim 96 wherein the phenyl ring is also substituted one or more times independently at each occurrence by halogen, C_{1-4} alkyl, or halo-substituted- C_{1-4} alkyl.
- 15 98. The process according to Claim 83 wherein the aryl is 4-methyl-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide, *N*-(4-fluorophenyl)-4-methylbenzamide, 4-methyl-*N*-isopropylbenzamide or 4-methyl-*N*-propylbenzamide.

v2

Proceso para preparar Pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona y derivados de 3,4-Dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un nuevo proceso para producir compuestos que contienen pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona o compuestos que contienen 3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona.

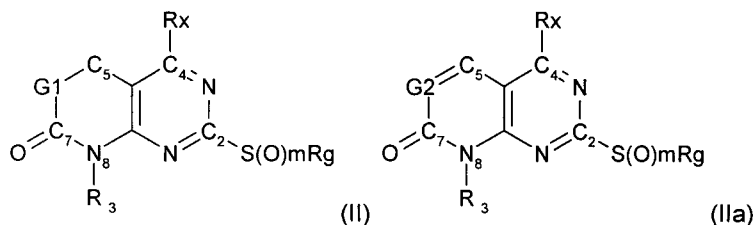
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La preparación de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on 2,4,8-trisustituida se ha demostrado por un número pequeño, pero limitado, de métodos. En general, estos métodos incluyen una secuencia sintética larga (por ejemplo, más de 5 etapas en la secuencia lineal más larga a partir de materiales de partida disponibles en el mercado) o no conducen al uso en estudios de relaciones estructura-actividad [por ejemplo, no susceptibles de síntesis en serie multi-dimensional (> o = 2-D)]. Doherty, J. B. *et al.*, (Merck, US 6,809,199) describen un método de ocho etapas para preparar intermedios con estructuras similares a (II) donde C4 y N8 ya se han sustituido con grupos fenilo. Mauro, A. *et al.* (Pharmacia, US 2004/0009993) presentaron un método de nueve etapas para preparar intermedios con estructuras similares a (II) donde C4 está sustituido con alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁-C₆ y N8 se ha conectado con un grupo fenilo. Adams, J.L. *et al.* (SmithKline Beecham: WO 02/059083; WO 03/088972; Tetrahedron Letters, 2003, Vol. 44, páginas 4567-4570) describen un método de cuatro etapas para preparar intermedios con estructuras similares a (II) donde la posición de C4 ya se ha sustituido por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki y N8 está sustituido con alquilo o arilo.

Sin embargo, a pesar de todos estos métodos, sigue existiendo la necesidad de un método eficaz para preparar pirido[2,3-*d*]piridina-7-ona 2,4,8-trisustituida que independientemente puede optimizar los sustituyentes en C2 y C4.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos de Fórmula (II):



5 donde:

G1 es CH₂ o NH;

G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

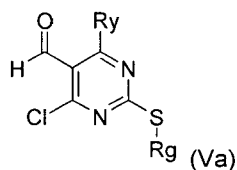
Rg es un alquilo C₁₋₁₀;

10 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R3 es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

15

La presente invención también se refiere a un nuevo proceso para fabricar compuestos de Fórmula (II) en la que m = 0, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde:

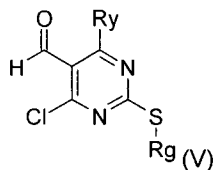
Ry es cloro, bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y

Rg es un alquilo C₁₋₁₀;

con un reactivo formador de olefina en una base adecuada para producir un compuesto de Fórmula (II), en la que G2 es CH, que puede reducirse opcionalmente

25 en un compuesto de Fórmula (IIa) en condiciones reductoras convencionales si se desea.

La presente invención también se refiere a los nuevos compuestos de
Fórmula (V)

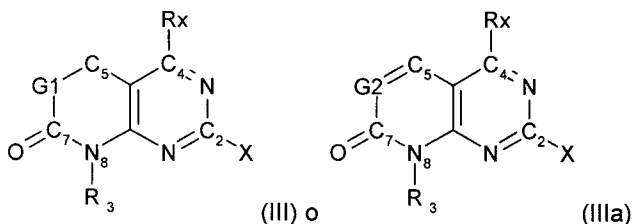


5 donde:

Ry es bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y

Rg es un alquilo C₁₋₁₀.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de Fórmula
10 (III):



donde:

G1 es CH₂ o NH;

15 G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

X es R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)C(O)R₂',
(CH₂)_n'NR₄R₁₄ o (CH₂)_n'N(R₂')R₂' o N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';

X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;

20 R_h se selecciona entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-,
-CH₂CH₂-O- CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')C(O)CH₂-,
-CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q y R_q' se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋

25 7, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-
alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, donde todos los restos,

excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y $R_{q'}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, donde dicho anillo puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

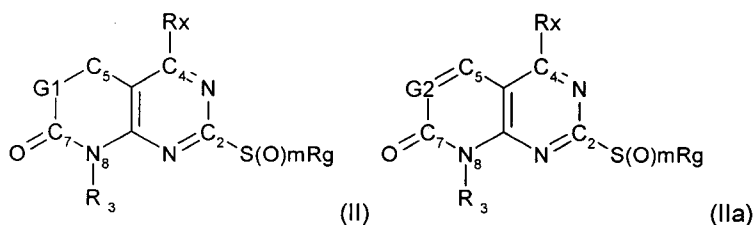
- 5 R_2 es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o heterocicilil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $C(A_1)(A_2)(A_3)$;
- 10 R_2' es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
- R_2'' es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicililalquilo C_{1-10} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; o
- 15 donde R_2'' es el resto $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;
- A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10}
- 20 heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo, o aril-alquilo C_{1-10} ;
- A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo, o aril-alquilo C_{1-10} ;
- A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
- R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo,
- 25 aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- cada uno de R_4 y R_{14} se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heteroarilo o a heteroaril-alquilo C_{1-4} , y
- 30 donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar

opcionalmente sustituido; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;

- 5 R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R_{10'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R₁₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 n' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que
 10 tiene un valor de 1 a 10;
 m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
 q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
 q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6; o
 15 t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

La presente invención también se refiere a un proceso para fabricar un compuesto Fórmula (III) o (IIIa), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o (IIa)

20



donde:

G1 es CH₂ o NH;

25 G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

R_g es un alquilo C₁₋₁₀;

m es un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

5

con el compuesto X-Y,

donde X es R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂') (R₂'') o N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; y R₂, R₂', m, n', R₁₁, R₁₀', R_h y R_qR_q' son como se han definido de acuerdo con la

10

Fórmula (III) en este documento; y

Y es hidrógeno, un metal, un derivado de ácido bórico o un derivado de trialquilestaño, en un disolvente orgánico anhidro que no contiene un nucleófilo para producir un compuesto de Fórmula (III); con la condición de que

cuando Y es hidrógeno entonces

15

a) X = OR₂', o X es S(O)_mR₂' (y m = 0); o

b) X es (CH₂)_nN(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂') (R₂'') y n' = 0; o

c) X = R₂ y R₂ = (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), q' = 0, y X₁ es N(R₁₀'), O, S(O)_m y m = 0.

20

d) cuando X es N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; y

cuando Y es un metal, tal como Li, Mg, o cualquier otro metal o complejos metálicos apropiados; entonces

a) X es R₂, y R₂ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀,

25

heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y

cuando Y es un ácido bórico, (B(OH)₂) o derivados de éster bórico

a) X = R₂, y R₂ = arilo o heteroarilo; y

cuando Y es un derivado de trialquilestaño, tal como (alquil C₁₋₄)₃Sn, entonces

a) X = R₂, y R₂ = arilo, o heteroarilo.

30

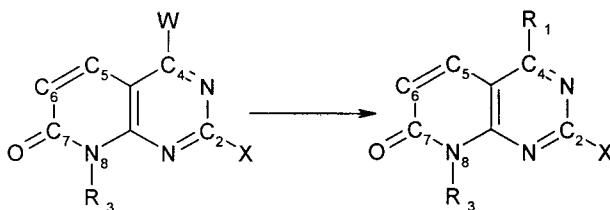
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención es un proceso alternativo para la preparación de compuestos que tienen una plantilla pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona o derivados de 3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona.

- 5 Este nuevo proceso permite variar fácilmente la posición C4 en estas dos plantillas y, por lo tanto, facilita el uso en la fabricación de una serie combinatoria.

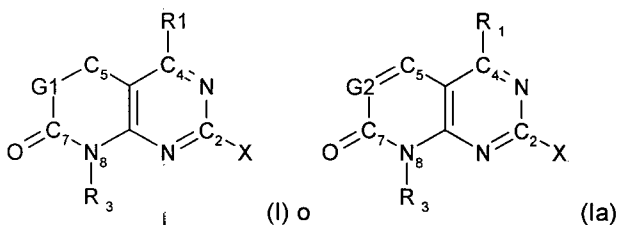
El proceso como se describirá en este documento permite introducir diferentes sustituyentes (R_1) en la posición C4 de los compuestos con la estructura general de **Fórmula I**, tarde en una secuencia sintética después de que la plantilla de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona o la 3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona ya se haya sustituido con un sustituyente ("X" en la Fórmula I) en la posición C2 y con otro sustituyente (" R_3 " en la Fórmula I) en la posición N8.

Genéricamente, la reacción es:



- 15 donde W es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, OS(O)CF₃; y R_1 , R_3 y X son como se han definido en la Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) se representan por la estructura:



- 20 donde:

G1 es CH₂ o NH;

G2 es CH o nitrógeno;

- R_1 es un resto arilo, aril-alquilo C₂₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₂₋₁₀; aril-alquenilo C₂₋₁₀, aril-alquinilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquenilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquinilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, donde dichos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$,
 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ o $N(R_{10})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

X_1 es $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;

R_h se selecciona entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-CH_2-C(O)-CH_2-$,
 5 $-CH_2CH_2O-$, CH_2-CH_2- , $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$,
 $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q y R_q' se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno,
 alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} ,
 cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-
 10 alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicliil-alquilo C_{1-10} , donde todos los restos,
 excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q' junto con
 el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros
 opcionalmente sustituido, donde dicho anillo puede contener un heteroátomo
 adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

15 R_2 es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo,
 aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o heterocicliil-
 alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede
 estar opcionalmente sustituido; o

20 R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o
 $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo,
 aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicliil-
 alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede
 estar opcionalmente sustituido;

25 R_2'' es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-
 alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicliil-
 alquilo C_{1-10} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar
 opcionalmente sustituidos; o

donde R_2'' es el resto $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

30 A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10}
 heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo, o aril-alquilo C_{1-10} ;

- A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo, o aril-alquilo C_{1-10} ;
- A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
- R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroaril-alquilo C_{1-10} o un heterociclil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- 5 cada uno de R_4 y R_{14} se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , heteroarilo o un
- 10 heteroaril-alquilo C_{1-4} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
- 15 R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_{10}' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_{11} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 20 n' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 25 q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6;
- t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6; o
- una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales.

- 30 En los documentos WO 01/64679, WO 02/059083, y WO 03/088972 cuyas descripciones se incorporan como referencia en este documento en su totalidad se describen compuestos de Fórmula (I) que tienen una plantilla similar.

Debería apreciarse que la diferencia entre los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), así como (II) y (IIa), (III) y (IIIa) reside en la insaturación del anillo en la posición

C5 y en la posición 6 del anillo que puede ser un carbono o un nitrógeno. Las variables restantes del anillo por lo demás son iguales, por ejemplo Rx, R1, R3, etc. para cada fórmula. A menos que se indique otra cosa, la sustitución aplicable a la Fórmula (I) también es aplicable a la Fórmula (Ia), etc.

5 Para todas las fórmulas de este documento que tienen un sustituyente R₁,
R₁ es adecuadamente un resto arilo, aril-alquilo C₂₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo
C₂₋₁₀; aril-alquenilo C₂₋₁₀, aril-alquinilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquenilo C₂₋₁₀,
heteroaril-alquinilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, donde dichos restos
pueden estar opcionalmente sustituidos.

10 En una realización R₁ es un anillo arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R₁ es un arilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido.

R₁ puede estar sustituido una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_v'NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v'C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, ZC(Z)R₁₁, N(R₁₀')C(Z)R₁₁, N(R₁₀')S(O)₂R₇, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b; o N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b.

Adecuadamente, R_b es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, donde dichos restos excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos.

25 En una realización de la invención, cuando el resto R_1 es fenilo, y el anillo fenilo está sustituido con el resto (R_1'') donde R_1'' se selecciona entre $C(Z)N(R_{10}')C(R_{10}R_{20})vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})vR_b$, o $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})vR_b$. El anillo fenilo también puede estar sustituido además con el sustituyente (R_1')_g, donde g es 0 o un

30 número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 ó 4. En una realización de la invención, g es 0, 1 ó 2. Cuando el resto R_1 está sustituido con R_1'' entonces estos sustituyentes están preferiblemente en la posición 3 ó 4 del anillo fenilo.

132

Adecuadamente, el resto R_1' se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, o $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$.

5 En una realización de la invención, R_1 está sustituido con $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, o $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, y R_1' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_{1-4} , tal como metilo o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o halo-alquilo C_{1-4} sustituido, tal como CF_3 . En una realización más, R_1 es un resto arilo, preferiblemente un resto fenilo.

10 En otra realización de la invención R_1 está sustituido con $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$ y R_1' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_{1-4} , tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo.

En una realización, R_1' se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C_{1-4} , o halo-alquilo C_{1-4} sustituido. En otra realización, R_1' se selecciona independientemente en cada caso entre flúor, cloro, metilo o CF_3 . En una realización más R_1 es un resto arilo, preferiblemente un resto fenilo.

En una realización, R_1 es un resto arilo, preferiblemente un resto fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con un halógeno, alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} sustituido. Más preferiblemente, el anillo fenilo está sustituido en la posición 2, 4 ó 6, o di-sustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro o 2-metil-4-fluoro; o tri-sustituido en la posición 2,4,6 tal como 2,4,6-trifluoro.

En otra realización R_1 es un resto arilo, preferiblemente un resto fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con un halógeno, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$ y $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$. En una realización, R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R_{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , tal como metilo; R_b es adecuadamente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo o heteroarilo. Preferiblemente, R_1 es un resto fenilo sustituido con 2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-metil-4-fluoro, 2-metil-4-cloro, 2-metilsulfanilo, 3-metilsulfanilo, 4-metilsulfanilo, 2-fenilo, 3-fenilo, 4-fenilo, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 3-fluoro-4-

fenilo, 2-hidroxi, 3-hidroxi, 4-hidroxi, 2-metilsulfonilo, 3-metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 3-N-ciclopropilamida, 2-metil-3-fluoro-5-N-ciclopropilamida, 2-C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-metil-5-C(O)OH, 2-metil-3-C(O)OH, 2-metil-4-C(O)OH, 2-metil-3-F-5-C(O)OH, 4-F-fenil-1-amida, 2-etil-5-C(O)OH, 2-etil-3-C(O)OH, 2-etil-4-C(O)OH, 2-metil-5-dimetilamida, 2-metil-4-dimetilamida, 5-dimetilamida y 4-dimetilamida.

Un resto R_1 preferido es 4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, N-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida, 4-metil-N-propilbenzamida, 4-metil-N-isopropilbenzamida, 2-metil-4-fluorofenilo o 2-metil-3-fluorofenilo y 2-metil-4-clorofenilo.

Adecuadamente, cuando R_1 es un resto heteroarilo, el anillo no se une al farmacóforo mediante uno de los heteroátomos, tal como nitrógeno para formar un anillo cargado. Por ejemplo, un anillo piridinilo debería unirse a través de un átomo de carbono para producir un resto 2-, 3- o 4-piridilo, que está opcionalmente sustituido.

Si R_1 está sustituido con $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$ o $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; preferiblemente está en la posición 4 ó 5 del anillo. Si el anillo está sustituido además con $R_{1'}$, y R_1 es un resto fenilo, entonces los sustituyentes adicionales están presentes en la posición orto, si un segundo resto $R_{1'}$ también está sustituido en el anillo, entonces preferiblemente, esta segunda sustitución $R_{1'}$ no está en la otra posición orto.

Adecuadamente, R_{2a}' es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₄, $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vN(R_{10}')S(O)_2R_7$ o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y donde los restos arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos

Adecuadamente, cada uno de R_d y R_d' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, o R_d y R_d' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g' , y donde los restos R_d y R_d' que son alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-

Comentario [JFC1]: Se tiene en cuenta la sustitución en N de la amida inversa como en la amida

Comentario [JFC2]: Se considera la adición de urea y/o carbonato

134

alquilo C₁₋₄, y el anillo R₄ y R₁₄ ciclado están opcionalmente sustituidos, de 1 a 4 veces, independientemente con un halógeno; alquilo C₁₋₄ halosustituido; hidroxi; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxi; alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄ halosustituido; S(O)mRf; C(O)Rj; C(O)ORj; C(O)NR₄'R₁₄', NR₄'C(O)-alquilo C₁₋₄; S(O)₂NR₄'R₁₄'-alquilo C₁₋₄; NR₄'R₁₄'S(O)₂-alquilo C₁₋₄; o NR₄'R₁₄'.

Adecuadamente R_g' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, Z se selecciona independientemente en cada caso entre oxígeno o azufre.

10 Adecuadamente, m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2,

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 2,

Adecuadamente, v' es 0 o un número entero que tiene el valor 1 ó 2,

15 Adecuadamente, R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R₁₀' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R₁₁ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

20 Adecuadamente, R₁₂ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₄, y en el que estos restos, excluyendo el
25 hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R₁₃ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo
30 C₁₋₄, heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₄, y en los que cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido y en los que estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4

veces con un halógeno; alquilo C₁₋₄ halosustituido; alquilo C₁₋₄; hidroxí; hidroxí-alquilo C₁₋₄ sustituido; alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄ halosustituido; S(O)_m-alquilo C₁₋₄; -C(O), C(O)-alquilo C₁₋₄; o NR_{21'}R_{31'}.

Adecuadamente, cada uno de R_{21'} y R_{31'} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R_{21'} y R_{31'} junto con el nitrógeno al que están unidos se ciclan para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los restos R_b, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces independientemente en cada caso con un halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxí; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxí; alcoxi C₁₋₁₀, como metoxi o etoxi; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; OR₈, como metoxi, etoxi o fenoxi; SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, tal como metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄"R₁₄"; ciano; nitro; NR₁₅R₂₅; -Z'-(CR₁₀R₂₀)_s-Z'; alquilo C₁₋₁₀; tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, etc.; cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, tal como ciclopropilo, ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, etc.; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₂CF₂H, CH₂CF₃ o CF₃; un arilo opcionalmente sustituido, como fenilo, o un aril-alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido como bencilo o fenetilo; un heterociclilo o alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, y donde estos restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces con un halógeno, hidroxí, alquilo hidroxisustituido, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_malquilo, amino, mono y di-alquilamino C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o CF₃.

Adecuadamente, cuando R_b es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, el resto incluye, aunque sin limitarse a ello, un metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, heptilo, 2-metilpropilo; un alquilo sustituido con halo, como 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo; un alquilo sustituido con ciano, como cianometilo, cianoetilo; un alquilo sustituido con alcoxi, tio o hidroxí, como 2-metoxi-etilo, 2-hidroxí propilo o serinol, o un etiltioetilo.

136

En una realización alternativa, cuando R_b es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el resto es un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, 2,2-dimetilpropilo o 2-hidroxi propilo.

Adecuadamente, cuando R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido o
 5 heteroaril-alquilo, es tal como se define en la sección de definiciones e incluye, aunque sin limitarse a ello, furilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y uracilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indoliznilo, azaindolilo, benzoxazolilo,
 10 bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, purinilo y ftalazinilo.

Adecuadamente, cuando R_b es un heterociclo opcionalmente sustituido o heterocicilil alquilo, es tal como se define en la sección de definiciones,

En una realización de la invención, cuando R_b es un heteroarilo
 15 opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo, heterociclo o heterocicilil alquilo, el resto es un 1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, isoquinolina, 3-tiofeno, indol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridina-4-ilo, indazolilo, benzotiazolilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, 4-morfolino, 2-furanilo, 2-furanilmetilo, 2-tienilo, 2-tienilmetilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4il metilo, tetrahydro-2-furanilo
 20 tetrahydro-2-furanilmetilo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-imidazol-4-iletilo.

En una realización alternativa, cuando R_b es un heteroarilo opcionalmente sustituido, el resto es un 1,3-tiazol-2-ilo o 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, isoquinolinilo, tiofeno, piridinilo, indazolilo, benzotiazolilo, p. ej., 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilo.

En otra realización, el anillo heteroarilo es un anillo tiazolilo, piridilo o tiofeno
 25 opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, cuando R_b es un resto arilalquilo o arilo opcionalmente sustituido, el resto que contiene arilo no está sustituido o está sustituido independientemente en cada caso una o más veces con un halógeno, alquilo, ciano, OR_s , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, alquilo C_{1-10}
 30 sustituido con halo o un arilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R_b es un fenilo o naftileno, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-metil fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 6-metilfenilo, 2-metilfenilo, 3-amino fenilo, 3,4-dimetil fenilo, 4-metil-3-

137

fluorofenilo, 4-trifluorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-tiometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, 2,3-difluoro-bencilo, 3,5-difluoro-bencilo, bifenilo, 4'-fluorobifenilo, 4-sulfonamido-2-metilfenilo o 3-feniloxifenilo, 4-feniloxifenilo, 4-(1-piperidinilsulfonil)-fenilo o 3-(aminocarbonil)fenilo.

En otra realización, R_b es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 4-trifluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-etoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-tiometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, bifenilo, 4'-fluorobifenilo, 4-sulfonamido-2-metilfenilo, 3-feniloxifenilo, bencilo o fenetilo.

Adecuadamente, cuando R_b es un resto cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquil-alquilo, el resto es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo. En otra realización, R_b es un grupo ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

En otra realización, R_b es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, R_b es alquilo C_{1-10} , heteroarilo o arilo, todos opcionalmente sustituidos.

El resto $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$ forma un anillo cíclico, tal como un anillo dioxalano.

Adecuadamente, Z' se selecciona independientemente en cada caso entre oxígeno o azufre;

Adecuadamente, s se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1, 2 ó 3.

Para cada una de las variables de números enteros, cuando corresponda, p. ej., n , n' , m , q' , s , t , o v' , etc. se seleccionan independientemente en cada caso.

Adecuadamente, R_5 se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} o $NR_4'R_{14}'$, excluyendo los restos SR_5 que son $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ que son SO_2H y $S(O)R_5$ que son SOH .

Adecuadamente, R_f es un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un alquilo C_{1-10} heterocíclico, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R_j es alquilo C_{1-10} , arilo, arilo alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico.

Adecuadamente, R_8 se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalquenoil C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} , y en los que estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en cada caso de 1 a 4 veces con hidrógeno; alquilo C_{1-4} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-5} ; cicloalquil C_{3-5} -alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} halosustituido; hidroxil; alquilo C_{1-4} hidroxisustituido; alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} halosustituido; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ; $-C(O)$, $C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; $NR_2R_3R_4$; o un arilo o aril-alquilo C_{1-4} , y en los que estos restos que contienen arilo pueden estar además sustituidos una o dos veces independientemente en cada caso con un halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-4} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, cada uno de R_{15} y R_{25} se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, o aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos; o R_{15} y R_{25} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g ; y en los que estos restos están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} hidroxisustituido; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)$ alquilo C_{1-10} ; $NR_4C(O)$ arilo; NR_4R_{14} ; ciano; nitro; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo o hetero-alquilo C_{1-4} , heterociclo y heterociclo-alquilo C_{1-4} y en los que estos restos que contienen arilo, heterociclo y heteroarilo pueden también estar sustituidos una o dos veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil, alquilo C_{1-4}

sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_m alquilo, amino, alquilamino C₁₋₄ mono y disustituido, alquilo C₁₋₄ o CF₃.

Adecuadamente, R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo-C₁₋₄, heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₁₄, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 4 a 7 miembros, en donde el anillo opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y en los que los restos alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo y heteroaril-alquilo C₁₋₄ y el anillo ciclado de R₄ y R₁₄ están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso, con hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; SR₅; S(O)R₅; S(O)₂R₅; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_dR_d'; NR₄'C(O) alquilo C₁₋₁₀; NR₄'C(O)arilo; NR₄'R₁₄'; ciano; nitro; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ sustituido una o más veces con un arilo opcionalmente sustituido; un arilo sin sustituir o sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄; un heteroarilo no sustituido o sustituido, o heteroaril-alquilo C₁₋₄; un heterociclo no sustituido o sustituido, o heterociclo-alquilo C₁₋₄, y en los que estos restos que contienen arilo, heterociclo y heteroarilo están sustituidos una o dos veces independientemente en cada caso con un halógeno; alquilo C₁₋₄, hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₄; S(O)_m-alquilo; amino, alquilamino C₁₋₄ mono o disustituido o CF₃.

Adecuadamente, cuando R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, dichos anillos incluyen, pero sin limitación pirrolidina, piperidina, piperazina, diazepina, azepina, morfolina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

Adecuadamente, cada uno de R₄' y R₁₄' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o R₄' y R₁₄' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g'. Adecuadamente, cuando R₄' y R₁₄' se

139

140

ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, dichos anillos incluyen, pero sin limitación pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

Adecuadamente, cada uno de R_4'' y R_{14}'' se selecciona independientemente entre hidrógeno o C_{1-10} alquilo, o R_4'' y R_{14}'' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR₉. Adecuadamente, cuando R_4'' y R_{14}'' se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, dichos anillos incluyen, pero sin limitación pirrolidina, piperidina, piperazina, diazepina, azepina, morfolina y tiomorfolina (incluyendo oxidación del azufre).

Adecuadamente, R_6 se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo o un heteroaril-alquilo C_{1-10} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente, una o más veces, adecuadamente de 1 a 2 veces, con un halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; S(O)_m-alquilo; C(O); NR₄'R₁₄'; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un arilo o arilalquilo sin sustituir o un arilo o arilalquilo sustituido una o dos veces con un halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo sustituido, alcoxi C_{1-10} , S(O)_malquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF₃.

Adecuadamente, R_9 es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. Los restos alquilo, arilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos 1 ó 2 veces, independientemente con un halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; S(O)_m-alquilo; -C(O); NR₄'R₁₄'; alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un arilo o aril-alquilo C_{1-4} , y en los que estos restos que contienen arilo pueden además estar sustituidos una o dos veces independientemente con un halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-10} , S(O)_m alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituido, alquilo C_{1-4} o CF₃.

141

Adecuadamente, R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo, o heterocicliil-alquilo C_{1-10} , donde dichos restos pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-10} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_{16}R_{26}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

En una realización, los restos R_3 están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-6} , cicloalquenil C_{5-6} -alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$ o $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$.

En una realización los restos R_3 están opcionalmente sustituidos independientemente, una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ o alquilo C_{1-10} halosustituido. Además de esta realización, R_3 es un resto fenilo, opcionalmente sustituido independientemente, una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C_{1-10} , hidroxil, alcoxi C_{1-10} , ciano, nitro, amino, o alquilo C_{1-10} halosustituido. En otra realización, los sustituyentes R_3 se seleccionan independientemente entre halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo o alquilo C_{1-10} , tal como metilo.

p42

En una realización, los restos R_3 son alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto R_3 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En otra
5 realización, R_3 es un fenilo opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, en una realización, cuando R_3 es un resto arilo, es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. El fenilo está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente en cada caso, adecuadamente de 1 a 4 veces con un halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo. El anillo fenilo puede estar
10 sustituido en la posición 2, 4 ó 6, o di-sustituido en la posición 2,4 o en la posición 2,6, como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,6-difluoro o 2-metil-4-fluoro; o tri-sustituido en la posición 2,4,6-, tal como 2,4,6-trifluoro.

En una realización de la invención, los sustituyentes R_3 opcionales se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro,
15 amino o alquilo halosustituido. En otra realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halógeno o alquilo.

Adecuadamente, R_7 es alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces
20 independientemente, con un halógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ -alquilo; $C(O)$; $NR_4'R_{14}'$; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido; un resto arilo o heteroarilo, y donde estos restos que contienen arilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces con un halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo
25 sustituido, alcoxi C_{1-10} , $S(O)_m$ -alquilo, amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido, alquilo C_{1-4} o CF_3 .

Adecuadamente, cada uno de R_{16} y R_{26} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R_{16} y R_{26} junto con el nitrógeno al que están
30 unidos forman un anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9' .

Adecuadamente, n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10, y se selecciona independientemente en cada caso.

Adecuadamente, X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{11})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{11})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2'')$ o $N(R_{10'})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$.

Adecuadamente, n' se selecciona independientemente en cada caso entre 0
5 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

Adecuadamente, R_h se selecciona entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido,

- CH_2CH_2-O- CH_2-CH_2- , $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$,
- $CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$
10 $O-C(O)CH_2-$.

Adecuadamente, R_q y R_q' se seleccionan independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} ,
15 donde todos los restos están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, donde dicho anillo puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre.

Adecuadamente, X_1 es $N(R_{10'})$, O, $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$. En una realización de
20 la invención, X_1 es $N(R_{10'})$ o O.

Adecuadamente, R_2 se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
25 sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilil-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido; o R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$.

Adecuadamente, q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6,

Adecuadamente q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

30 Los restos R_2 , excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-10} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} ,

- cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, -C(O), ciano, nitro, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_{e'}-alquil C₁₋₄ NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z) NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(=N(R₁₀'))NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z) NR_eR_{e'} o
 10 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇.

- Adecuadamente, R_e y R_{e'} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde los restos pueden estar opcionalmente sustituidos; o
 15 R_e y R_{e'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y en los que cada uno de estos restos, incluyendo el anillo ciclado y excluyendo el hidrógeno, puede estar sustituido de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso, con un halógeno;
 20 hidroxil; alquilo C₁₋₁₀ hidroxisustituido; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₄ halosustituido; S(O)_mR_f; C(O)R_j; C(O)OR_j; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_dR_{d'}; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O) alquilo C₁₋₁₀; NR₄'C(O)arilo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; arilo, aril-alquilo C₁₋₄,
 25 heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o hetero-alquilo C₁₋₄, y en los que estos restos que contienen arilo, heterociclo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o dos veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxil, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_m alquilo, amino, alquilamino C₁₋₄ mono y disustituido, alquilo C₁₋₄ o CF₃;
 30 Adecuadamente, R_f se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo

C₁₋₁₀, heterociclo o heterociclo-alquilo C₁₋₁₀ o NR₄R₁₄ y en los que estos restos, excluyendo el hidrógeno, y NR₄R₁₄, pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización de la presente invención X es R₂, OR₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂)(R₂). En otra realización de la presente invención, X es R₂, y R₂ es

5 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃).

Cuando X es R₂ y R₂ es un heterociclo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo, el resto que contiene el heterociclo se selecciona adecuadamente entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzdioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 10 indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre).

En una realización, R₂ es un anillo piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido.

15 En otra realización, cuando R₂ es un anillo alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido donde dicho anillo está sustituido una o más veces independientemente con un heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo heterocíclico, arilo, arilalquilo, alquilo, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e o (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇. El segundo anillo heterocíclico se selecciona 20 adecuadamente entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzdioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepina, morfolino o tiomorfolino opcionalmente sustituido 25 (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre). Adecuadamente, el segundo anillo heterocíclico se selecciona entre morfolino, piperidina o pirrolidinilo.

En una realización, R₂ es 4-amino-1-piperidinilo, 1,1-dimetiletil)oxi]-carbonil}amino)-1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-etil-1-piperazinilo, 4-propil-1-piperazinilo, 4-butil-1-piperazinilo, 4-(metilamino)-1-piperidinilo, 1,1-dimetiletil-4-piperidinil}metilcarbamato, 4-fenil-1-piperazinilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinilo, 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(4-morfolinilo)-1-piperidinilo, 4-(difenilmetil)-1-piperazinilo o 4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo. 30

Adecuadamente, R_2' se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces, independientemente, en cada caso, con alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} sustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, -C(O), ciano, nitro, arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicil-alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ -alquil C_{1-4} - $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, uno de R_2' o R_2'' es hidrógeno o metilo.

En una realización, cuando R_2' es un heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicil-alquilo C_{1-10} , el resto que contiene heterociclilo está sustituido una o más veces independientemente con alquilo C_{1-10} , arilo, heterociclilo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$ o $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$. Más específicamente, metilo, etilo, $NHC(O)O-CCH_3$, $N(CH_3)C(O)O-CCH_3$, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, piperidina, pirrolidina, 1-etilpropilo, 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, morfolino,

En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, R_2' es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclo, heterocicilalquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo. Adecuadamente, cuando R_2' es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, es un anillo ciclohexilo. En una realización, el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido una o más veces con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$.

Adecuadamente, cuando R_2' es un heterociclo opcionalmente sustituido o un heterociclil-alquilo C_{1-10} , el anillo se selecciona entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto azufre), aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzdioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepina, hexahidro-1-H-azepina, morfolino o tiomorfolino (incluyendo las versiones oxidadas del resto azufre). Preferentemente, el anillo es un anillo piperidina, piperazina, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, morfolino, hexahidro-1-H-azepina. En una realización, los anillos están sustituidos una o más veces, adecuadamente de 1 a 4 veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

En una realización, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ es 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]etilamina, 2-(1-piperidinil)etilamina, 2-(1-metil-2-pirrolidinil)etilamina, 1-[(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amina, 3-[(1-pirrolidinil)propil]amina, 3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)propil]amina, (1-metil-4-piperidinil)amina, 3-[(4-morfolinil)propil]amina, 3-[(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-amina, 2-[(4-morfolinil)etil]amina, 2-[(1-pirrolidinil)etil]-amina o [(1-etil-2-pirrolidinil)metil]amino.

En una realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ y R_2' es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el alquilo está sustituido una o más veces independientemente con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ o $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ alquil $C_{1-4}NR_eR_e'$. En una realización, R_e y R_e' son independientemente un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo. Preferentemente, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ es 3-(dimetilamino)propil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, propilamina, (2,2-dimetilpropil)amina, (2-hidroxipropil)amino, 2-(dimetilamino)etilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, 2-(metilamino)etilamina, [(1-metiletil)amino]etilamina, 3-(dietilamino)propilamina, 3-(dibutilamino)propilamina, 3-[(1-metiletil)amino]propilamina, 3-(1,1-dimetiletil)aminopropilamina, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamina, 4-(dietilamino)-1-metilbutilamina o 3-[[3-(dimetilamino)propil]-(metil)amino]propil(metil)amina.

148

Adecuadamente R_2 se selecciona entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicil-alquilo C_{1-10} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso, con alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-10} sustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicil-alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'C_{1-4}$ alquilo NR_eRe' , $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; o en los que R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6,

Adecuadamente, q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10,

Adecuadamente, A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclo, heterocicloalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo o aril-alquilo C_{1-10} .

Adecuadamente, A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclo, heterocicloalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo o aril-alquilo C_{1-10} .

Adecuadamente, A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

Los restos alquilo C_{1-10} de A_1 , A_2 y A_3 pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente en cada caso, preferentemente 1 y 4 veces, con un halógeno, como cloro, flúor, bromo o yodo; halo-alquilo C_{1-10} sustituido, tal como CF_3 o CHF_2CF_3 ; alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo

14/9

C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇,
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN,
 (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄,
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)NR₄R₁₄ o (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇.

En otra realización de la presente invención, X es R₂, y R₂ es
 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃). En otra
 realización, q' es 0,

10 En otra realización, cuando R₂ es el resto
 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), q' es 0, X₁ es nitrógeno, q es 0 ó 1, A₁
 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo, y A₂ es un arilo
 opcionalmente sustituido. Más específicamente, R₂ es 2-fenil-2-(1-
 pirrolidinil)etil]amino o 1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino. En otra realización, A₁ es un
 15 arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo, y A₂ es un arilo opcionalmente sustituido
 o arilalquilo.

En una realización de la invención, uno o más de los restos A₁, A₂ y A₃
 están sustituidos con (CR₁₀R₂₀)_nOR₆. En otra realización de la invención, el
 sustituyente R₆ de (CR₁₀R₂₀)_nOR₆ es hidrógeno.

20 En otra realización de la presente invención, X es R₂ y R₂ es C(A₁)(A₂)(A₃),
 tal como CH(CH₂OH)₂ o C(CH₃)(CH₂OH)₂; o X₁(CR₁₀R₂₀)_qCH(CH₂OH)₂ o
 X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(CH₃)(CH₂OH)₂; y además donde X₁ es oxígeno o nitrógeno.

En otra realización X es S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂)(R_{2'}). En
 otra realización más, X es (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂)(R_{2'}).

25 Adecuadamente, cuando X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, y R₄ y R₁₄ son alquilo
 C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo o
 heteroaril-alquilo C₁₋₄, el resto alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido una o más veces,
 independientemente en cada caso con NR₄R₁₄'; halógeno, hidroxilo, alcoxi,
 C(O)NR₄R₁₄'; o NR₄C(O)alquilo C₁₋₁₀. Preferiblemente, el alquilo C₁₋₄ está
 30 sustituido con NR₄R₁₄'.

En una realización, por lo menos uno de R_4 y R_{14} puede ser hidrógeno cuando R_4 y R_{14} no están ciclados. En otra realización, ni R_4 ni R_{14} es hidrógeno.

En una realización, cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, uno de R_4 y R_{14} es hidrógeno, y el otro es un heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

- 5 Adecuadamente, el heteroarilalquilo opcionalmente sustituido es un imidazolilalquilo, tal como un grupo 1*H*-imidazol-2-il-metilo.

- En una realización cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ y uno de R_4 y R_{14} es un resto heteroaril-alquilo C_{1-4} , entonces el anillo heteroarilo se selecciona entre tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 10 piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, y benzotiazolilo. Adecuadamente, el resto heteroaril-alquilo C_{1-4} se selecciona entre pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo y benzotiazolilo.

- En otra realización cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ y uno de R_4 y R_{14} es un resto 15 alquilo C_{1-4} heterocíclico, entonces el anillo heterocíclico se selecciona entre tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino. Adecuadamente, el resto alquilo C_{1-4} heterocíclico se selecciona entre pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino.

- 20 En otra realización, cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, y R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno, se ciclan para formar un anillo opcionalmente sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, dichos anillos incluyen, aunque sin limitarse a ello, pirrolidina, piperidina, piperazina, diazepina y morfolina. En una realización, cuando X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, los sustituyentes R_4 y R_{14} se ciclan para formar un anillo 25 heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo está opcionalmente sustituido tal como se define en este documento. Cuando los sustituyentes R_4 y R_{14} se ciclan para formar un anillo de 4 a 7 miembros, los sustituyentes opcionales se seleccionan adecuadamente entre un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$, $NR_4'R_{14}'$, o un alquilo C_{1-10} sustituido una 30 o más veces con un arilo opcionalmente sustituido. Dichos sustituyentes más específicamente incluyen fenilo, pirrolidinilo, morfolino, piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, piperidinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-ilo, 5-cloro-2-oxo-2,3-

151

dihidro-1*H*-bencimidazol-1-ilo, difenilmetilo, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino y dimetilamino.

En una realización, el sustituyente X es un anillo 1,4'-bipiperin-1-ilo que puede estar opcionalmente sustituido, tal como en 4-metil-1,4'-bipiperin-1-ilo; 4-piperidinilamino, 4-amino-1-piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino, 4-metil-1-piperazinilo, (4-morfolinil)-1-piperidinilo, (4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinilo, 4-etil-1-piperazinilo, (2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 5-cloro-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-piperidinilo, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinilo, 4-(difenilmetil)-1-piperazinilo, 4-metilhexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo, 4-propil-1-piperazinilo o 4-butil-1-piperazinilo.

En otra realización, cuando X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, y R_2 es un resto alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el resto alquilo está sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, y R_e y $R_{e'}$ son hidrógeno, o un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido. Adecuadamente, el resto X es 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-(metiletil)amino-propilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino o un 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

En otra realización cuando X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, y el resto R_2 es un heteroaril-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el resto heteroarilo es adecuadamente un imidazol opcionalmente sustituido.

En una realización, por lo menos uno de R_4 y R_{14} puede ser hidrógeno cuando R_4 y R_{14} no están ciclados. En otra realización ni R_4 ni R_{14} son hidrógeno.

En una realización R_3 es un 2,6-difluorofenilo, R_1 es un resto fenilo sustituido con y R_1 se selecciona entre $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})vR_b$ o $C(Z)O(CR_{10}R_{20})vR_b$ o $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})vR_b$ y también está sustituido con $R_{1'}$ seleccionado independientemente en cada caso entre hidrógeno, flúor o metilo; g es 1 ó 2. Preferiblemente, R_1 está sustituido con $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})vR_b$ y $R_{1'}$ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, flúor o metilo.

En otra realización, el resto R_b se selecciona entre tiazolilo, alquilo C_{1-10} o un arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto R_b es propilo o 4-fluorofenilo.

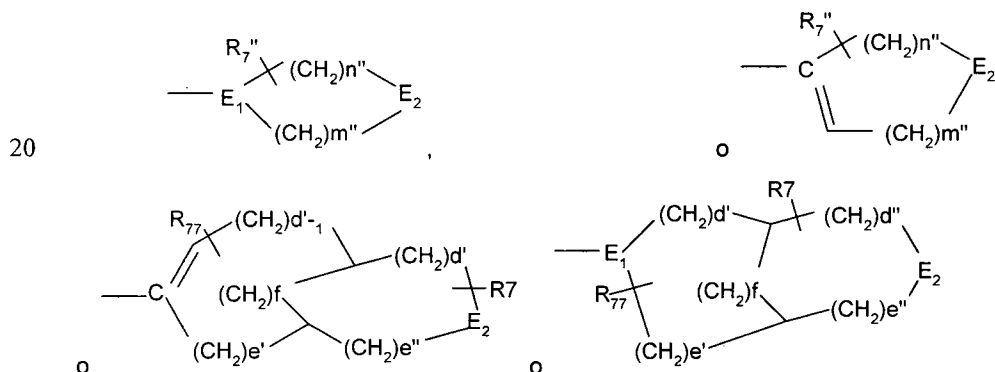
En otra realización, X se selecciona adecuadamente entre (1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino o 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino, 4-

amino-1-piperidinilo, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-metiletil)amino-propilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino o 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

- 5 En una realización, R_3 es un 2,6-difluorofenilo, R_1 es fenilo, $R_{1'}$ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, flúor o metilo; g es 1 ó 2; y el anillo fenilo también está sustituido en la posición 3 ó 4 con $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, el resto R_b es alquilo C_{1-10} o un arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente propilo o 4-fluorofenilo, X es $(CH_2)_nN(R_{2'})_2(R_{2''})$, y n es 0. En otra realización, X es $(CH_2)_nN(R_{2'})_2(R_{2''})$, $R_{2''}$ es hidrógeno, n es 0, y $R_{2'}$ es un alquilo sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$. En una realización más, R_e y $R_{e'}$ se seleccionan independientemente entre un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo, preferiblemente etilo.

- 15 En otra realización de la presente invención, para los compuestos de Fórmula (I) el término X también puede ser el resto B-Non-Ar-cyc como se describe en el documento US 6.809.199 cuya descripción se incorpora como referencia en este documento.

Como se representa por la descripción del documento US 6,809,199, Non-Ar-Cyc se selecciona adecuadamente entre;



donde:

- d es un número entero que tiene el valor 1, 2, 3 ó 4;
 d' es 0 o un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3;
 d'' es 0 o un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3;
 e es 0 o es un número entero que tiene el valor 1, 2, 3 ó 4;
 e' es 0 o un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3;

e'' es 0 o un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3;

f es 0 o es un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3;

$d + e$ es 2, 3, 4, 5 ó 6;

$d' + e'' = d$

5 $e' + e'' = m$

Adecuadamente, cada uno de R_7 , R_{77} y $R_{77''}$ se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo cicloalquil C_{4-6} -alquilo C_{0-6} , un grupo $N(\text{alquil } C_{0-4})(\text{alquil } C_{0-4})$ -alquil C_{1-4} - $N(\text{alquilo } C_{0-4})$, un grupo $-N(\text{alquil } C_{0-4})(\text{alquilo } C_{0-4})$, un grupo alquil C_{1-3} -CO-alquilo C_{0-4} , un grupo alquil C_{0-6} -O-C(O)-alquilo C_{0-4} , un grupo alquil C_{0-6} -C(O)-O-alquilo C_{0-4} , un grupo $N(\text{alquil } C_{0-4})(\text{alquil } C_{0-4})$ -(alquil $C_{0-4})$ C(O)(alquilo $C_{0-4})$, un grupo fenil-alquilo C_{0-4} , un grupo piridil-alquilo C_{0-4} , un grupo pirimidinil-alquilo C_{0-4} , un grupo pirazinil-alquilo C_{0-4} , un grupo tiofenil-alquilo C_{0-4} , un grupo pirazolil-alquilo C_{0-4} , un grupo imidazolil-alquilo C_{0-4} , un grupo triazolil-alquilo C_{0-4} , un grupo azetidil-alquilo C_{0-4} , un grupo pirrolidinil-alquilo C_{0-4} , un grupo isoquinolinil-alquilo C_{0-4} , un grupo indanil-alquilo C_{0-4} , un grupo benzotiazolil-alquilo C_{0-4} , cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente -OH, $-N(\text{alquil } C_{0-4})(\text{alquilo } C_{0-4})$, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -CO-alquilo C_{0-4} , pirrolidinil-alquilo C_{0-4} o halógeno; o R_7 junto con un enlace de un hidrógeno ausente del anillo es =O.

Adecuadamente, B es -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{0-3} -O-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-cicloalquilo C_{3-7} , -alquil C_{0-3} -N(alquil C_{0-3})-C(O)-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -NH-SO₂-alquilo C_{0-3} , -alquilo C_{0-3} , -alquilo C_{0-3} -S-alquilo C_{0-3} , -alquilo C_{0-3} -SO₂-alquilo C_{0-3} , -alquil C_{0-3} -PH-alquilo C_{0-3} , alquil C_{0-3} -C(O)-alquilo C_{0-3} o un enlace directo.

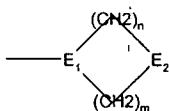
Adecuadamente, E_1 es CH, N o CR_{66} ; o B y E_1 juntos forman un doble enlace, es decir, $-CH=C$.

Adecuadamente, E_2 es CH_2 , CHR_{77} , $C(OH)R_{77}$, NH, NR_{77} , O, S, -S(O)- o -S(O)₂-.

Adecuadamente, R_{66} se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C_{0-4} , -C(O)-O-(alquilo C_{0-4}) o -C(O)-N(alquil C_{0-4})-(alquilo C_{0-4}).

En una realización alternativa de esta invención, No-Ari Cic es:

154

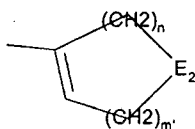


n = de 1 a 4

m = de 0 a 4

n+m = de 2 a 6

E1 0 CH, CR6, N o B-E1 pueden ser igual a un
doble enlace (C=C); o

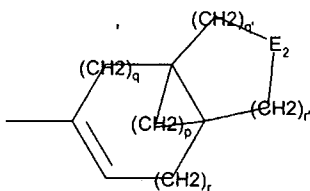


n = de 1 a 4

m' = de 0 a 3

n+m' = de 1 a 5

; o



p = de 0 a 3

q = de 0 a 4

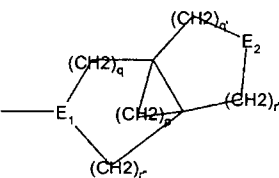
q' = de 0 a 4

r = de 0 a 4

r' = de 0 a 4

q+q'+r+r' = de 2 a 6

; o



p = de 0 a 3

q = de 0 a 4

q' = de 0 a 4

r' = de 0 a 4

r'' = de 0 a 4

q+q'+r'+r'' = de 2 a 7

En otra realización de la presente invención, para el compuesto de Fórmula (I) de este documento, el término X también puede ser el resto X que se describe en el documento WO 2004/073628, publicado en septiembre de 2004, Boehm et al., cuya descripción se incorpora como referencia en este documento.

El término "halo" o "halógenos" se usa en este documento para indicar los halógenos cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "alquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo o t-butilo, hexilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alqueno" se refiere a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen el número indicado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ significa un alqueno lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos "alqueno" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo, 1,1-dimetilbut-2-enilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi", tal como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a radicales cíclicos, tales como un anillo de hidrocarburos no aromático que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos representativos de grupos "cicloalquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "cicloalqueno" se usa en este documento para indicar radicales cíclicos, tales como un anillo de hidrocarburos no aromático que contiene el número indicado de átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 7 carbonos, que tiene al menos un enlace incluyendo, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "alquenilo" se usa en este documento en todos los casos para indicar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que se limite la longitud de la cadena, incluyendo, pero sin limitación etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

5 El término "arilo" se usa en este documento para indicar fenilo, naftilo e indeno.

Las expresiones "anillo heteroarilo", "resto heteroarilo" y "heteroarilo" se usan en este documento para indicar un anillo de hidrocarburos insaturado, de cinco a siete miembros, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y uracilo. Las expresiones "anillo heteroarilo", "resto heteroarilo" y "heteroarilo" también se usan en este documento para hacer referencia a anillos aromáticos condensados que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada uno de los anillos condensados puede contener cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos aromáticos condensados incluyen, pero sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, purinilo y ftalazinilo.

Las expresiones "anillo heterocíclico", "restos heterocíclicos" y el término "heterociclilo" se usan en este documento para indicar un anillo de hidrocarburos, monocíclico, de tres a siete miembros, saturado, insaturado o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, azufre o restos azufre oxidados, tales como S(O)_m, y m es 0 o un número entero que tiene el valor 1 ó 2. Las expresiones "anillos heterocíclicos", "restos heterocíclicos" y el término "heterociclilo" también se refieren a anillos condensados, saturados o parcialmente insaturados, en los que uno de los anillos puede ser aromático o heteroaromático. Cada uno de los anillos condensados puede tener de cuatro a siete átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, las versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo como se han definido anteriormente, tales como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre), azepina, diazepina, aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-oxo-1-pirrolidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo,

157

piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (incluyendo versiones oxidadas del resto azufre).

heterociclil-alquilo "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterociclicalquilo" se usa en este documento para indicar un alquilo C₁₋₄ (como se ha definido anteriormente) unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclilo (como también se ha definido anteriormente) a menos que se indique otra cosa.

El término "sulfínilo" se usa en este documento para indicar el óxido S(O) del azufre correspondiente, el término "tio" se refiere al azufre y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ totalmente oxidado.

El término "aroílo" se usa en este documento para indicar C(O)Ar, en el que Ar es un derivado fenilo, naftilo o arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y dicho grupo incluye, pero sin limitación, bencilo y fenetilo.

El término "alcanoílo" se usa en este documento para indicar C(O)-alquilo C₁₋₁₀ donde el resto alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en este documento, el término "opcionalmente" significa que el/los evento(s) descritos posteriormente pueden producirse o no, e incluye evento(s) que se producen y eventos que no se producen.

Tal como se utiliza en este documento, el término "sustituido" se refiere a una sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en este documento, la expresión "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente lo contrario, significará grupos tales como halógeno, como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxil; alcoxi C₁₋₁₀, como metoxi o etoxi; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_m-alquilo, tal como metiltio, metilsulfínilo o metilsulfonilo; una cetona (-C(O)), o un aldehído (-C(O)R_{6'}), tal como C(O)alquilo C₁₋₁₀ o C(O)arilo, en el que R_{6'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₁₀ (y en el que los restos R_{6'}, excluyendo el hidrógeno, pueden por sí mismos estar opcionalmente sustituidos 1 ó 2 veces, independientemente con un halógeno; hidroxil; alquilo sustituido con hidrógeno; alcoxi C₁₋₄; S(O)_m-alquilo C₁₋₄; amino, alquilamino C₁₋₄ mono y disustituido; alquilo C₁₋₄ o CF₃); C(O)OR_{6'}; NR_{4'}R_{14'}, donde cada uno de R_{4'} y R_{14'} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como amino o alquilo C₁₋₄

158

- mono o di-sustituido o donde R_4, R_{14} pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S; un grupo alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc. o ciclopropilmetilo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_2CF_2H o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, donde estos restos que contienen arilo también pueden estar sustituidos de una a dos veces con un halógeno; hidroxilo; alquilo sustituido con hidrógeno; alcoxi C_{1-4} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ;
- 10 amino, alquilamino C_{1-4} mono y di-sustituido; alquilo C_{1-4} o CF_3 .

- Tal como se utiliza en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para un uso farmacéutico. Las sales y solvatos de los compuestos de la invención que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es
- 15 farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones que no son farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- Como se usa en este documento, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, por ejemplo éster, de un compuesto de la invención, que después de la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención o un metabolito o residuo activo del mismo. Dichos derivados pueden reconocerse por los especialistas en la técnica, sin experimentación indebida. Sin
- 25 embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edition, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como referencia para aumentar las enseñanzas de dichos derivados. En una realización de la presente invención los derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. En otra realización, los
- 30 derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos y ésteres. En otra realización más, los derivados farmacéuticamente aceptables son sales y ésteres, en particular sales.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y

159

orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

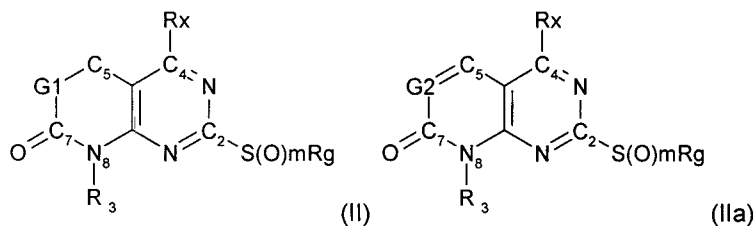
Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseada según sea apropiado. La sal puede precipitar en el seno de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden formarse adecuadamente con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

Los especialistas en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Tal como se utiliza en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o su sal) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente usado es agua. Un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención.

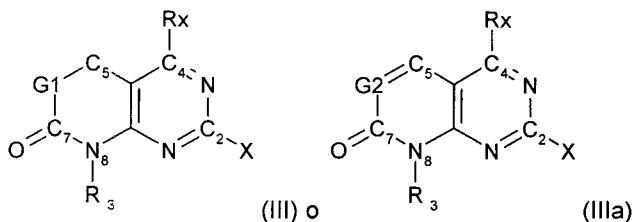
Los compuestos de Fórmula (II) se representan por la estructura:



donde:

- 5 G1 es CH₂ o NH;
G2 es CH o nitrógeno;
Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;
R_g es un alquilo C₁₋₁₀;
m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- 10 R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.
- 15 Los sustituyentes opcionales para el resto R₃ son como se han definido en este documento para los compuestos de Fórmula (I).
En una realización de la invención, Rx es cloro. En otra realización, R_g es metilo. En una realización más, m es 0. En otra realización m es 1, y R₃ es un fenilo opcionalmente sustituido (como se ha definido en la Fórmula (I)).
- 20 En otra realización, m es 0, R_g es metilo, Rx es cloro y y R₃ es un fenilo opcionalmente sustituido (como se ha definido en la Fórmula (I)).

Los compuestos de Fórmula (III) se representan por la estructura:



- 25 donde:

161

G1 es CH₂ o NH:

G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃:

X es R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₁)C(O)R₂',

5 (CH₂)_n'NR₄R₁₄ o (CH₂)_n'N(R₂')R₂' o N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';

X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀:

R_h se selecciona entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-,

-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-,

-CH₂-N(R₁₀')C(O)CH₂-,

-CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

10 R_q y R_q' se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno,

alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋

7, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-

alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, donde todos los restos,

excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q' junto con

15 el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

opcionalmente sustituido, donde dicho anillo puede contener un heteroátomo

adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₂ es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,

arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o

20 heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el

hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R₂ es el resto

(CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o C(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,

arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un

25 heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el

hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R₂" es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,

arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un

heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden

30 estar opcionalmente sustituidos; o

donde R₂" es el resto (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

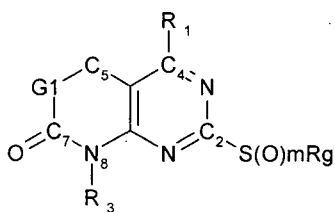
162

- A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, arilo, o aril-alquilo C₁₋₁₀;
- A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, arilo o aril-alquilo C₁₋₁₀;
- 5 A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
- R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- 10 cada uno de R₄ y R₁₄ se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o un heteroaril-alquilo C₁₋₄, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos
- 15 forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;
- R₉' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 20 R₁₀' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- n' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 25 m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6; o
- t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.
- 30
- Adecuadamente, Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃. En una realización de la invención, Rx es cloro.

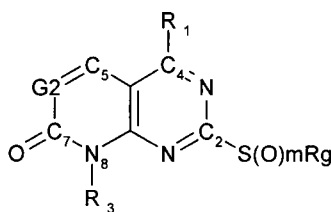
103

Los restos del término X y sus grupos sustituyentes, etc. son como se han definido en este documento para los compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (IV) se representan por la estructura:



(IV) o



(IVa)

donde:

G1 es CH₂ o NH;

G2 es CH o nitrógeno;

R₁ es R₁ y es un resto arilo, aril-alquilo C₂₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₂₋₁₀;

10 aril-alqueno C₂₋₁₀, aril-alquino C₂₋₁₀, heteroaril-alqueno C₂₋₁₀, heteroaril-alquino C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₁₀, donde dichos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

Rg es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

m es 0 o un número entero que tiene el valor 1 ó 2;

15 R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

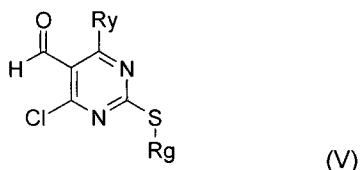
20 Adecuadamente R₁ y R₃ están sustituidos como se ha definido en este documento para los compuestos de Fórmula (I). En una realización, R₁ es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente y opcionalmente arilo sustituido.

En otra realización Rg es metilo. En una realización más, m es 0 ó 2.

25

764

Los compuestos de Fórmula (V) se representan por la fórmula:



donde:

- 5 Ry es cloro, bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y
Rg es un alquilo C₁₋₁₀.

En una realización de la invención, Ry es bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃.

En otra realización de la invención, Rg es metilo.

10

La preparación general de análogos alrededor de la plantilla pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona se muestra en los Esquemas, **Esquemas 1 a 4** indicados a continuación. Aunque en este documento se muestra una fórmula particular con grupos sustituyentes particulares, por ejemplo Rg como metilo, o Rx o LG2 como cloro, la síntesis se aplica a todas las fórmulas y a todos los grupos sustituyentes como se ha descrito en este documento.

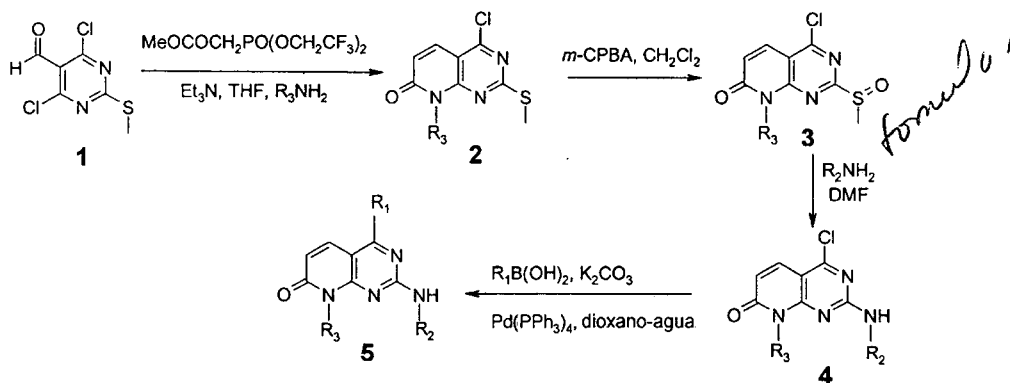
15

La síntesis descrita en este documento, Esquemas 1 a 4, parte con un 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxaldehído sustituido con 4,6-Ry (**1**), tal como se describe en la Fórmula (V). El tratamiento de **1**, **Esquema 1**, con una anilina opcionalmente sustituida en presencia de un agente formador de olefina, tal como bis(2,2,2-trifluoroetil)-(metoxycarbonilmetil)-fosfonato o un agente de acilación, tal como anhídrido del ácido acético produce la pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona, **2**. La oxidación de **2** con un perácido, tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) produce el compuesto **3**. Esto se sigue de sustitución de **3** en la posición C2 con un resto X adecuado como se describe en la Fórmula (I) de este documento. En este esquema, la sustitución de la posición C2 se demuestra con serinol para formar el compuesto **4**. El acoplamiento cruzado de Suzuki mediado por Paladio (0) produce el compuesto **5**. Otras reacciones de acoplamiento cruzado conocidas en la técnica también pueden ser adecuadas para el uso en este documento.

25

765

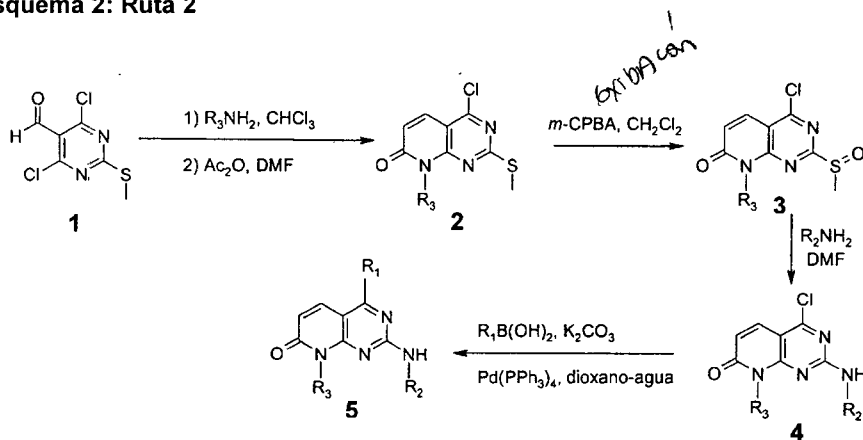
Esquema 1 Ruta 1



5

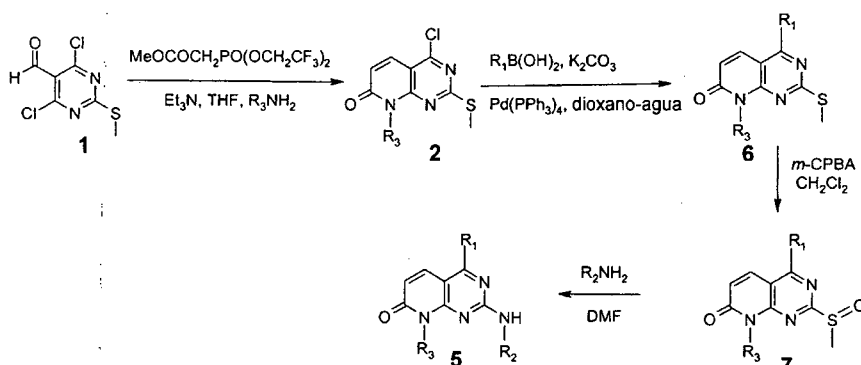
Esquema 2: Ruta 2

10

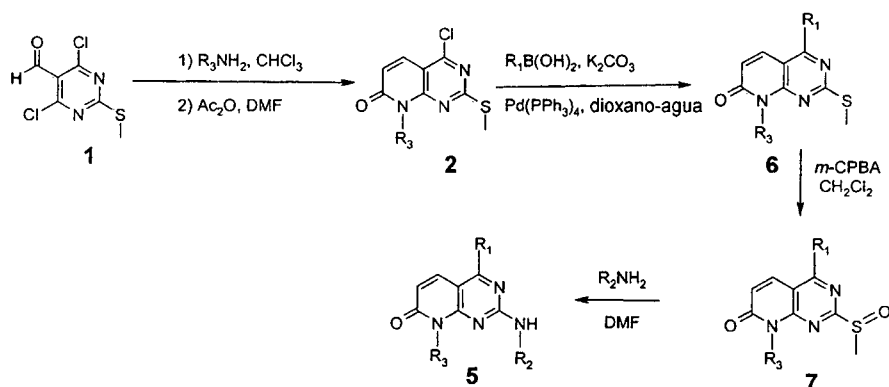


166

Esquema 3: Ruta 3



5 Esquema 4: Ruta 4



Oxidación
sulfona o sulfona
oxido

- En las Rutas 1 y 3; Esquemas 1 y 3, Compuesto 1 a Compuesto 2, aunque
- se usa el reactivo formador de olefina bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)fosfonato, los reactivos de ciclación alternativos incluyen, pero sin limitación bis(2,2,2-trifluoroetil)-(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(isopropoxycarbonilmetil)fosfonato, éster metílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido (diisopropoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido (difeniloxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido (diisopropoxi-fosforil)-acético o éster etílico del ácido (difeniloxi-fosforil)-acético.

Aunque esta reacción que se muestra en el **Esquema 1** y en el **Esquema 3** usa trietilamina como base, las bases alternativas adecuadas pueden incluir, pero sin limitación piridina, diisopropil etil amina o pirrolidona, o combinaciones de las mismas.

5 Además, aunque el esquema de reacción que se muestra en el **Esquema 1** y en el **Esquema 3** utiliza tetrahidrofurano como disolvente, se aprecia que pueden usarse disolventes orgánicos alternativos. Dichos disolventes incluyen, pero sin limitación cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, DMF o n-metilpirrolidina, o combinaciones de los mismos.

10 La temperatura de reacción de esta etapa particular del esquema de reacción puede variar de temperatura ambiente a $>100^{\circ}\text{C}$, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, estas etapas de proceso de la reacción pueden realizarse en condiciones de microondas adecuadas.

15 En las **Rutas 2 y 4**, **Esquemas 2 y 4**, Compuesto 1 a Compuesto 2, aunque se muestra el reactivo anhídrido acético, este reactivo puede reemplazarse por cloruro de acetilo, o cualquier otro reactivo adecuadamente de acilación.

20 Además, aunque el esquema de reacción que se muestra en el **Esquema 2** y en el **Esquema 4** utiliza cloroformo como disolvente, se aprecia que pueden usarse disolventes orgánicos alternativos adecuados. Dichos disolventes incluyen, pero sin limitación tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, DMF, n-metilpirrolidina o dioxano, o combinaciones de los mismos.

25 La temperatura de reacción de esta etapa particular en el esquema de reacción puede variar de temperatura ambiente a $>100^{\circ}\text{C}$, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa de proceso de la reacción puede realizarse en condiciones de microondas adecuadas.

30 En las **Rutas 1 y 2**, **Esquemas 1 y 2**, Compuesto 2 a Compuesto 3, o para las **Rutas 3 y 4**, **Esquemas 3 y 4**, Compuesto 6 a Compuesto 7, aunque se usa el reactivo de oxidación ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA), los reactivos alternativos incluyen pero sin limitación peróxido de hidrógeno, peryodinato sódico, peryodinato potásico, Oxone, OsO₄, *N*-óxido de amina terciaria catalítica, perácidos, tales como perácidos de arilo, es decir perbenzoico y el *m*-CPBA mencionado anteriormente, o alquilperácidos, tales como ácido peracético y ácido pertrifluoroacético, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, peróxido (H₂O₂), y peróxidos inorgánicos, permanganato potásico y de cinc, persulfato potásico. Se aprecia que

los agentes peróxido pueden usarse junto con tungstato sódico, ácido acético o hipoclorito sódico.

Se aprecia que el proceso de oxidación puede producir de hecho el Compuesto 3, o el Compuesto 7, pero también puede dar como resultado la sulfona correspondiente, así como el sulfóxido, o mezclas de los mismos.

Esta etapa de reacción, aunque se demuestra en los esquemas con cloruro de metileno como disolvente, puede usar disolventes orgánicos alternativos distintos de aminas primarias o alcoholes que incluyen, pero sin limitación cloroformo, acetona, DMF, THF, acetonitrilo, dioxano o DMSO, o combinaciones de los mismos.

Esta etapa de reacción puede realizarse de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

En las **Rutas 1 y 2; Esquemas 1 y 2**, Compuesto 3 a Compuesto 4, o para las **Rutas 3 y 4, Esquemas 3 y 4**, Compuesto 7 a Compuesto 5, el disolvente de reacción de DMF puede reemplazarse como alternativa por otros disolventes orgánicos anhidros adecuados, que no contienen un nucleófilo, que incluyen pero sin limitación THF, cloruro de metileno, acetona, acetonitrilo, tolueno, cloroformo, n-metil-pirrolidina o dioxano, o combinaciones de los mismos.

Esta etapa de proceso puede realizarse de la temperatura ambiente a >100°C, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa de proceso de la reacción puede realizarse en condiciones de microondas adecuadas.

En las **Rutas 1 y 2, Esquemas 1 y 2**, Compuesto 4 a Compuesto 5, o para las **Rutas 3-4, Esquemas 3-4**, Compuesto 2 a Compuesto 6 donde el Compuesto 2 ó 4 se acoplan con ácidos arilbóricos, ácidos heteroarilbórico o los ésteres de ácido bórico correspondientes en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales. Estas condiciones de reacción utilizan un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), que se ha mostrado para proporcionar la buena producción del compuesto 5 ó 6. Las condiciones de reacción pueden ser de la temperatura ambiente a aproximadamente 250°C, calentando en un baño de aceite, o con irradiación de microondas. Si se desea, estas reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden realizarse en condiciones de microondas.

Los intermedios ácido o éster de arilo o heteroarilo pueden sintetizarse por acoplamiento catalizado con paladio de un haluro de arilo y 4,4,4',4',5,5,5'-

octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o transmetalación de un haluro de arilo con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio seguido de un trialquilborato (por ejemplo, trietilborato) en un disolvente adecuado tal como THF.

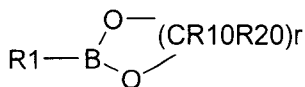
Como alternativa, la reacción de acoplamiento de **2** ó **4** puede realizarse utilizando aril o heteroaril organocinc, organocobre, organoestaño u otros reactivos organometálicos conocidos para producir productos de acoplamiento cruzado tales como **5** ó **6** [Véase por ejemplo: Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavia* **1989**, 62-68, cuya descripción se incorpora como referencia en este documento].

Usando los procedimientos de reacción descritos en el documento WO 02/059083 mencionado anteriormente, se ha descubierto que los compuestos de Fórmula (III) como se ha descrito en este documento, no se pudieron sintetizar siguiendo esos procedimientos. La presente invención proporciona un método alternativo para sintetizar compuestos de Fórmula (I) que tienen sustituyentes R₁ diferentes en la posición C4 del farmacóforo pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona. Estos sustituyentes pueden introducirse en esta posición después de sustituir el farmacóforo pirido[2,3-*d*]pirimida-7-ona con grupos funcionales en las posiciones C₂ y N₈. Esta sustitución particular no estaba disponible previamente usando las condiciones de reacción que se indican en el documento WO 02/059083.

Aunque es posible producir compuestos individuales usando los procesos ilustrados en este documento, un beneficio de estas rutas de reacción es la capacidad de optimizar las realizaciones y fabricar series de química combinatoria, con diversos sustituyentes R₁, R₂, y R₃.

Otro aspecto de la invención es un proceso para fabricar compuestos de Fórmula (I) como se ha definido en este documento, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III), como se ha definido en este documento con un agente de acoplamiento seleccionado entre un ácido arilbórico, o un ácido heteroarilbórico o sus ésteres de ácido bórico correspondientes, con un catalizador de paladio adecuado para producir un compuesto de Fórmula (I). Este proceso de acoplamiento se realiza en condiciones de Suzuki convencionales.

Adecuadamente los ácidos arilbóricos, ácidos heteroarilbóricos, o sus ésteres de ácido bórico correspondientes son ácido R₁-bórico o un éster de ácido R₁-bórico; por ejemplo R₁B(OH)₂, R₁B(O-alquilo C₁₋₄)₂, o



donde R_1 , R_{10} y R_{20} son como se han definido para los compuestos de Fórmula (I) en este documento; y r es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

Las condiciones de acoplamiento incluyen el uso de disolventes apropiados. Estos disolventes incluyen, pero sin limitación dioxano, THF, DMF, DMSO, NMP, acetona, agua, o una combinación o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es THF/H₂O o dioxano/H₂O.

Las condiciones de acoplamiento también incluyen la presencia de una cantidad catalítica de catalizadores y estos catalizadores incluyen, pero sin limitación tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂ o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio (II).

La reacción de acoplamiento puede requerir o no la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc o una combinación o mezcla de los mismos. Preferiblemente, la base es K₂CO₃ y KOAc.

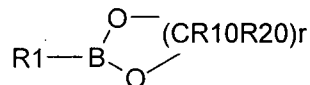
La reacción de acoplamiento puede requerir o no calentamiento. El calentamiento puede realizarse con un baño de aceite regular o irradiaciones de microondas y la temperatura puede variar de temperatura ambiente a >100°C, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción de acoplamiento puede requerir o no un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede variar de una atmósfera a 100 atmósferas.

Los intermedios de ácido o éster aril o heteroarilbórico que contienen el resto R_1 , usado en las reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden o no estar disponibles en el mercado y pueden prepararse utilizando los métodos apropiados de la bibliografía conocida con las enseñanzas apropiadas. Los ejemplos de estos métodos incluyen, pero sin limitación el acoplamiento catalizado con paladio de un haluro de arilo y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o la transmetalación de un haluro de arilo con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio seguido de un trialkilborato (por ejemplo, trietilborato) en un disolvente adecuado. Estos disolventes incluyen, pero sin limitación CH₂Cl₂, cloroformo, CH₃CN, benceno, THF, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter, DMSO, DMF, tolueno, *n*-metil-pirrolidina, dioxano. La temperatura de reacción puede variar de -78°C a >100°C, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa de proceso de la reacción puede realizarse o no en condiciones de irradiación de microondas adecuadas. Esta reacción puede

171

requerir o no un recipiente cerrado herméticamente y la presión interna puede variar de una atmósfera a 100 atmósferas.

Una realización de la invención son los ácidos y esteres arilbóricos que se denominan genéricamente como $R_1B(OH)_2$, $R_1B(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, o



donde:

R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

r es un número entero que tiene un valor de 2 a 6;

R_1 es un fenilo opcionalmente sustituido, como se ha definido de acuerdo con la Fórmula (I).

Adecuadamente, el anillo fenilo está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, o $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_8$, $ZC(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')C(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')S(O)_2R_7$, $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$; o $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; y donde R_a es alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vN(R_{10}')S(O)_2R_7$ o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y donde los restos arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos; R_b es resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} , donde dichos restos excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos;

- cada uno de R_d y R_d' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , cicloalquil C_{3-5} -alquilo C_{1-4} , o R_d y R_d' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g' , y donde los restos R_d y R_d' que son alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y el anillo ciclado R_4 y R_{14} están opcionalmente sustituidos;
- R_7 es alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} ; y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- R_8 se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-4} , y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en cada caso;
- R_g' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- v se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 2.
- v' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} ; o R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 4 a 7 miembros, en donde el anillo opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y donde todos estos restos, excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos;
- cada uno de R_4' y R_{14}' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R_4' y R_{14}' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al

que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g;

5 R₅ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ que tienen SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ que son SO₂H y S(O)R₅ que son SOH;

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R₁₀' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₁ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₂ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclo o heterociclo-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; y

20 R₁₃ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclo o un heterociclo-alquilo C₁₋₄, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

25 En una realización, el anillo fenilo está sustituido con C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_v R_b, o N(R₁₀')C(Z)(CR₁₀R₂₀)_v R_b, y opcionalmente otro sustituyente (R₁')_g, y g es 1 ó 2. R_b es adecuadamente como se ha definido en la Fórmula (I) en este documento. Adecuadamente, R₁' se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo -C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_v OR₁₃. Preferiblemente R₁' se selecciona

30

179

independientemente en cada caso entre alquilo C₁₋₄, tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o halo-alquilo -C₁₋₄ sustituido, tal como CF₃.

En una realización, el C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_v R_b está sustituido en el anillo fenilo en la posición 4 o en la posición 5, preferiblemente en la posición 5. Si está presente un resto R_{1'}, preferiblemente está en la posición 2, y R_{1'} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁₋₄, tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo. Preferiblemente el resto arilo es 4-metil-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, *N*-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida o 4-metil-*N*-propilbenzamida.

En otra realización el anillo fenilo está sustituido una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces con R_{1''} y R_{1'} se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo -C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃. Preferiblemente, el anillo fenilo está di-sustituido en la posición 2,4. En otra realización R_{1'} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁₋₄, tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, tal como CF₃. Preferiblemente, el resto arilo es fenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo o 2-metil-3-fluorofenilo.

Otro aspecto de la invención es otro proceso para fabricar compuestos de Fórmula (I) como se ha definido en este documento, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III), como se ha definido en este documento utilizando aril o heteroariloganocinc, organocobre, organoestaño, u otros reactivos organometálicos conocidos en la técnica para producir un producto de acoplamiento cruzado del resto R₁ deseado de la posición C4 de la plantilla produciendo un compuesto de Fórmula (I).

Esta reacción de acoplamiento puede realizarse utilizando aril o heteroariloganocinc (por ejemplo, R₁-ZnBr, R₁-ZnCl, R₁-Zn-R₁), organocobre [por ejemplo, (R₁)₂-CuLi], organoestaño (por ejemplo, R₁-Sn(CH₃)₃, R₁-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], u otros reactivos organometálicos para producir el producto de acoplamiento cruzado. Los restos R₁ arilo y heteroarilo son como se han definido para la Fórmula (I) en este documento. Si el aril o heteroariloganocinc deseado (por ejemplo, R₁-ZnBr, R₁-ZnCl, R₁-Zn-R₁), organocobre [por ejemplo, (R₁)₂-CuLi], organoestaño (por ejemplo, R₁-Sn(CH₃)₃, R₁-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃],

u otro reactivo organometálico no está disponible en el mercado, pueden prepararse utilizando métodos adecuados, conocidos en la bibliografía.

Estos tipos de reacciones de acoplamiento requieren el uso de disolventes apropiados. Dichos disolventes incluyen, pero sin limitación dioxano, THF, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter o una combinación o una mezcla de los mismos.

La reacción de acoplamiento puede requerir o no la presencia de una cantidad catalítica de un catalizador. Dichos catalizadores incluyen, pero sin limitación tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2$.

La temperatura de reacción puede variar de -78°C a $>100^\circ\text{C}$, es decir, la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, esta etapa de proceso de la reacción puede realizarse en condiciones de irradiación de microondas adecuadas, si es necesario. Esta reacción puede requerir o no un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede variar de una atmósfera a 100 atmósferas.

Adecuadamente, el resto R_1 es como se ha definido para los compuestos de Fórmula (I) en este documento.

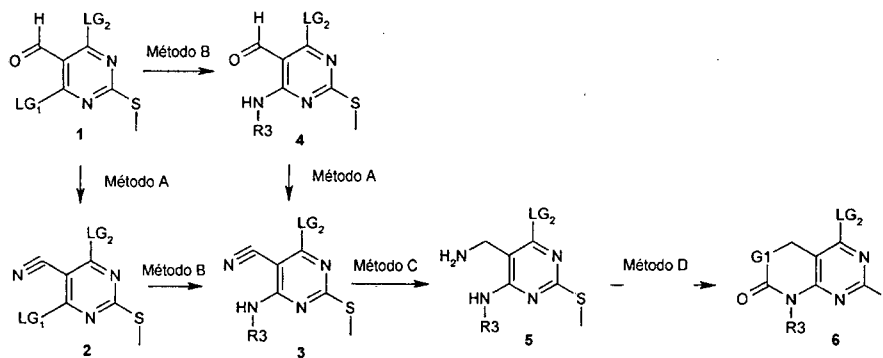
En una realización, el resto R_1 es un anillo arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un resto fenilo. En otra realización, el anillo fenilo está sustituido con $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v \text{R}_b$ o $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, y opcionalmente otro sustituyente $(\text{R}_{11}')_g$, y g es 1 ó 2. R_b es adecuadamente como se ha definido en la Fórmula (I) en este documento. Adecuadamente, R_{11}' se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} sustituido, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$, o $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{OR}_{13}$. Preferiblemente R_{11}' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_{1-4} , tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o halo-alquilo C_{1-4} sustituido, tal como CF_3 .

En una realización, el $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v \text{R}_b$ está sustituido en el anillo fenilo en la posición 4 o en la posición 5, preferiblemente en la posición 5. Si está presente un resto R_{11}' , preferiblemente está en la posición 2, y R_{11}' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_{1-4} , tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo. Preferiblemente el arilo es 4-metil-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, *N*-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida o 4-metil-*N*-propilbenzamida.

En otra realización el anillo fenilo está sustituido una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces con R₁' y R₁' se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃. Preferiblemente, el anillo fenilo está di-sustituido en la posición 2,4. En otra realización R₁' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁₋₄, tal como metilo, o halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, tal como CF₃. Preferiblemente, el resto arilo es un 2-metil-4-fluorofenilo.

Otros métodos para producir compuestos de Fórmula (II), en la que G1 es NH, se muestran a continuación en el Esquema 5.

Esquema 5



El **Método A** se refiere a la conversión de 1 en 2. Los ejemplos de los métodos incluyen, aunque sin limitarse a ello, condensación con NH₂OH seguida de tratamiento con cloruro de tionilo (SOCl₂) [p. ej., Santilli et al., *J. Heterocicl. Chem.* (1971), 445-53] u oxidación del grupo -CHO a -COOH seguida de formación de una amida primaria (-CONH₂) y tratamiento con POCl₃. El Método A adecuado también puede utilizarse para formar la conversión de 4 en 3 – **Esquema 5**.

Los grupos salientes (LG, descritos como Grupo saliente 1 (LG₁) y LG₂) de 1 (o 2), o de cualquier otro sitio, pueden seleccionarse independientemente entre -Cl, -Br, -I, o -OTf y estos grupos pueden instalarse a través de la transformación de

177

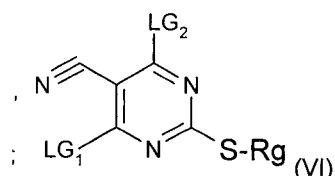
otros grupos funcionales (por ejemplo -OH) siguiendo métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, tratamiento del compuesto -OH con POCl_3).

El **Método B** tiene como fin el desplazamiento del aldehído **1** o el nitrilo **2** con una amina ($\text{R}_3\text{-NH}_2$). Este tipo de desplazamiento puede realizarse usando trietilamina y la amina deseada R_3NH_2 en cloroformo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue muy eficaz para una serie de alquilaminas (rendimiento de 78-95%). Para aril o heteroaril aminas, pueden ser necesarias temperaturas elevadas (reflujo), tiempos de reacción más prolongados (24 horas) y presencia de NaH (o Na) para completar la reacción. El uso de la base podría omitirse cuando se hayan utilizado 3 o más equivalentes de la amina deseada. Otras bases adecuadas incluyen pero sin limitación piridina, diisopropiletilamina o pirrolidina, que también pueden usarse en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo pero sin limitación THF, éter dietílico, DCM, DMF, DMSO, tolueno o dioxano.

El **Método C** tiene como fin la reducción del nitrilo **3** a la amina **5**. **5** se puede considerar una amina primaria (NH_2), una amina secundaria (debido a - $\text{NH}(\text{R}_3)$) o una amina (ya que contiene nitrógeno básico). Este método incluye, aunque sin limitarse a ello, BH_3 en un disolvente orgánico, tal como THF, DCM, tolueno, DMSO, éter dietílico o dioxano. Otros reactivos de reducción adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, NaBH_4 , LAH o DIBAL. El método C puede requerir temperaturas elevadas (p. ej., calentamiento, reflujo o irradiación con microondas). Otro ejemplo del método es la hidrogenación (H_2) en presencia de metales de transición (p. ej., Pd/C, Ni Raney, PdCl_2).

El **Método D** tiene como fin la ciclización de **5** a **6**. Este método requiere la presencia de un reactivo de ciclización (p. ej., CDI, COCl_2 , trifósgeno o fenil cloroformato o metil cloroformato). La presencia de una base adecuada puede ayudar a completar la reacción y los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación trietilamina, diisopropiletilamina o pirrolidina. El disolvente de reacción puede ser DCM, THF, tolueno, DMSO o DMF.

Los compuestos de Fórmula (VI) se representan por la fórmula:



179

donde:

LG2 es cloro, bromo, yodo o $O-S(O)_2CF_3$;

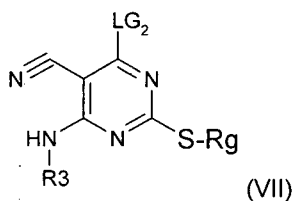
LG1 es cloro, bromo, yodo o $O-S(O)_2CF_3$; y

Rg es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

5

En una realización, LG2 es cloro. En una realización más, LG1 es cloro. En otra realización, Rg es metilo.

Los compuestos de Fórmula (VII) se representan por la fórmula:



10

donde:

LG2 es cloro, bromo, yodo, $O-S(O)_2CF_3$;

Rg es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

R3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

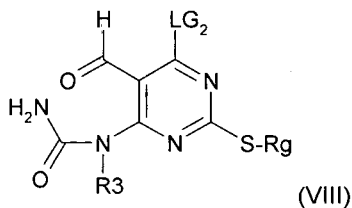
15

Adecuadamente R3 está sustituido como se ha definido en este documento para los compuestos de Fórmula (I).

20

En una realización, Rg es metilo. En otra realización, LG2 es cloro.

Otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (VIII) representados por la fórmula:



25

donde:

179

LG2 es cloro, bromo, yodo, $O-S(O)_2CF_3$;

Rg es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

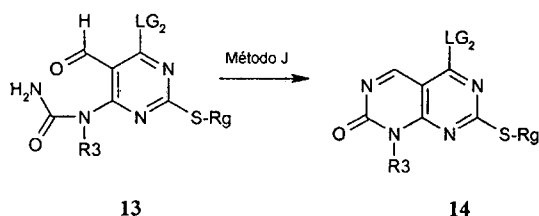
R3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterociclil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente R3 está sustituido como se ha definido en este documento para los compuestos de Fórmula (I).

En una realización de la invención LG2 es cloro. En otra realización, Rg es metilo. En otra realización, LG2 es cloro, Rg es metilo, y R3 es un fenilo opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de la presente invención es el nuevo proceso, mostrado a continuación en el **Esquema 6**, para realizar la transformación de un compuesto de Fórmula (VIII) en un compuesto de Fórmula (II) donde Rx se define ahora como LG2, y $m = 0$.

Esquema 6

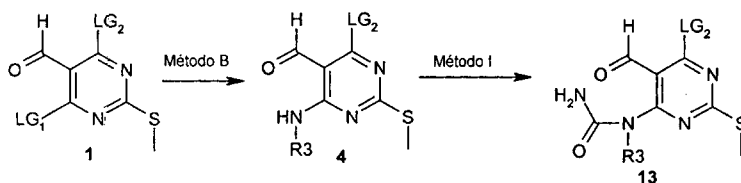


El **Método J** tiene como fin la formación de imina para convertir el compuesto **13** en un compuesto de Fórmula (II) donde m es 0, compuesto **14**. Esto se realiza siguiendo diversas estrategias conocidas en la técnica. Las estrategias incluyen, pero sin limitación el tratamiento con ácido incluyendo TFA, HOAc, HCl, H_2SO_4 o un ácido de Lewis (por ejemplo, $AlCl_3$). Esta conversión puede requerir temperaturas elevadas (p. ej., calor, reflujo del disolvente, irradiación en microondas) en disolventes orgánicos apropiados (p. ej., THF, CH_2Cl_2 , tolueno, DMSO, CH_3CN o dioxano).

Los compuestos de Fórmula (VIII) (compuesto **13**- **Esquema 7**) pueden obtenerse haciendo reaccionar el compuesto **4** usando el **Método I** como se describe a continuación. El compuesto **4** puede obtenerse a partir del compuesto **1** usando el **Método B** como se ha descrito anteriormente.

5

Esquema 7

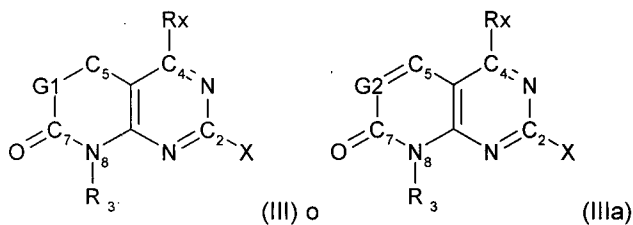


El **Método I** tiene como fin la formación de urea para convertir **4** en **13**. Esto se puede lograr siguiendo estrategias conocidas en la técnica. Las estrategias incluyen, pero sin limitación, reacción con isocianato adecuadamente sustituido, tal como $ClSO_2NCO$ (o Me_3SiNCO) en un disolvente orgánico aprótico, tal como tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, THF, hexano, opcionalmente con una base no nucleofílica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, seguido de reacción con amoníaco o H_2O ; o por reacción con $COCl_2$ (CDI, o trifosgeno) o cloroformiato de metilo u otros cloroformiatos en un disolvente orgánico aprótico, tal como tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, THF, hexano, opcionalmente con una base no nucleofílica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, seguido de tratamiento con NH_3 (o NH_4OH); o por reacción con $ClCO_2Me$ (o $ClCO_2Et$) en un disolvente orgánico aprótico, tal como tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, THF, hexano, opcionalmente con una base no nucleofílica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina seguido de tratamiento con NH_3 (o NH_4OH) o reacción con $NH_2CO_2(t-Bu)$, seguido de reacción con amoníaco. Esta reacción puede requerir o no calentamiento (por ejemplo, temperatura entre t.a. y $250^\circ C$). El calentamiento puede realizarse de cualquier manera y puede incluir el uso de un baño de aceite o irradiación de microondas.

Otro aspecto de la invención es un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula (III):

181

60



donde:

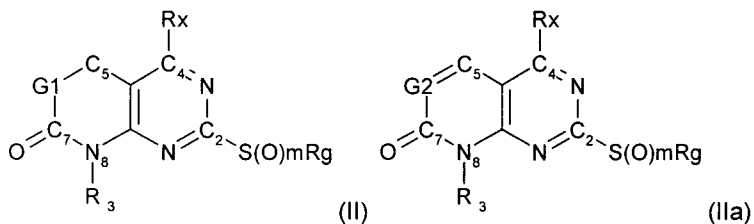
G1 es CH₂ o NH;

5 G2 es CH₂ o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

y donde X y R₃ son como se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (I);

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10

donde:

G1 es CH₂ o NH;

G2 es carbono o nitrógeno;

15 Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

Rg es un alquilo C₁₋₁₀;

m es un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo,

aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un

20 heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

con X-Y donde X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂)(R₂') o N(R₁₀)-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'; y R₂, R₂', m, n', R₁₁, R₁₀, R_h y R_qR_q' son como se han

25 definido de acuerdo con la Fórmula (I o III) en este documento; y

Y es hidrógeno, un metal, un derivado de ácido bórico o un derivado de trialquilestaño, en un disolvente orgánico anhidro que no contiene un nucleófilo para producir un compuesto de Fórmula (III).

5 En la transformación de (II) en (III), cuando Y es hidrógeno entonces X es lo siguiente:

a) $X = OR_2'$, o X es $S(O)_mR_2'$ (y $m = 0$); o

b) X es $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ o $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ y $n' = 0$; o

10 c) $X = R_2$ y $R_2 = (CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, $q' = 0$, y X_1 es $N(R_{10}')$, O, $S(O)_m$ y $m = 0$.

d) cuando X es $N(R_{10}')-R_H-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'$.

En la transformación de (II) en (III), cuando Y es un metal, tal como Li, Mg, o cualquier otro metal o complejo metálico apropiado; entonces X es lo siguiente:

15 a) X es un resto R_2 , y R_2 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterociclil-alquilo C_{1-10} .

En la transformación de (II) en (III), cuando Y es un ácido bórico, $(B(OH)_2)$ o derivados de éster bórico; entonces X es lo siguiente

a) $X = R_2$, y $R_2 =$ arilo, o heteroarilo.

20 Cuando Y es un derivado de trialquilestaño, tal como $(alquil\ C_{1-4})_3Sn$, entonces

a) $X = R_2$, y $R_2 =$ arilo, o heteroarilo.

25 Se aprecia que para los compuestos de Fórmula (II) o (III) cuando G1 es NH, el nitrógeno puede necesitar protegerse en condiciones convencionales, y después desprotegerse después de la transformación, según se desee.

Los disolventes orgánicos anhidros incluyen, pero sin limitación CH_2Cl_2 , cloroformo, CH_3CN , benceno, THF, hexano, éter etílico, *terc*-butil metil éter, DMSO, DMF y tolueno.

30 Esta reacción puede requerir o no calentamiento (por ejemplo, temperatura entre t.a. y $300^\circ C$) y el calentamiento puede realizarse, pero sin limitación, con un baño de aceite regular o irradiaciones de microondas;

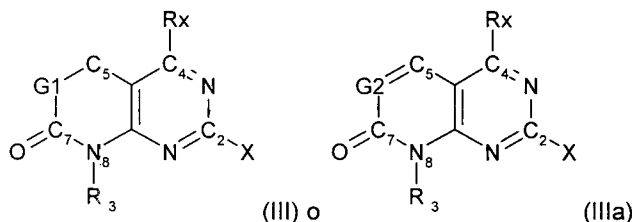
Esta reacción puede requerir o no la presencia de bases, y las bases incluyen, pero sin limitación, trietilamina, diisopropil etil amina, NaH, *n*-Buli, *terc*-BuLi,

tert-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ y piridina. Se aprecia que algunas de estas bases serán incompatibles con los disolventes orgánicos especificados anteriormente.

Esta reacción puede realizarse o no en un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede ser superior a una atmósfera (por ejemplo, entre 1 y 100 atmósferas).

Esta reacción puede requerir o no la presencia de una cantidad catalítica de catalizadores que contengan metales de transición (por ejemplo, Pd, Cu, Ni o W). Estos catalizadores incluyen pero sin limitación Pd/C, Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂.

Otro aspecto de la invención es un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula (III),



donde:

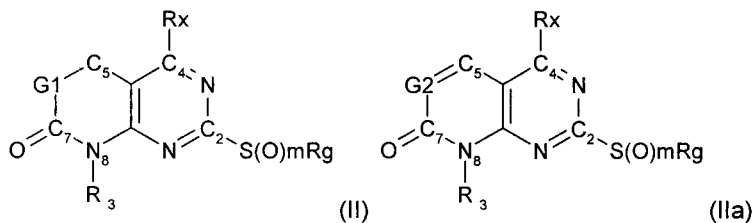
G₁ es CH₂ o NH;

G₂ es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

y donde X y R₃ son como se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (III);

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde:

G₁ es CH₂ o NH;

G₂ es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

R_g es un alquilo C_{1-10} ;

m es un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterociclil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

con $X-Y$ donde X es R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{11})S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{11})C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ o $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ o $N(R_{10}')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'$; y R_2 , R_2' , m , n' , R_{11} , R_{10}' , R_h y R_qR_q' son como se han

definido de acuerdo con la Fórmula (I o III) en este documento; y

e Y es NH_2 , $NH(R_{10})$, OH o SH , en un disolvente orgánico anhidro para producir un compuesto de Fórmula (III), con la condición de que

a) X es R_2 y R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterociclil-alquilo C_{1-10} ; o

b) X es $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, y n' es mayor de 2.

Los disolventes orgánicos anhidros incluyen, pero sin limitación CH_2Cl_2 , cloroformo, CH_3CN , benceno, THF, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter, DMSO, DMF y tolueno, DMF, acetona, tolueno, *n*-metil-pirrolidina, o dioxano, o una combinación o mezcla de los mismos.

Esta reacción puede requerir o no calentamiento (por ejemplo, temperatura entre la temperatura ambiente y $300^\circ C$) y el calentamiento puede realizarse, pero sin limitación, con un baño de aceite regular o irradiaciones de microondas;

Esta reacción puede requerir o no la presencia de bases, y las bases incluyen, pero sin limitación trietilamina, diisopropil etil amina, NaH , *n*-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 y piridina. Se aprecia que algunas de estas bases serán incompatibles los disolventes orgánicos especificados anteriormente.

Esta reacción puede realizarse o no en un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la presión interna puede ser superior a una atmósfera (por ejemplo, entre 1 y 100 atmósferas).

185

Esta reacción puede requerir o no la presencia de una cantidad catalítica de catalizadores que contengan metales de transición (por ejemplo, Pd, Cu, Ni o W). Estos catalizadores incluyen pero sin limitación Pd/C, Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂. Se aprecia que el uso de estos metales en general no es necesario para las transformaciones simples.

Compuestos ejemplificados de Fórmulas (II):

4-Cloro-8-(4-trifluorometil-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 4-Cloro-8-(4-trifluorometil-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; y 4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Compuestos ejemplificados de Fórmula (III):

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; 2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (I) que pueden obtenerse usando los procesos descritos anteriormente en este documento incluyen:

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-(2-metilsulfanil-fenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-(3-metilsulfanil-fenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-fenil-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-(3-clorofenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

2-(Hidroxi-hidroximetil-etilamino)-4-(4-clorofenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 2-(Hidroxi-hidroxiometil-etilamino)-4-(3,4-diflorofenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona
- 2-(Hidroxi-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-clorofenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona
- 5 2-(Hidroxi-hidroxiometil-etilamino)-4-(4-metoxifenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona
- 2-(Hidroxi-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-metoxifenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona
- 2-(Hidroxi-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-metoxifenil)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona
- 10 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-metilsulfanil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(4-metilsulfanil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 15 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-metilsulfanil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 20 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(4-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-bifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 25 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-bifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(2-tolil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-fluoro-4-bifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 30 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(4-clorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-clorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 35 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-4-(3-

- fluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 5 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(2-metiltiofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3-metiltiofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 10 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(4-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-fenil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 15 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(4-metiltiofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(2-metoxifenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 20 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(2-hidroxilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3-hidroxilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(4-hidroxilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 25 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(4-metilsulfonilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(3-metilsulfonilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 30 8-(2,6-Difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-(2-metilsulfonilfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 8-(2,6-Difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
- 35 3-{8-(2,6-difluorofenil)-2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida 3-[2-{3-

188

(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il]-4-metil-*N*-propilbenzamida ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales.

5

Ejemplos sintéticos

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se han construido como limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras en una atmósfera de Ar cuando fue necesario.

Lista de abreviaturas

EDC: Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno
DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina	DMSO: Dimetilsulfóxido
m-CPBA: Ácido 3-clorobencenocarboperoxoico	EtOAc: Acetato de etilo
THF: Tetrahidrofurano	DIPEA o DIEA: <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DCM: Diclorometano	SPE: Extracción de fase sólida
TFA: Anhídrido trifluoroacético	MDAP: Preparación automática dirigida a masas
HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio	HBTU: Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
NIS: <i>N</i> -Yodosuccinimida	HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol hidrato
DMF: <i>N,N</i> -Dimetilformamida	HPLC: Cromatografía líquida a alta presión
IPA: Alcohol isopropílico	M: molar
DSC: Calorimetría de exploración diferencial	mmol: milimoles
L: litros	mol: moles
ml: mililitros	ac.: acuoso

mg: miligramos	equiv.: equivalentes
g: gramos	h: horas
ta: temperatura ambiente	pf: punto de fusión
equiv.: equivalentes	min: minutos
dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	sat: saturado
NMP = 1-metil-2-pirrolidinona	

Condiciones experimentales para LC-MS:

Cromatografía líquida

Sistema: Sistema Shimadzu LC con controlador SCL-10A y detector UV dual

5 Automuestreador: Leap CTC con un inyector Valco de seis puertos

Columna: Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm)

Vol.de iny. (ul): 2,0

Disolvente A: H₂O, 0,02% TFA

Disolvente B: MeCN, 0,018% TFA

10 Gradiente: lineal

Canal A: UV 214 nm

Canal B: ELS

	Etapa	Tiempo (min)	Dura.(min)	Flujo (μL/min)	Disol.A	Disol.B
	0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
15	1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
	2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
	3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
	4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
	5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

20

Espectrómetro de masas: PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150

Polaridad: Positiva

Modo de adquisición: Perfil

25 Procedimientos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AC 400, CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD₃OD (o MeOD) es tetradeuteriometano. Los

desplazamientos químicos se presentan en partes por millón (δ) campo abajo del patrón interno tetrametilsilano (TMS) o el disolvente de RMN. Las abreviaturas de los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap =

5 aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios. Los espectros de masas se recogieron en un instrumento, usando técnicas de ionización por electronebulización (ES). Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Otras abreviaturas son como se describen en la ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

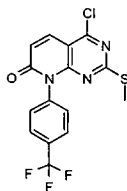
10 Se utilizaron placas de Silica Gel GF de capa fina de Analtech y Silica Gel 60 F-254 de E. Merck para cromatografía en capa fina. Tanto la cromatografía ultrarrápida como la cromatografía por gravedad se realizaron en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). Las hplc preparativas se realizaron usando un Sistema Preparativo Gilson usando una columna de fase inversa Luna 5u C18 (2)

15 100A eluyendo con un gradiente 10-80 de (TFA al 0,1% en acetonitrilo/TFA acuoso al 0,1%) o un gradiente 10-80 de (acetonitrilo/agua). El sistema CombiFlash usado para la purificación en esta memoria descriptiva se adquirió de Isco, Inc. CombiFlash y la purificación se realizó usando una columna pre-cargada de SiO_2 , un detector con longitud de onda de UV a 254 nm y mezclas de disolventes.

20 El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se realizó en un microondas Smith Creator (adquirido de Personal Chemistry, Forboro/MA, actualmente propiedad de Biotage), un Emrys Optimizer (adquirido de Personal Chemistry) o un Explorer (proporcionado por CEM Discover, Matthews/NC).

Ejemplo 1

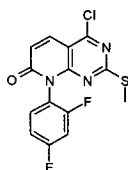
4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona



Una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (1,0 g, 4,5 mmol) y Et₃N (1,26 ml, 9,0 mmol) en THF (25 ml) se mezcló con 4-trifluorometilanilina (0,62 ml, 4,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se añadiera bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)-fosfonato (0,95 ml, 4,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas más, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con H₂O (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Este producto bruto se purificó adicionalmente lavando con una mezcla de THF/Hexano (1:3, 2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 70%): MS (ES) m/z 372 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,18 (s, 3H), 6,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 2:**

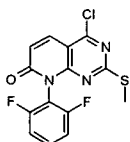
4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona



20

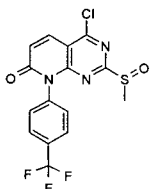
Una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (1,0 g, 4,5 mmol) y Et₃N (1,26 ml, 9,0 mmol) en THF (25 ml) se mezcló con 2,4-difluoroanilina (0,50 ml, 4,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se añadiera bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonil-metil)fosfonato (0,95 ml, 4,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas más, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y después se lavó con H₂O (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Este producto bruto se aplicó a cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano, 1:5) para proporcionar el compuesto del título (0,79 g, 52%): MS (ES) m/z 340 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 6,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H); 7,29 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

192

Ejemplo 3:**4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona**

5

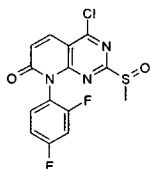
Una solución de 4-Cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (200 mg, 0,63 mmol) en DMF (4,0 ml) y Ac₂O (2,0 ml) se calentó con "Smith Creator" (microondas, 160°C) durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,1:5) después proporcionó el compuesto del título (50%): MS (ES) *m/z* 340 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,24 (s, 3H), 6,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H).

Ejemplo 4:**4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona**

20

Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se mezcló con *m*-CPBA (0,63 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (0,86 g, 82%): MS (ES) *m/z* 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,80 (s, 3H), 7,03 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H).

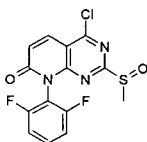
193

Ejemplo 5:4-Cloro-2-metilsulfinil-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona

5

Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,9 mmol) en diclorometano (50 ml) se mezcló con *m*-CPBA (0,69 g, 4,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (1,02 g, 97%): MS (ES) m/z 356 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,84 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 6:4-Cloro-2-metilsulfinil-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona

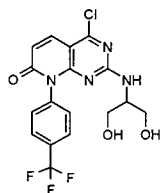
20

Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfanil-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,9 mmol) en diclorometano (50 ml) se mezcló con *m*-CPBA (0,69 g, 4,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (0,91 g, 87%): MS (ES) m/z 356 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,85 (s, 3H), 7,03 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

30

Ejemplo 7:4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

190



5

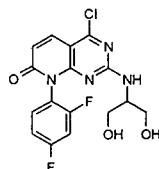
Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfinil-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (0,29 g, 0,75 mmol) en diclorometano (30 ml) se mezcló con una solución de serinol (0,075 g, 0,82 mmol) en DMF (0,75 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc: Hexano, 3:1) después proporcionó el compuesto del título (0,14 g, 45%): MS (ES) m/z 415 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,25 (s, a, 2H), 3,66 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 8:

4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

20



Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfinil-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (0,24 g, 0,67 mmol) en diclorometano (24 ml) se mezcló con una solución de serinol (0,065 g, 0,71 mmol) en DMF (0,65 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (0,12 g, 46%): MS (ES) m/z 383 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,15 (s, a, 2H), 3,75 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,90 (m, 1H).

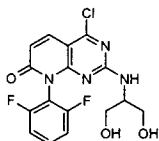
30

Ejemplo 9:

4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

35

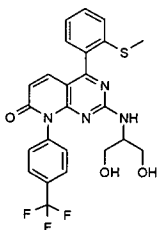
195



- 5 Una solución de 4-Cloro-2-metilsulfenil-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,90 g, 2,53 mmol) en diclorometano (90 ml) se mezcló con una solución de serinol (0,24 g, 2,66 mmol) en DMF (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto
- 10 del título (0,40 g, 42%): MS (ES) m/z 383 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,95 (s, a, 2H), 3,90 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,56 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 10:

- 15 4-(2-Metilsulfenil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



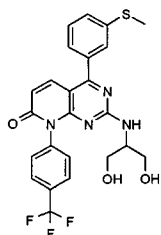
20

- Una solución de 4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,12 mmol) en dioxano/H₂O (3:1, 4,8 ml) se mezcló con ácido 2-metiltiofenilbórico (30,4 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (50,1 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 5 minutos y se añadió a Pd(PPh₃)₄ (2,8 mg, 0,0024 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó con "Smith Creator" (microondas, 150°C) durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (88%):
- 30 MS (ES) m/z 503 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,48 (s, 3H), 2,65 (s, a, 2H), 3,70 (m, a, 5H), 6,20 (m, a, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

196

Ejemplo 11:

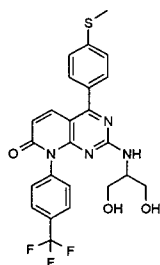
4-(3-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 3-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (76%): MS (ES) m/z 503 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,49 (s, a, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,68 (m, a, 5H), 5,90 (s, a, 1H), 6,47 (s, b, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,65 (m, 1H), 7,82 (m, 2H).

Ejemplo 12:

4-(4-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

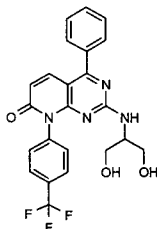


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 4-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (56%): MS (ES) m/z 503 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,40 (s, a, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,69 (m, a, 5H), 5,85 (s, a, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

197

Ejemplo 13:

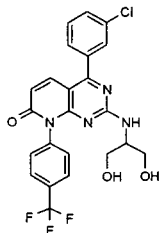
4-fenil-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido fenilbórico en la etapa de acoplamiento (82%): MS (ES) m/z 457 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 1,81 (s, a, 2H), 3,68 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (m, 5H), 7,82 (m, 3H).

Ejemplo 14:

4-(3-clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

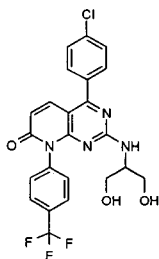


- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 3-clorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (76%): MS (ES) m/z 491 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 1,66 (s, a, 2H), 3,73 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,75 (m, 1H), 7,84 (m, 2H).

198

Ejemplo 15:

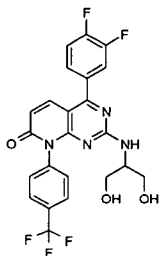
4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 4-clorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (72%): MS (ES) m/z 491 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 1,61 (s, a, 2H), 3,73 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 7,84 (m, 2H).

Ejemplo 16:

4-(3,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

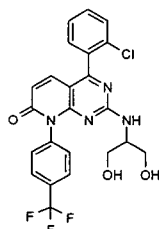


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 3,4-difluorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (65%): MS (ES) m/z 493 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,06 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,76 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

199

Ejemplo 17:

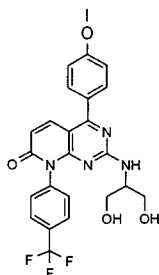
4-(2-Clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido 2-clorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (72%). MS (ES) m/z 491 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,60 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,80 (m, 2H).

Ejemplo 18

4-(4-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



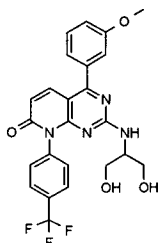
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido [4-(metiloxi)fenil]bórico en la etapa de acoplamiento (66%). MS (ES) m/z 487 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,85 (s, a, 2H), 3,69 (m, a, 5H), 3,92 (s, 3H), 6,10 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,84 (m, 3H).

Ejemplo 19

200

4-(3-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5



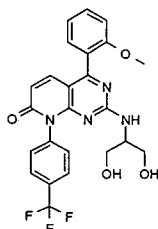
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido [3-(metiloxi)fenil]bórico en la etapa de acoplamiento (65%): MS (ES) m/z 487 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,90 (s, a, 2H), 3,61 (m, a, 5H), 3,88 (s, 3H), 6,05 (m, a, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,80 (m, 3H).

15

Ejemplo 20:

4-(2-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(4-trifluorometil-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

20



25

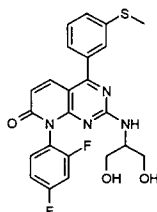
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 con la excepción de que se usó ácido [2-(metiloxi)fenil]bórico en la etapa de acoplamiento (75%): MS (ES) m/z 487 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,20 (s, a, 2H), 3,69 (m, a, 5H), 3,84 (s, 3H), 6,05 (m, a, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,83 (m, 2H).

30

201

Ejemplo 21:

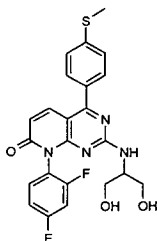
4-(3-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Una solución de 4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano/H₂O (3:1, 4,8 ml) se mezcló con ácido 3-metiltiofenilbórico (33,8 mg, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (54,3 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 5 minutos seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (3,0 mg, 0,0026 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó con un "Smith Creator" (microondas, 150°C) durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (90%): MS (ES) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,40 (s, a, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,90 (m, a, 5H), 6,00 (m, a, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,85 (m, 1H).

Ejemplo 22:

4-(4-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

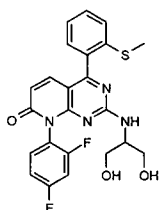


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 4-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (95%): MS (ES) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,35 (s, a, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,76 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

202

Ejemplo 23:

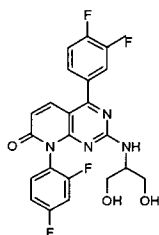
4-(2-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 2-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (72%): MS (ES) m/z 471 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 2,55 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,40 (m, 6H).

Ejemplo 24:

4-(3,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



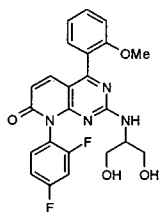
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3,4-difluorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (56%): MS (ES) m/z 461 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,25 (s, a, 2H), 3,77 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,74 (m, 1H).

Ejemplo 25:

4-(2-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

82

203



5

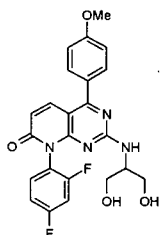
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 2-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (89%): MS (ES) m/z 455 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,85 (s, a, 2H), 3,67 (m, a, 5H), 3,81 (s, 3H), 6,10 (m, a, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).

10

Ejemplo 26:

4-(4-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

15



20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 4-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (70%): MS (ES) m/z 455 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,60 (s, a, 2H), 3,73 (m, a, 5H), 3,91 (s, 3H), 6,15 (m, a, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,83 (m, 1H).

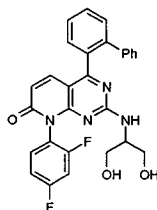
25

Ejemplo 27:

209

4-(2-Bifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5

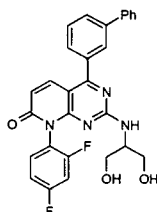


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 2-bifenilbórico en la etapa de acoplamiento (89%): MS (ES) m/z 501 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,06 (s, a, 2H), 3,73 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,18 (s, a, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,58 (m, 4H).

Ejemplo 28:

4-(3-Bifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

15



20

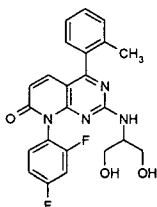
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3-bifenilbórico en la etapa de acoplamiento (92%): MS (ES) m/z 501 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,10 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,60 (m, 8H), 7,82 (m, 3H).

25

Ejemplo 29

4-(2-Tolil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

30



205

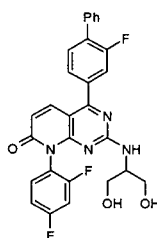
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 2-tolilbórico en la etapa de acoplamiento (66%): MS (ES) m/z 439 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,24 (s, 3H), 2,96 (s, a, 2H), 3,68 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,39 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,40 (m, 6H).

5

Ejemplo 30:

4-(3-Fluoro-4-bifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

10



15

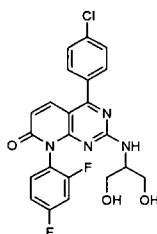
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3-fluoro-4-bifenilbórico en la etapa de acoplamiento (48%): MS (ES) m/z 519 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,15 (s, a, 2H), 3,78 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,52 (m, 8H), 7,86 (m, 1H).

20

Ejemplo 31:

4-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25



30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 4-clorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (70%): MS (ES) m/z 459 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,83 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,72 (m, 1H).

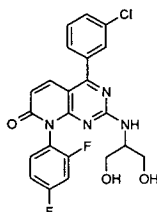
35

206

Ejemplo 32:

4-(3-Clorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5



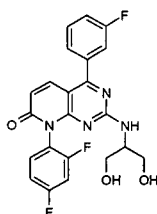
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3-clorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (49%). MS (ES) m/z 459 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,55 (s, a, 2H), 3,74 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,73 (m, 1H).

15

Ejemplo 33:

4-(3-Fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

20

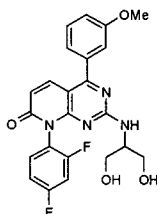


25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3-fluorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (64%): MS (ES) m/z 443 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,05 (s, a, 2H), 3,79 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,49 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,77 (m, 1H).

207

Ejemplo 34:

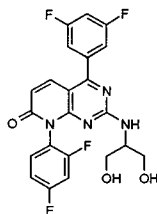
4-(3-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (89%): MS (ES) m/z 455 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,07 (s, a, 2H), 3,83 (m, a, 5H), 3,91 (s, 3H), 6,15 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,10 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).

Ejemplo 35:

4-(3,5-Difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,4-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

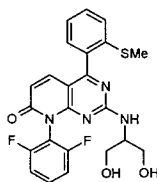


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 con la excepción de que se usó ácido 3,5-difluorofenilbórico en la etapa de acoplamiento (89%): MS (ES) m/z 461 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,05 (s, a, 2H), 3,89 (m, a, 5H), 6,10 (m, a, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,08 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

Ejemplo 36:

4-(2-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

209



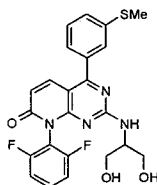
5

Una solución de 4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil-amino)-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano/H₂O (3:1, 4,8 ml) se mezcló con ácido 2-metiltiofenilbórico (33,8 mg, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (54,3 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 5 minutos y se añadió a Pd(PPh₃)₄ (3,0 mg, 0,0026 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó con un "Smith Creator" (microondas, 150°C) durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) después proporcionó el compuesto del título (89%): MS (ES) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,45 (s, 3H), 2,55 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,25 (m, a, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (m, 2H).

Ejemplo 37:

4-(3-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil-amino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25



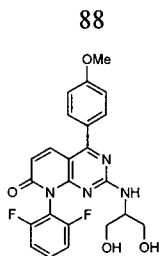
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido 3-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (71%): MS (ES) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,50 (s, a, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,72 (m, a, 5H), 6,25 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,77 (m, 1H).

Ejemplo 38:

4-(4-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil-amino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

35

2009



5

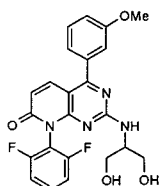
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido 4-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (70%): MS (ES) m/z 455 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,80 (s, a, 2H), 3,77 (m, a, 5H), 3,92 (s, 3H), 6,10 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,86 (m, 1H).

10

Ejemplo 39:

4-(3-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

15



20

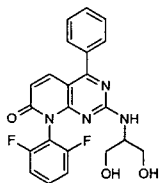
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido 3-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (79%): MS (ES) m/z 455 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,25 (s, a, 2H), 3,75 (m, a, 5H), 3,90 (s, 3H), 6,15 (m, a, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,47 (m, 2H), 7,82 (m, 1H).

25

Ejemplo 40:

4-fenil-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

30



35

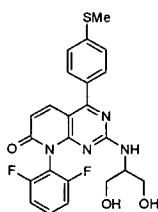
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido fenilbórico en la etapa de acoplamiento (89%): MS (ES) m/z 425 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,16 (s, a, 2H), 3,83 (m, a, 5H), 6,15 (m, a, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,55 (m, 6H), 7,80 (m, 1H).

5

Ejemplo 41:

4-(4-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

10



15

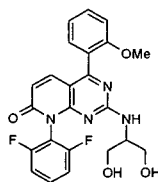
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido 4-metiltiofenilbórico en la etapa de acoplamiento (67%): MS (ES) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,50 (s, 3H), 2,57 (s, a, 2H), 3,72 (m, a, 5H), 6,20 (m, a, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

20

Ejemplo 42:

4-(2-Metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 con la excepción de que se usó ácido 2-metoxifenilbórico en la etapa de acoplamiento (91%): MS (ES) m/z 455 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,70 (s, a, 2H), 3,68 (m, a, 5H), 3,82 (s, 3H), 6,20 (m, a, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,48 (m, 4H).

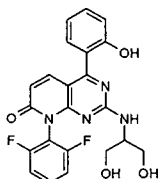
35

Ejemplo 43:

211

4-(2-Hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5

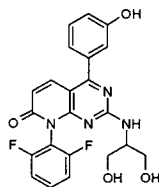


Una solución de 4-Cloro-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano/H₂O (3:1, 4,8 ml) se mezcló con 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (44,0 mg, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (71,9 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 5 minutos y se añadió a Pd(PPh₃)₄ (3,0 mg, 0,0026 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó con un "Smith Creator" (microondas, 150°C) durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,3:1) produjo después el compuesto del título (82%): MS (ES) m/z 441 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 1,65 (s, a, 2H), 3,80 (m, a, 5H), 6,05 (m, a, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,48 (m, 3H), 7,98 (m, 1H).

Ejemplo 44:

4-(3-Hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25



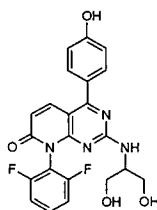
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 con la excepción de que se usó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol en la etapa de acoplamiento (13%): MS (ES) m/z 441 (M + H)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) □ 2,18 (m, a, 5H), 4,92 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,65 (m, 4H), 5,86 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 6,44 (m, 1H).

Ejemplo 45:

212

4-(4-Hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5

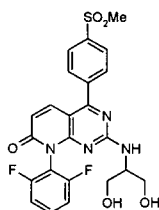


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 con la excepción de que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol en la etapa de acoplamiento (56%): MS (ES) m/z 441 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,18 (m, a, 5H), 4,91 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 6,07 (m, 3H), 6,51 (m, 1H).

Ejemplo 46:

4-(4-Metilsulfonil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

20



Una solución de 4-(4-Metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (50 mg, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se mezcló con *m*CPBA (80,0 mg, 0,33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano,10:1) después proporcionó el compuesto del título (61%): MS (ES) m/z 502 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,06 (s, a, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,77 (m, a, 5H), 6,20 (m, a, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,15 (m, 2H).

Ejemplo 47:

4-(3-Metilsulfonil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

35



5

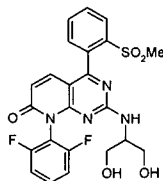
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46 (64%): MS (ES) m/z 503 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,09 (s, a, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,78 (m, a, 5H), 6,35 (m, a, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,30 (s, a, 1H).

10

Ejemplo 48:

4-(2-Metilsulfonil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

15



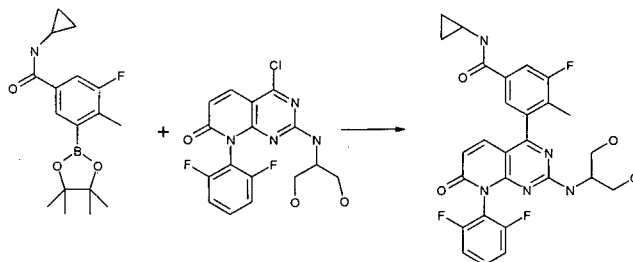
20

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-metilsulfanil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8-(2,6-difluorofenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46 (62%): MS (ES) m/z 503 ($M + H$)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,27 (s, a, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, a, 5H), 6,20 (s, a, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,26 (m, 1H).

25

Ejemplo 49:

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida



Se disuelve ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (1,54 g, 0,01 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (10 ml) y se enfría a aproximadamente 0°C. Se añade en varias porciones NIS (2,25 g, 0,01 mol) durante un periodo de 6 h mientras se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamente 0°C. La mezcla se deja calentar a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas se lavan (Na₂S₂O₅) y se concentran. El material se usa en bruto.

El ácido bruto de antes (~1,5 g) se disuelve en cloruro de tionilo (75 ml) y se calienta a 80°C durante aproximadamente 2 h. Después, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se concentra al vacío y se disuelve en 15 ml de DCM. Se añade Na₂CO₃ (3 g) junto con la ciclopropilamina (0,69 ml, 0,01 moles (en lo sucesivo "mol")). La mezcla se deja en agitación durante una noche y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para producir 0,904 g de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida

Se disuelve *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (0,904 g, 2,83 mmol) en DMF (30 ml). Se añade bis-pinicalato-diborano (1,44 g, 2,83 mmol) seguido de PdCl₂.dppf (55 mg) y acetato potásico (1,38 g, 14,15 mmol). La mezcla se agita durante aproximadamente 18 h, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía ultrarrápida para producir *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (60 mg).

Se disuelven 4-Cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (0,056 g, 0,17 mmol), *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,065 g, 0,17 mmol), K₂CO₃ (0,07 g, 0,51 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (10 mg, 0,05 equiv.) en dioxano/agua (3:1, 10 ml) y se calientan a aproximadamente 100°C durante

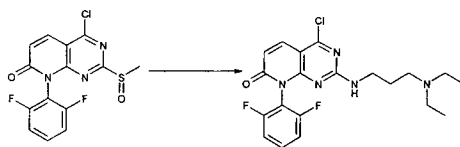
215

aproximadamente 3 h. La mezcla se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (9 mg, polvo amarillo, p.f. 214,2-217,5): LC-MS m/z 540 (M+H)⁺, 1,69 min (tiempo de ret.). La HPLC indica una pureza de 96%.

5

Ejemplo 50:

4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



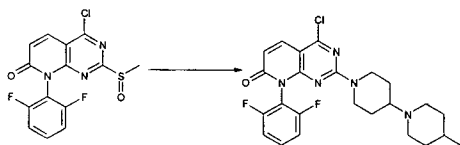
Al compuesto 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metilsulfinil)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (1,59 g, 4,47 mmol) en diclorometano (89,4 ml) se le añadieron *N,N*-dietil-1,3-propanodiamina (0,845 ml, 5,36 mol) y trietilamina (1,26 ul, 8,94 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se formó algún precipitado blanco durante la reacción. La filtración seguido de lavado con acetato de etilo/diclorometano/metanol produjo el compuesto del título (1,028 g, 60%). LC-MS m/z 383 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 51:

4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

20

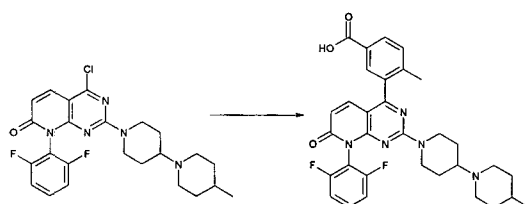


Al compuesto 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (1,39 g, 3,9 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron 4-metil-1,4'-bipiperidina (0,75 g, 5,85 mol) y trietilamina (1,03 ml, 11,7 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente -20°C durante una noche. La filtración se siguió de concentración y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (0,904 g, 51%). LC-MS m/z 474 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 52:

ácido 3-[8-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzoico



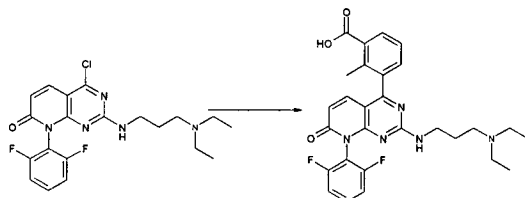
5 A una solución agitada de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (60 g, 0,22 mol, 1 equiv.) en DMF desgasificada (1400 ml, 23,3 vol.) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (81,4 g, 0,32 mol, 1,4 equiv.) seguido de acetato de potasio (112 g, 1,14 mol, 5 equiv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (18,7 g, 0,02 mol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se sometió a
10 una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80°C con la exclusión de luz durante toda la noche. La mezcla se concentró después al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 2M. La mezcla entonces se filtró y las capas se separaron. La fase acuosa se re-extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con salmuera, se secaron y se evaporaron para producir un sólido marrón
15 que se aplicó a un tapón de sílice y después se eluyó con 2:1 de ciclohexano:acetato de etilo. Las fracciones después se combinaron y evaporaron para producir una espuma marrón que se trituró con ciclohexano, se recogió por filtración y después se secó al vacío para producir ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico. $\square$ (CDCl₃) 8,50-8,49 (1H, d), 8,04-8,02
20 (1H, dd), 7,27-7,25 (1H, d), 2,61 (3H, s), 1,36 (12H, s).

Al compuesto 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (47,5 mg, 0,1 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (38,4 mg, 0,15 mol), carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) y
25 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,6 ml, 0,005 mmol). La mezcla se calentó con un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 15 min. La mezcla se concentró y después se mezcló con DMSO (0,75 ml) y agua (0,25 ml). La separación por HPLC produjo el compuesto del título (39 mg, 68%). LC-MS m/z 574 (M+H)⁺.

217

Ejemplo 53:

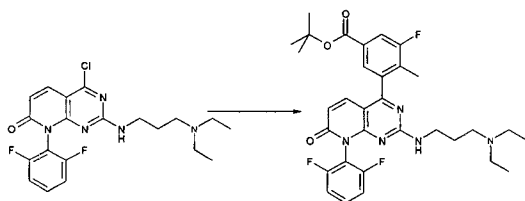
ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metilbenzoico



- 5 Al compuesto 4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (176 mg, 0,418 mmol) en dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadieron ácido 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (173 mg, 0,626 mol), carbonato potásico (289 mg, 2,09 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (24,2 mg, 0,0259 mmol). La mezcla se
- 10 calentó con un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 15 min. La mezcla se filtró. La separación por HPLC con TFA produjo el compuesto del título (238 mg, 99%). LC-MS *m/z* 522 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 54:

- 15 trifluoroacetato de 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo

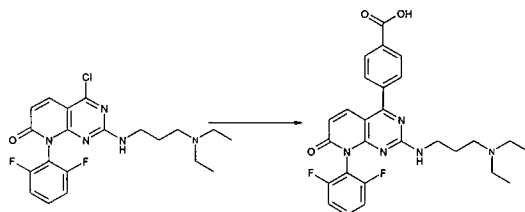


- Al compuesto 4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (600 mg, 1,422 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de 1,1-dimetiletilo (542 mg, 2,132 mol), carbonato potásico (590 mg, 4,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (82 mg, 0,071 mmol). La mezcla se calentó con un microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró. La separación por HPLC con TFA produjo el compuesto del título
- 25 bruto.

218

Ejemplo 55

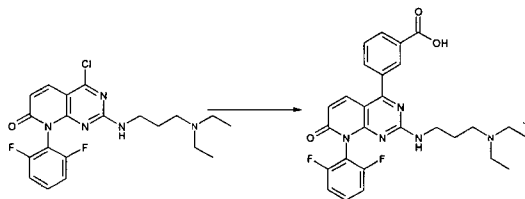
ácido 4-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzoico



- 5 Al compuesto ácido 4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (168,75 mg, 0,40 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se le añadieron ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (148,85 mg, 0,60 mol), carbonato potásico (208 mg, 1,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó con un
- 10 microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla se concentró. Se mezcló con DMSO (0,75 ml) y agua (0,25 ml). La separación por HPLC produjo el compuesto del título (147 mg, 72%). LC-MS *m/z* 508 (*M*+*H*)⁺.

15 **Ejemplo 56:**

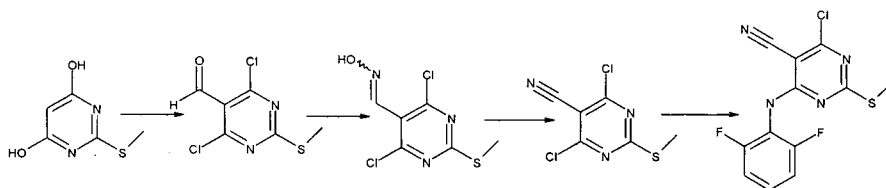
ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzoico



- 20 Al compuesto ácido 4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (210,5 mg, 0,50 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (125 mg, 0,75 mol), carbonato potásico (210 mg, 1,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó con un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 15 min. La
- 25 mezcla se concentró y después se mezcló con DMSO (0,75 ml) y agua (0,25 ml). La separación por HPLC produjo el compuesto del título (467 mg, 32%). LC-MS *m/z* 508 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 57:

5-Cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metiltio)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona
57a) 4-cloro-6-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo



5

A la solución de oxiclورو de fósforo (65 ml, 0,70 mol) en tricloroetileno (46,5 ml) se le añadió DMF (25 ml, 0,32 mol) lentamente para mantener la temperatura entre 5°C y 10°C. La solución se calentó después hasta la temperatura ambiente antes de añadir 6-hidroxi-2-(metiltio)-4(1H)-pirimidinona (25 g, 0,16 mol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche, seguido de concentración al vacío. El residuo tipo suspensión resultante se vertió en hielo, se agitó durante aproximadamente 2 horas y después se filtró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente por recristalización con hexano para producir 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonyldehyde (21,3 g, 61%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,66 (s, 3 H), 10,4 (s, 1 H).

A la mezcla de hidróclورو de hidroxilamina (139 mg, 2,0 mmol), HOAc (0,113 ml, 2,0 mmol) y EtOH (5 ml) se le añadió 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonyldehyde (223 mg, 1,0 mol) a la temperatura ambiente. La solución se calentó después a 50 °C durante aproximadamente 1 hora, a 60 °C durante aproximadamente 30 minutos y a 70 °C durante aproximadamente 30 minutos, antes de concentrarse al vacío y lavarse con H_2O (10-20 ml) para producir oxima de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonyldehyde (190 mg, 80%). LC-MS m/z 238 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 1,57 min, 1,65 min; ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,62, 2,65 (3 H), 7,53, 8,30 (1 H).

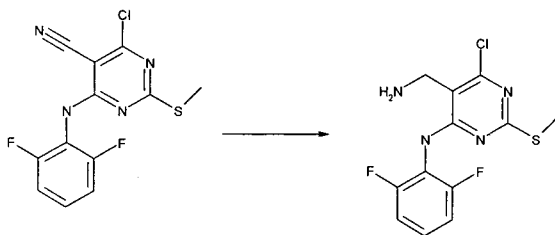
A la oxima de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonyldehyde (2,38 g, 10 mmol) se le añadió SOCl_2 (21,8 ml, 0,30 mol) lentamente a temperatura ambiente. La solución se calentó después a 75 °C durante aproximadamente 3 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo SOCl_2 se eliminó por evaporación con tolueno (5 ml) al vacío. El sólido resultante se lavó con EtOH/ H_2O (10 ml, 1:1) para proporcionar 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrile (2,04 g, 93%). LC-MS m/z 220 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 1,99 minuto; ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,64(3 H).

30

220

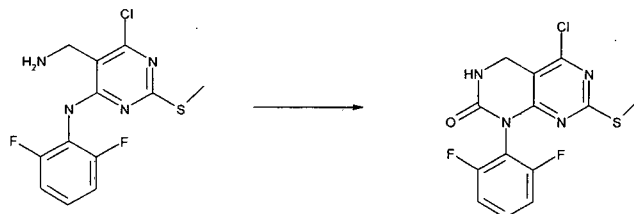
A la solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo (2,20 g, 10,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 2,6-difluoroanilina (2,17 ml, 20,0 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante aproximadamente 60 minutos. La mezcla se añadió lentamente a una solución de MeOH (20 ml) y agua (30 ml). El sólido resultante se filtró y lavó con MeOH/H₂O (20 ml, 1:1) para producir 4-cloro-6-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en forma de un sólido blanco (2,82 g, 90%). LC-MS *m/z* 313 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,33 (s, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H).

10 57b) 5-(Aminometil)-6-cloro-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-4-pirimidinamina



A una solución de 4-cloro-6-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo (0,938 g) se le añadió complejo de borano-THF (1,0 M, 15 ml). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante aproximadamente 4 h hasta que desapareció todo el material de partida. La disolución se enfrió hasta TA, se mezcló con una solución de HCl (6 M, 5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La solución se mezcló luego con solución de NaOH (3 M) hasta pH 9,0-10,0. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título 0,97 g (cuantitativo). LC-MS *m/z* 317 (M+H)⁺, 1,5 min (tiempo de ret.).

25 57c) 5-Cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metiltio)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

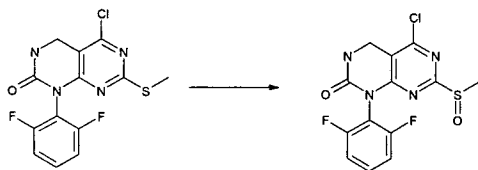


227

A la solución de 5-(aminometil)-6-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-4-pirimidinamina (0,317 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió la mezcla de carbonildiimidazol (0,178 g) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas a TA, se mezcló con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con HCl (1 N, 2 x 10 ml) y H₂O (20 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,279 g, 81%). LC-MS *m/z* 343 (M+H)⁺, 1,75 min (tiempo de retención); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,40 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,84 (br, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 58:

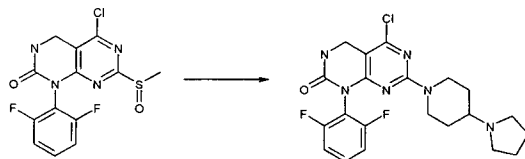
5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metilsulfinil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona



A una solución de ácido 3-[8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il]-4-metilbenzoico (1,71 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,17 g, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se cargó directamente a una columna. La cromatografía ultrarrápida (fase móvil EtOAc/Hexano) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,58 mg (88 %). LC-MS *m/z* 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 59:

5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona



A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metilsulfinil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (250 mg, 0,70 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 4-(1-pirrolidinil)piperidina (323 mg, 2,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina

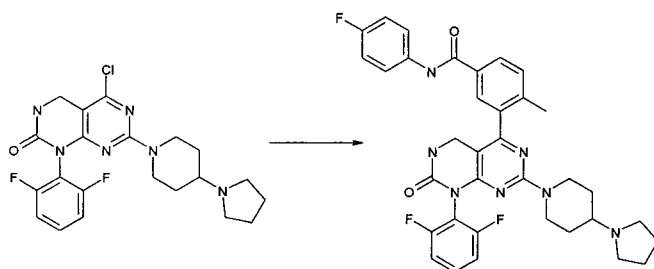
22

(0,3 ml, 1,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía CombiFlash (fase móvil DCM/DCM[90]+ MeOH[7]+NH₄OH[3]) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (253 mg, 81 %). LC-MS m/z 449 (M + H)⁺

5

Ejemplo 60:

3-{8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-2-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidropirrido[4,5-d]pirimidin-4-il}-N-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida

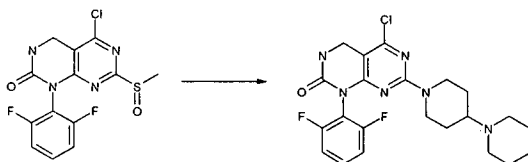


10 A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]-3,4-dihidropirrido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (18 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) se le añadieron carbonato potásico (34 mg, 0,25 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,3 mg, 0,002 mmol) y N-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (22 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se sometió a microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía CombiFlash (fase móvil DCM/DCM[90]+ MeOH[7]+NH₄OH[3]) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg, 54%). LC-MS m/z 642 (M+H)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) □ 1,32 (m, 2 H), 1,80 (m, 4 H), 1,88 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,62 (m, 4 H), 2,74 (t, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,40 (m, 2 H), 7,12 (m, 4 H), 7,52 (m, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H).

Ejemplo 61:

25 7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidropirrido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

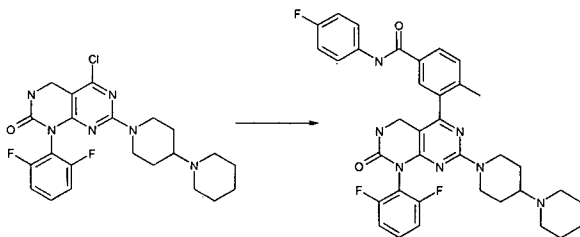
23



A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metilsulfinil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (200 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 1,4'-bipiperidina (270 mg, 1m61 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía CombiFlash (fase móvil DCM/DCM[90]+ MeOH[7]+NH₄OH[3]) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (298 mg, 83 %). LC-MS *m/z* 463 (*M*+H)⁺.

10 Ejemplo 62:

3-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida

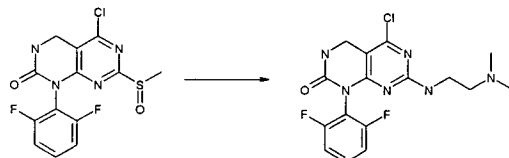


A una solución del compuesto 7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (18 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1,5 ml)/agua (0,5 ml) se le añadieron carbonato potásico (34 mg, 0,25 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,3 mg, 0,002 mmol) y *N*-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (22 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se sometió a microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía CombiFlash (fase móvil DCM/DCM[90]+ MeOH[7]+NH₄OH[3]) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 51%). LC-MS *m/z* 656 (*M*+H)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) □ 1,37 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,60 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,56 (m, 5 H), 2,72 (t, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 7,12 (m, 4 H), 7,52 (m, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H).

224

Ejemplo 63:

5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

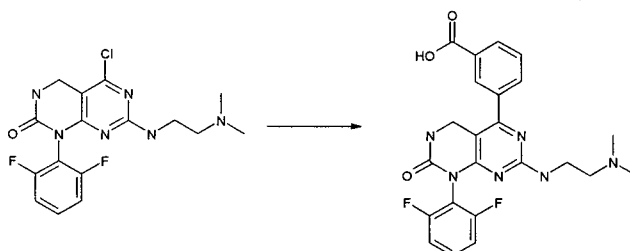


- 5 A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metilsulfinil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (800 mg, 2,23 mmol) en DCM (45 ml) se le añadieron *N,N*-dimetiletilendiamina (0,36 ml, 3,23 mmol) y trietilamina (0,63 ml, 4,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía CombiFlash (fase
- 10 móvil DCM/DCM[90]+ MeOH[7]+NH₄OH[3]) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (730 mg, 85%). LC-MS *m/z* 383 (*M*+H)⁺.

Ejemplo 64:

ácido -(8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il)benzoico

15

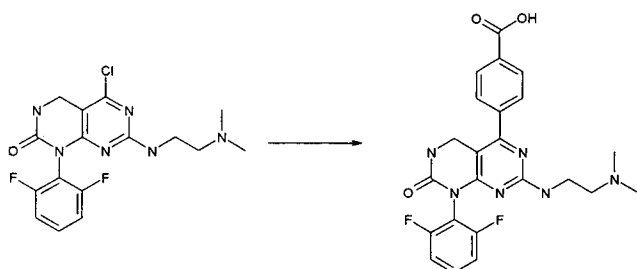


- A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,26 mmol) en dioxano (9 ml)/agua (3 ml) se le añadieron carbonato potásico (217 mg, 1,57
- 20 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (65 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se sometió a microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla concentrada se le añadieron DMSO (2 ml), H₂O (0,5 ml)
- 25 y AcOH (0,05 ml). La separación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 98%). LC-MS *m/z* 469 (*M*+H)⁺.

225

Ejemplo 65:

ácido 4-(8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il)benzoico



5

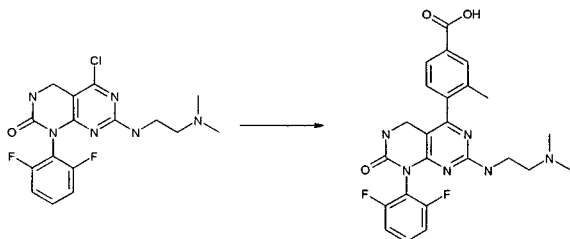
A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)-etil-amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0,39 mmol) en dioxano (12 ml)/agua (4 ml) se le añadieron carbonato potásico (325 mg, 2,36 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,019 mmol) y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (146 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante aproximadamente 5 min y después se sometió a microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla concentrada se le añadieron DMSO (2 ml), H₂O (0,5 ml) y AcOH (0,05 ml). La separación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (142 mg, 77%). LC-MS *m/z* 469 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 66:

Ácido 4-(8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilbenzoico

20



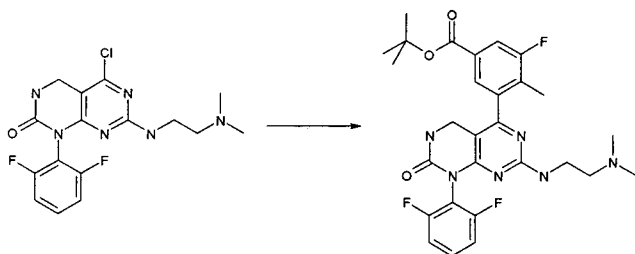
A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)etil]-amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (200 mg, 0,52 mmol) en dioxano (15 ml)/agua (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (433 mg, 3,14

226

mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,027 mmol) y ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (205 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante aproximadamente 10 min y después se sometió a microondas a 150°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla concentrada se le añadieron DMSO (2 ml), H₂O (0,5 ml) y AcOH (0,05 ml). La cromatografía Gilson con TFA proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (310 mg, 99%). LC-MS m/z 483 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 67:**

3-(8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo

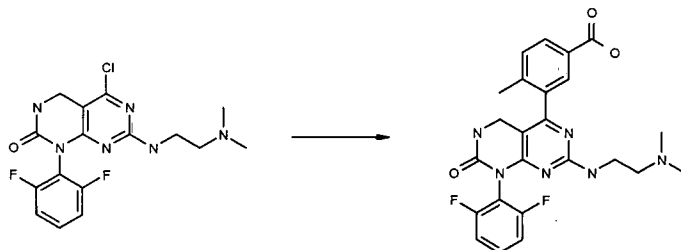


A una solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 0,52 mmol) en dioxano (15 ml)/agua (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (433 mg, 3,14 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,027 mmol) y ácido (5-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-3-fluoro-2-metilfenil)bórico (159 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 10 min, después se sometió a microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla concentrada se le añadieron DMSO (2 ml), H₂O (0,5 ml) y AcOH (0,05 ml). La separación mediante HPLC proporcionó entonces el compuesto del título en forma de un sólido blanco (270 mg, 88%). LC-MS m/z 587 (M+H)⁺.

227

Ejemplo 68:

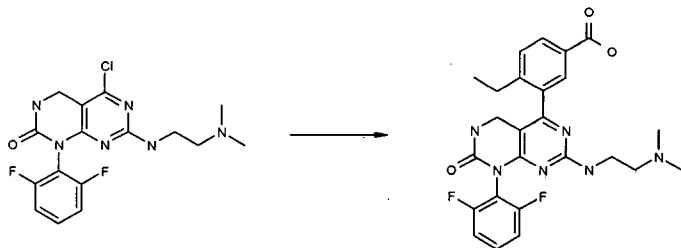
Ácido 3-(8-(2,6-difluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzoico



- 5 A la solución de 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (191 mg, 0,50 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (197 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (415 mg, 3,0 mmol) y tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (23 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se
- 10 calentó a 150°C durante aproximadamente 15 minutos con microondas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y después se le añadieron DMSO (2 ml), agua (0,5 ml) y HOAc (1 gota). La solución se filtró y se aplicó a la HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título 0,24 g (cuantitativo). LC-MS m/z 483 (M + H)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) 2,36 (s, 3 H), 2,76 (s, 6H), 3,16 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H),
- 15 4,13 (s, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 69:

Ácido 3-(8-(2,6-difluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-4-il)-4-etilbenzoico



20

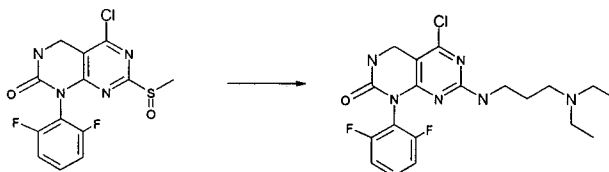
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68, con la excepción de que se utilizó ácido 3-(dihidroxiboranyl)-4-etilbenzoico en la reacción de acoplamiento (rendimiento: 38%). LC-MS m/z 497 (M + H)⁺; ¹H RMN

228

(CD₃OD) 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 2,68 (s, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 3,16 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,10 (m 1 H).

Ejemplo 70:

5 trifluoroacetato de 5-cloro-7-[[3-(dietilamino)propil]amino]-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-
dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-
ona

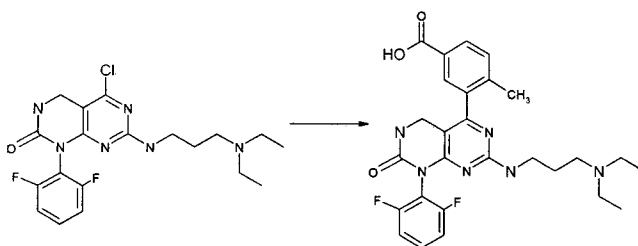


A 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metilsulfinil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (275 mg, 0,767 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron *N,N*-dietil-1,3-propildiamina (0,181 ml, 1,15 mmol) y trietilamina (0,215 ml, 1,53 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró y se separó por HPLC Gilson (con 0,1% TFA) para producir el compuesto del título (207 mg, 64%).

15

Ejemplo 71:

Ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4-il]-4-metilbenzoico



20

A 5-cloro-7-[[3-(dietilamino)propil]amino]-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (207 mg, 0,488 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (0,192 g, 0,733 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (28,3 mg, 0,024 mmol) y carbonato de potasio (270 mg, 1,95 mmol). La mezcla se calentó con un microondas durante aproximadamente 15 min a 150°C y

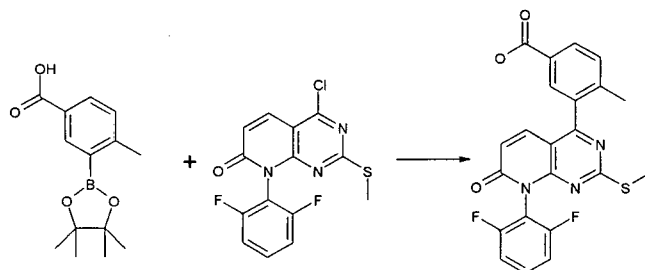
25

229

después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se separó por HPLC para producir el compuesto del título (66 mg, 26%). LC-MS m/z 525 (M+H)⁺.

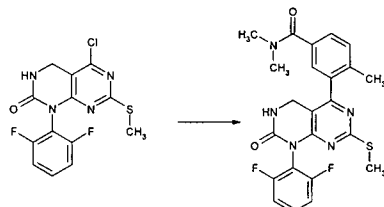
5 **Ejemplo 72:**

ácido 3-[8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-metilbenzoico



A la solución de 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio) pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (1,70 g, 5,00 mmol) en DME (150 ml) y H₂O (50 ml), en un matraz a presión (500 ml, Chemglass) se le añadieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (1,97 g, 7,50 mmol) y K₂CO₃ (4,15 g, 30,0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con Argón durante 5 minutos, se mezcló con Pd(PPh₃)₄ (0,232 g, 0,20 mmol) y se calentó con un baño de aceite precalentado (160°C) con agitación vigorosa durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para retirar el DME. Después, se mezcló con EtOAc (200 ml) y AcOH (2,5 ml) y se agitó. Las capas se separaron. La capa orgánica se recogió, se lavó de nuevo con salmuera (70 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna cargada con DCM, fase móvil EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco 2,15 g (98%). LC-MS (ES) m/z 440 (M + H)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,27 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 6,71 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,28 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 8,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H).

236

Ejemplo 73:**3-[8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-4-il]-N,N,4-trimetilbenzamida**

5 Se absorbió ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (1 g, 3,8 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (0,44 ml, 5 mmol) y DMF (1 gota). Una hora después de que hubiera cesado el desprendimiento de gas, los disolventes se extrajeron *al vacío* y el residuo se destiló en tolueno. Esto se absorbió nuevamente en CH_2Cl_2 (200 ml) y el exceso de dimetilamina se burbujeó en la mezcla, que después se cerró herméticamente y agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se extrajeron los disolventes para producir la *N,N*,4-trimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida bruta, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

15 Se absorbieron 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-(metiltio)-3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (0,102 g, 0,298 mmol), la *N,N*,4-trimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida anterior, (0,129 g, 0,447 mmol) y K_2CO_3 (0,123 g, 0,894 mmol), en dioxano (6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla se degasificó con argón durante 30 min. y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,026 g, 0,022 mmol). La mezcla se calentó después en una atmósfera de argón a 95° C durante 18 h. Se extrajeron los disolventes y, después del tratamiento acuoso, el material bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (15 g), eluyendo con un gradiente $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco amorfo. p.f. 144-147°C. LC-MS m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,02 min (tiempo de ret.).

25 Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si se hubiera indicado de forma específica e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión en esta memoria.

30 La anterior descripción describe de forma completa la invención, incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones

237

descritas específicamente en este documento están dentro del alcance de las siguientes Reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la técnica, utilizando la anterior descripción, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por lo tanto, los Ejemplos de esta memoria se deben

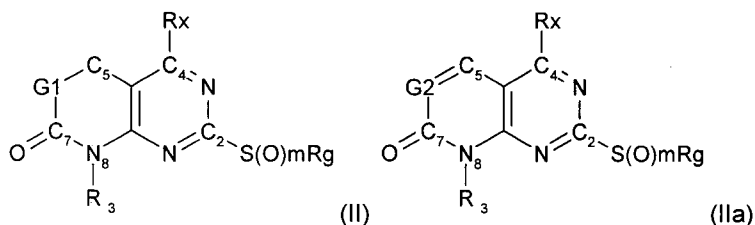
5 considerar simplemente como ilustrativos y no como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna forma. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

232

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula:

5



donde:

G1 es CH₂ o NH;

10 G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

Rg es un alquilo C₁₋₁₀;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

15 R3 es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es de Fórmula (II).

20

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es de Fórmula (IIa).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Rg es metilo.

25

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde m es 0.

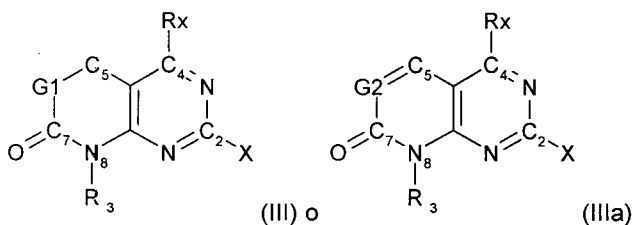
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde m es 1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Rx es cloro.

30

233

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₃ es un arilo opcionalmente sustituido.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde R₃ está opcionalmente sustituido independientemente, una o más veces, independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₁₀, hidroxi, alcoxi C₁₋₁₀, ciano, nitro, amino, o alquilo C₁₋₁₀ halosustituido.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 donde R₃ es un fenilo sustituido una o más veces independientemente con flúor, cloro o metilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde R₃ es fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo o 2, 6-dimetilfenilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
 4-Cloro-8-(4-trifluorometil-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 4-Cloro-8-(4-trifluorometil-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; y
 4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.
13. Un compuesto de fórmula:



donde:

G1 es CH₂ o NH;

G2 es CH o nitrógeno;

Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

5 X es R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂',
(CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂') (R₂') o N(R₁₀')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';

X₁ es N(R₁₁), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;

R_h se selecciona entre un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -CH₂-C(O)-CH₂-,

10 -CH₂CH₂O- CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀')CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')C(O)CH₂-,
-CH₂-CH(OR₁₀')-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q y R_q' se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋
7, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-
alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, donde todos los restos,

15 excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos, o R_q y R_q' junto con
el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros
opcionalmente sustituido, donde dicho anillo puede contener un heteroátomo
adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₂ es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,
20 arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o
heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el
hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; or R₂ es el resto
(CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o C(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,
25 arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un
heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el
hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R₂" es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇,
arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un
30 heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden
estar opcionalmente sustituidos; o

235

donde R_2 es el resto $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo o aril-alquilo C_{1-10} ;

A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , arilo o aril-alquilo C_{1-10} ;

A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C_{1-10} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R_4 y R_{14} se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heteroarilo o un heteroaril-alquilo C_{1-4} , y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido; o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno;

R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_{10}' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

q' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 6; o

t es un número entero que tiene un valor de 2 a 6.

30

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es de Fórmula (III).

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es de Fórmula (IIIa).

236

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde Rx es cloro.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde R₃ es un arilo
5 opcionalmente sustituido.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 donde R₃ está
opcionalmente sustituido independientemente, una o más veces,
independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo, alcoxi
10 C₁₋₁₀, ciano, nitro, amino o alquilo C₁₋₁₀ halosustituido.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 donde R₃ es fenilo
sustituido una o más veces independientemente con flúor, cloro o metilo.
- 15 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 donde R₃ es fenilo, 4-
trifluorometil-fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-clorofenilo,
2-metilfenilo o 2, 6-dimetilfenilo.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde X es R₂, y R₂ es
20 (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o C(A₁)(A₂)(A₃).
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 donde al menos uno de
A₁, A₂ o A₃ es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido con (CR₁₀R₂₀)_nOR₆; y donde
n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
25 m es 0 o un número entero que tiene el valor 1 ó 2;
- R₆ se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀,
heteroarilo o un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, y donde estos restos, excluyendo el
hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en cada
30 caso, una o más veces, con un halógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con
hidroxilo; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_m-alquilo; C(O); NR₄R₁₄;
alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀
halosustituido; un arilo o arilalquilo sin sustituir o un arilo o arilalquilo sustituido

237

una o dos veces con un halógeno, hidroxí, hidroxisustituido alquilo, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_malquilo, amino, alquilamino C₁₋₄ mono y di-sustituido, alquilo C₁₋₄ o CF₃; cada uno de R_{4'} y R_{14'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R_{4'} y R_{14'} pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_{g'}; y R_{g'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

10

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 donde X₁ N(R_{10'}), q es 1 ó 2, q' es 0, y R₆ es hidrógeno.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde X es (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}).

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 donde X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, y R₄ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 donde el resto alquilo C₁₋₁₀ puede estar sustituido una o más veces, independientemente en cada caso con NR_{4'}R_{14'}; halógeno, hidroxí, alcoxi, C(O)NR_{4'}R_{14'}; o NR_{4'}C(O)alquilo C₁₋₁₀; y donde :

R_{4'} y R_{14'} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R_{4'} y R_{14'} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre NR_{g'}; y R_{g'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

30

238

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, donde X es $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, y R_2' es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo.

5

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 donde los restos R_2' , excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces, independientemente, en cada caso, con alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-10} sustituido, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, arilo, aril-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo, alquilo C_{1-10} heterocíclico, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}alquil\ C_{1-4}$ - $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; y donde

20 R_6 se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

25 R_7 se selecciona independientemente en cada caso entre un resto alquilo C_{1-6} , arilo, aril-alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroaril-alquilo C_{1-6} , y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

30 R_e y $R_{e'}$ se seleccionan independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} ; o R_e y $R_{e'}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho anillo contiene

239

opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y

- 5 en el que cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar sustituido de 1 a 4 veces, independientemente en cada caso con un halógeno; hidroxí; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxí; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; amino, alquil C₁₋₄ amino mono y disustituido, S(O)_mR_f; C(O)R_j; C(O)OR_j; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)NR_dR_d; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O) alquilo C₁₋₁₀; NR₄'C(O)arilo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heteroarilo, o hetero-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos que contienen arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de una a dos veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxí, alquilo C₁₋₄ hidroxisustituido, alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_malquilo, amino, alquilamino
- 10
- 15 C₁₋₄ mono y di-sustituido, alquilo C₁₋₄ o CF₃;

R_f se selecciona independientemente en cada caso entre un resto alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, y donde estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

- 20 cada uno de R₄' y R₁₄' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R₄' y R₁₄' pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g';

- 25 R_j se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o un alquilo C₁₋₄ heterocíclico, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; y

- n se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que
- 30 tiene un valor de 1 a 10.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 donde R_2' es un heterociclilo o un alquilo heterocíclico sustituido una o más veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)OR_7$.

5

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde el resto $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ es 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]etilamina, 2-(1-piperidinil)etilamina, 2-(1-metil-2-pirrolidinil)etilamina, 1-[(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amina, 3-[(1-pirrolidinil)propil]amina, 3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)propil]amina, (1-metil-4-piperidinil)amina, 3-[(4-morfolinil)propil]amina, 3-[(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amina, 2-[(4-morfolinil)etil]amina, 2-[(1-pirrolidinil)etil]amina o [(1-etil-2-pirrolidinil)metil]amina.

10

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde R_2' es un alquilo C_{1-10} sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ o $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ alquil C_{1-4} - $NR_eR_{e'}$.

15

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, donde R_e y $R_{e'}$ se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo.

20

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ es 3-(dimetilamino)propil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, propilamina, (2,2-dimetilpropil)amina, (2-hidroxipropil)amino, 2-(dimetilamino)etilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, 2-(metilamino)etilamina, [(1-metiletil)amino]etilamina, 3-(dietilamino)propilamina, 3-(dibutilamino)propilamina, 3-[(1-metiletil)amino]propilamina, 3-(1,1-dimetiletil)aminopropilamina, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamina, 4-(dietilamino)-1-metilbutilamina o 3-[[3-(dimetilamino)propil]-(metil)amino]propil(metil)amina.

25

30

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde R_3 es un arilo opcionalmente sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, nitro, alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-10} sustituido, alqueno C_{2-10} .

241

- alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇,
 cicloalquenil C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH,
 (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'})) NR₁₆R₂₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z) NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z) NR₁₆R₂₆ o
 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇; y donde
- R₆ se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀,
 10 cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀,
 heteroarilo o un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, y donde estos restos, excluyendo el
 hidrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R₇ es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆,
 heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆; y donde cada uno de estos restos puede
 15 estar opcionalmente sustituido;
- R_{10'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo
 C₁₋₄;
- R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o
 alquilo C₁₋₄;
- 20 cada uno de R₁₆ y R₂₆ se selecciona independientemente entre hidrógeno o
 alquilo C₁₋₄; o R₁₆ y R₂₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un
 anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido de 4 a 7 miembros, donde dicho
 anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre
 oxígeno, azufre o NR₉;
- 25 R₉ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- n se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que
 tiene un valor de 1 a 10;
- m se selecciona independientemente entre 0 o un número entero que tiene un valor
 30 de 1 ó 2;
- Z se selecciona independientemente en cada caso entre oxígeno o azufre.

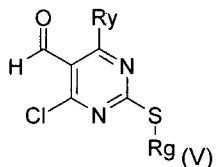
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 donde R_3 es un fenilo opcionalmente sustituido.
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 donde los sustituyentes opcionales del anillo fenilo se seleccionan independientemente en cada caso entre halógeno, alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ o alquilo C_{1-10} halosustituido.
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 donde el fenilo está sustituido una o más veces con un halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino o CF_3 .
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 donde R_3 es fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo o 2, 6-dimetilfenilo.
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es:
 2-(Hidroxil-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(4-trifluorometil -fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;
 2-(Hidroxil-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(2,4-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; y
 2-(Hidroxil-hidroximetil-etilamino)-4-Cloro-8-(2,6-difluoro-fenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es:
 4-Cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
 4-cloro-2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
 4-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
 trifluoroacetato de 5-cloro-7-[[3-(dietilamino)propil]amino]-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; o

243

5-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

41. Un compuesto de fórmula:

5



donde:

Ry es bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y

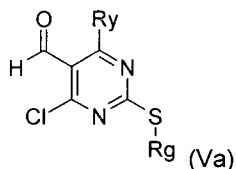
Rg es un alquilo C₁₋₁₀.

10

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 donde Rg es metilo.

43. Un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula (II) y (IIa) de acuerdo con la reivindicación 1 donde m = 0, y G1 o G2 son CH, que comprende hacer reaccionar

15 un compuesto de fórmula:



donde:

Ry es cloro, bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y

Rg es un alquilo C₁₋₁₀;

20 con un reactivo formador de olefina en una base adecuada para producir un compuesto de Fórmula (IIa), y opcionalmente reducir para producir un compuesto de Fórmula (II).

44. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 donde el reactivo formador de olefina se selecciona entre bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoroetil)-(isopropoxycarbonilmetil)fosfonato, éster metílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido (diisopropoxi-fosforil)-acético, éster metílico del ácido

2194

(difeniloxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético, éster etílico del ácido (diisopropoxi-fosforil)-acético o éster etílico del ácido (difeniloxi-fosforil)-acético.

5 45. El proceso de acuerdo con la reivindicación 44 donde la base se selecciona entre trietilamina, piridina, diisopropil etil amina, o pirrolidona, o combinaciones de las mismas.

10 46. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 donde el proceso comprende además un disolvente orgánico.

47. El proceso de acuerdo con la reivindicación 46 donde el disolvente es cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, DMF, n-metilpirrolidina o combinaciones de los mismos.

15 48. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 donde el reactivo formador de olefina es bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)fosfonato y la base es trietilamina.

20 49. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 donde Rx es cloro.

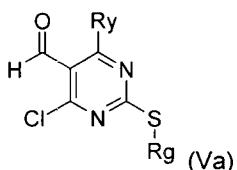
50. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 donde Rg es metilo.

25 51. El proceso de acuerdo con la reivindicación 43 que además comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) o (IIa) con un agente de oxidación para producir la sulfona o sulfóxido correspondiente de fórmula (II), o (IIa) o una mezcla de los mismos.

30 52. El proceso de acuerdo con la reivindicación 51 donde el reactivo de oxidación es ácido 3-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno, peryodinato sódico, peryodinato potásico, Oxone, OsO₄, N-óxido catalítico de amina terciaria, un perácido, oxígeno, ozono, un peróxido orgánico, un peróxido inorgánico, permanganato potásico, permanganato de cinc, persulfato potásico o hiperclorito sódico, o una combinación de peróxido de hidrógeno y tungstato sódico, ácido
35 acético o hiperclorito sódico.

245

53. Un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula (II), o (IIa) de acuerdo con la reivindicación 1 donde $m = 0$, y G1 o G2 son CH, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde:

Ry es cloro, bromo, yodo, $O-S(O)_2CF_3$; y

Rg es un alquilo C_{1-10} ;

con un agente de acilación en un disolvente orgánico para producir un compuesto de

Fórmula (IIa), y opcionalmente reducir para producir un compuesto de Fórmula (II).

54. El proceso de acuerdo con la reivindicación 53 donde el agente de acilación es anhídrido acético o cloruro de acetilo.

55. El proceso de acuerdo con la reivindicación 53 donde el disolvente es cloroformo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, DMF, n-metilpirrolidina, o dioxano, o una combinación o mezcla de los mismos.

56. El proceso de acuerdo con la reivindicación 53 donde Rx es cloro.

57. El proceso de acuerdo con la reivindicación 53 que además comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (II) con un agente de oxidación para producir la sulfona o sulfóxido correspondiente de Fórmula (II) o una mezcla de los mismos.

58. El proceso de acuerdo con la reivindicación 57 donde el reactivo de oxidación es ácido 3-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno, peryodinato sódico, peryodinato potásico, Oxone, OsO_4 , N-óxido catalítico de amina terciaria, un perácido, oxígeno, ozono, peróxido, un peróxido de orgánico, permanganato potásico, permanganato de cinc, persulfato potásico o hipoclorito sódico.

246

59. Un proceso para fabricar un compuesto Fórmula (III), o (IIIa) de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) o (IIa) de acuerdo con la reivindicación 1 con el compuesto X-Y, donde X es como se ha definido para los compuestos de Fórmula (III), e Y es NH₂, NH(R₁₀), OH, o SH en un disolvente orgánico anhidro para producir un compuesto de Fórmula (III), con la condición de que

- a) X es R₂ y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀; o
- b) X es (CH₂)_nN(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂') (R₂''), y n' es mayor de 2.

60. El proceso de acuerdo con la reivindicación 59 donde el disolvente es cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, benceno, THF, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter, DMSO, DMF, tolueno, DMF, acetona, n-metil-pirrolidina o dioxano, o una combinación o mezcla de los mismos.

61. El proceso de acuerdo con la reivindicación 59 que además comprende una base.

20

62. El proceso de acuerdo con la reivindicación 61 donde la base es trietilamina, diisopropil etil amina, NaH, n-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ o piridina.

63. Un proceso para fabricar un compuesto Fórmula (III), o (IIIa) de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) o (IIa) de acuerdo con la reivindicación 1 con el compuesto X-Y, donde X es como se ha definido para los compuestos de Fórmula (III), e

Y es hidrógeno, un metal, un derivado de ácido bórico o un derivado de trialquilestaño, en un disolvente orgánico anhidro que no contiene un nucleófilo para producir un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa) ; con la condición de que

cuando Y es hidrógeno entonces

- a) X = OR₂', o X es S(O)_mR₂' (y m = 0); o
- b) X es (CH₂)_nN(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂') (R₂'') y n' = 0; o

247

c) $X = R_2$ y $R_2 = (CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, $q' = 0$, y X_1 es $N(R_{10'})$, O, $S(O)_m$ y $m = 0$.

d) cuando X es $N(R_{10'})-R_H-NH-C(=N-CN)NR_qR_{q'}$; y

cuando Y es un metal, tal como Li, Mg, o cualquier otro metal o complejos
5 metálicos apropiados; entonces

a) X es R_2 , y R_2 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterociclilo o un heterociclil-alquilo C_{1-10} ; y

cuando Y es un ácido bórico, $(B(OH)_2)$ o derivados de éster bórico

10 a) X es R_2 , y R_2 es arilo, o heteroarilo; y

cuando Y es un derivado de trialquilestaño, tal como $(C_{1-4} \text{ alquil})_3Sn$, entonces

a) X es R_2 , y R_2 es arilo o heteroarilo.

64. El proceso de acuerdo con la reivindicación 63 donde el disolvente orgánico
15 anhidro se selecciona entre CH_2Cl_2 , cloroformo, CH_3CN , benceno, THF, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter, DMSO, DMF y tolueno.

65. El proceso de acuerdo con la reivindicación 63 que además comprende una
base.

20

66. El proceso de acuerdo con la reivindicación 65 donde la base es trietilamina, diisopropil etil amina, NaH, *n*-Buli, *tert*-BuLi, *tert*-BuOK, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 o piridina.

67. Un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula (I) y (Ia) como se ha
25 definido en este documento que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa) de acuerdo con la reivindicación 7 con un agente de acoplamiento seleccionado entre un ácido arilbórico, un ácido heteroarilbórico o sus ésteres de ácido bórico correspondientes, con un catalizador de paladio, en un disolvente, para producir un compuesto de Fórmula (I) o (Ia).

30

68. El proceso de acuerdo con la reivindicación 67 donde el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd(dppf)_2$ o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II).

69. El proceso de acuerdo con la reivindicación 68 donde el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

70. El proceso de acuerdo con la reivindicación 67 donde el disolvente es dioxano, THF, DMF, DMSO, NMP, acetona, agua, o una combinación o una mezcla de los mismos.

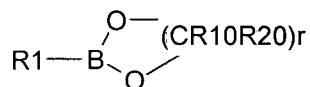
71. El proceso de acuerdo con la reivindicación 70 donde el disolvente es THF y H₂O, o dioxano y H₂O.

72. El proceso de acuerdo con la reivindicación 67 que además comprende una base.

73. El proceso de acuerdo con la reivindicación 72 donde la base es NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc o una combinación o mezcla de los mismos.

74. El proceso de acuerdo con la reivindicación 72 donde la base es K₂CO₃ o KOAc o una combinación o mezcla de los mismos.

75. El proceso de acuerdo con la reivindicación 67 donde el ácido arilbórico es R₁B(OH)₂, R₁B(O-alquilo C₁₋₄)₂, o



donde:

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

r es un número entero que tiene un valor de 2 a 6; y

R₁ es un fenilo opcionalmente sustituido.

76. El proceso de acuerdo con la reivindicación 75 donde el anillo fenilo está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, o (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, ZC(Z)R₁₁, N(R₁₀)C(Z)R₁₁, N(R₁₀)S(O)₂R₇,

249

$C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})vR_b$;
 $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})vR_b$; o $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})vR_b$; y donde

R_a es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄,
 5 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, $(CR_{10}R_{20})vOR_7$,
 $(CR_{10}R_{20})vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})vN(R_{10}')S(O)_2R_7$ o $(CR_{10}R_{20})vNR_4R_{14}$; y
 donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril alquilo pueden estar
 opcionalmente sustituidos;

R_b es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo
 10 C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo
 o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, donde dichos restos excluyendo el hidrógeno,
 pueden estar opcionalmente sustituidos;

cada uno de R_d y R_d' se selecciona independientemente entre un resto hidrógeno,
 alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, o R_d y R_d' junto con
 15 el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente
 sustituido de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un
 heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g' , y donde los
 restos R_d y R_d' que son alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo
 C₁₋₄, y el anillo ciclado de R_4 y R_{14} están opcionalmente sustituidos;

R_7 es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆,
 20 heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆; y donde cada uno de estos restos puede
 estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo
 C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo
 25 C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquilo
 C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o un
 heterocicilil-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden
 estar opcionalmente sustituidos independientemente en cada caso;

R_g' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que
 tiene un valor de 1 ó 2;

- v se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 2.
- v' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- 5 R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₁₄, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
- 10 anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 4 a 7 miembros, en donde el anillo opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y donde todos estos restos, excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos;
- cada uno de R_{4'} y R_{14'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R_{4'} y R_{14'} pueden ciclarse junto con el nitrógeno al
- 15 que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g;
- R₅ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o NR_{4'}R_{14'}, excluyendo los restos SR₅ que son
- 20 SNR_{4'}R_{14'}, S(O)₂R₅ que son SO₂H y S(O)R₅ que son SOH;
- R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R_{10'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 25 R₁₁ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₂ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄,
- 30 heterociclo o heterociclo-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; y

251

R₁₃ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclo o un heterocicil-alquilo C₁₋₄, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

77. El proceso de acuerdo con la reivindicación 76 donde el anillo fenilo está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, C(Z)N(R₁₀')(CR₁₀R₂₀)_vR_b y (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈.

78. El proceso de acuerdo con la reivindicación 77 donde R₈ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄, R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como metilo; R_b es adecuadamente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o heteroarilo.

79. El proceso de acuerdo con la reivindicación 78 donde el anillo fenilo está sustituido con
2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-metil-4-fluoro, 2-metil-4-cloro, 2-metilsulfanilo, 3-metilsulfanilo, 4-metilsulfanilo, 2-fenilo, 3-fenilo, 4-fenilo, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 3-fluoro-4-fenilo, 2-hidroxi, 3-hidroxi, 4-hidroxi, 2-metilsulfonilo, 3-metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 3-N-ciclopropilamida, 2-metil-3-fluoro-5-N-ciclopropilamida, 2-C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-metil-5-C(O)OH, 2-metil-3-C(O)OH, 2-metil-4-C(O)OH, 2-metil-3-F-5-C(O)OH, 4-F-fenil-1-amida, 2-etil-5-C(O)OH, 2-etil-3-C(O)OH, 2-etil-4-C(O)OH, 2-metil-5-dimetilamida, 2-metil-4-dimetilamida, 5-dimetilamida y 4-dimetilamida.

80. El proceso de acuerdo con la reivindicación 77 donde el fenilo está disustituido independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄ sustituido.

252

81. El proceso de acuerdo con la reivindicación 75 donde el arilo es fenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, o 2-metil-3-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo y 2-metil-4-clorofenilo.
- 5 82. El proceso de acuerdo con la reivindicación 75 donde el fenilo está sustituido en la posición 4 ó 5 con $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_v$ R_b , Z es oxígeno, y R_b es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
83. El proceso de acuerdo con la reivindicación 82 donde el anillo fenilo también
10 está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} sustituido.
84. El proceso de acuerdo con la reivindicación 81 donde el arilo es 4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, N-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida, 4-metil-N-
15 isopropilbenzamida o 4-metil-N-propilbenzamida.
85. Un proceso para fabricar compuestos de Fórmula (I) y (Ia) como se ha definido en este documento, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa), de acuerdo con la reivindicación 7 con R_1-ZnBr , R_1-ZnCl , R_1-Zn-
20 R_1 , $(R_1)_2-CuLi$, $R_1-Sn(CH_3)_3$, $R_1-Sn(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$ u otros reactivos organometálicos R_1 con un disolvente orgánico, para producir un compuesto de Fórmula (I) o (Ia).
86. El proceso de acuerdo con la reivindicación 85 donde el disolvente es
25 dioxano, THF, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, hexano, éter etílico, *tert*-butil metil éter o una combinación o una mezcla de los mismos.
87. El proceso de acuerdo con la reivindicación 85 que además comprende un catalizador.
30
88. El proceso de acuerdo con la reivindicación 87 donde el catalizador es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$ o $Pd(dppf)_2$.

253

89. El proceso de acuerdo con la reivindicación 85 donde el resto R_1 del reactivo organometálico es un anillo fenilo sustituido con una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, o $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_8$, $ZC(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')C(Z)R_{11}$, $N(R_{10}')S(O)_2R_7$, $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$; o $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; y donde
- 10 R_a' es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vN(R_{10}')S(O)_2R_7$ o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; and donde los restos arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril alquilo pueden estar
- 15 opcionalmente sustituidos;
- R_b es un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, donde dichos restos excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 20 cada uno de R_d y R_d' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, o R_d y R_d' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, donde dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_g , y donde los
- 25 restos R_d y R_d' que son alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y el anillo ciclado de R_4 y R_{14} están opcionalmente sustituidos;
- R_7 es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆; y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;
- 30 R_8 se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo

25A

C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en cada caso;

R_{g'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 m se selecciona independientemente en cada caso entre 0 y un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

v se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 2.

10 v' se selecciona independientemente en cada caso entre 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₁₄, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido de 4 a 7 miembros, en donde el anillo opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno; y donde todos estos restos, excluyendo el hidrógeno, están opcionalmente sustituidos;

20 cada uno de R_{4'} y R_{14'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R_{4'} y R_{14'} pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_{g'};

25 R₅ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o NR_{4'}R_{14'}, excluyendo los restos SR₅ que son SNR_{4'}R_{14'}, S(O)₂R₅ que son SO₂H y S(O)R₅ que son SOH;

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R_{10'} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₁ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

255

R₁₂ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₄, y donde estos restos, excluyendo el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos; y

R₁₃ se selecciona independientemente en cada caso entre un resto hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o un heterociclil-alquilo C₁₋₄, y donde cada uno de estos restos, excluyendo el hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

90. El proceso de acuerdo con la reivindicación 89 donde el anillo fenilo está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b y (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈.

91. El proceso de acuerdo con la reivindicación 90 donde R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como metilo; R_b es adecuadamente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o heteroarilo.

92. El proceso de acuerdo con la reivindicación 78 donde el anillo fenilo está sustituido con
2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, 3,4-difluoro, 3,5-difluoro, 2-metil-4-fluoro, 2-metil-4-cloro, 2-metilsulfanilo, 3-metilsulfanilo, 4-metilsulfanilo, 2-fenilo, 3-fenilo, 4-fenilo, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 3-fluoro-4-fenilo, 2-hidroxi, 3-hidroxi, 4-hidroxi, 2-metilsulfonilo, 3-metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 3-N-ciclopropilamida, 2-metil-3-fluoro-5-N-ciclopropilamida, 2-C(O)OH, 3-C(O)OH, 4-C(O)OH, 2-metil-5-C(O)OH, 2-metil-3-C(O)OH, 2-metil-4-C(O)OH, 2-metil-3-F-5-C(O)OH, 4-F-fenil-1-amida, 2-etil-5-C(O)OH, 2-etil-3-C(O)OH, 2-etil-4-C(O)OH, 2-metil-5-dimetilamida, 2-metil-4-dimetilamida, 5-dimetilamida y 4-dimetilamida.

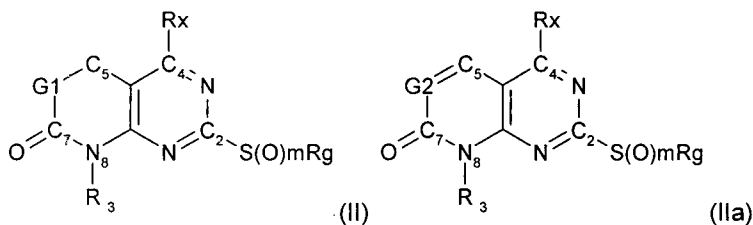
93. El proceso de acuerdo con la reivindicación 89 donde el anillo fenilo está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄ sustituido.
- 5
94. El proceso de acuerdo con la reivindicación 93 donde el fenilo está disustituido independientemente en cada caso con flúor o metilo.
95. El proceso de acuerdo con la reivindicación 87 donde el arilo es fenilo, 2-
10 metil-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metil-4-clorofenilo o 2-metil-3-fluorofenilo.
96. El proceso de acuerdo con la reivindicación 87 donde el fenilo está sustituido en la posición 4 ó 5 con C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b, Z es oxígeno y R_b es un alquilo
15 C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
97. El proceso de acuerdo con la reivindicación 96 donde el anillo fenilo también está sustituido una o más veces independientemente en cada caso con un halógeno, C₁₋₄ alquilo o halo-alquilo C₁₋₄ sustituido.
- 20
98. El proceso de acuerdo con la reivindicación 83 donde el arilo es 4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, N-(4-fluorofenil)-4-metilbenzamida, 4-metil-N-isopropilbenzamida o 4-metil-N-propilbenzamida.

25T

RESUMEN

La presente invención se refiere a un nuevo método de preparación de farmacóforos de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona 2,4,8-trisustituida de Fórmula (II) o (IIa)

5



donde:

G1 es CH₂ o NH;

10 G2 es CH o nitrógeno;

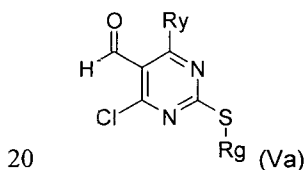
Rx es cloro, bromo, yodo o O-S(O)₂CF₃;

R_g es un alquilo C₁₋₁₀;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

15 R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo o un heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20

donde:

Ry es cloro, bromo, yodo, O-S(O)₂CF₃; y

R_g es un alquilo C₁₋₁₀;

25 con un reactivo formador de olefina en una base adecuada para producir un compuesto de Fórmula (II), o (IIa) donde m = 0 y oxidar el azufre según sea necesario o se desee.

Sheet No.

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51bis.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii));

in relation to international application PCT/US06/10859

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. 60/665154 filed in the United States of America by virtue of the following:

an assignment from

CALLAHAN, James Francis 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group Limited dated 17 April 2006

BOEHM, Jeffrey C. of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group Limited dated 13 April 2006

WAN, Zehong 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group Limited dated 17 April 2006

YAN, Hongxing 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group Limited dated 17 April 2006

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".
Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Sheet No.

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(l) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))**for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. **PCT/US06/10859** (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: _____

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: **JAMES FRANCIS CALLAHAN**

Residence: **709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406**
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539**
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: **United States of America**

Inventor's Signature: *James Francis Callahan*
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: *17-Apr-2006*
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: **JEFFREY C. BOEHM**

Residence: **709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406**
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539**
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: **United States of America**

Inventor's Signature: *Jeffrey C. Boehm*
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: *April 13, 2006*
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Sheet No.

Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: ZEHONG WAN

Residence: 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

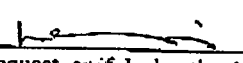
Citizenship: China

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: 17-Apr-2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: HONGXING YAN

Residence: 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: China

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date: 04/12/06
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name:

Residence:
(city and either US state, if applicable, or country)Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship:

Inventor's Signature:
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)Date:
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Sheet No.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US06/10859

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
an assignment from

CALLAHAN, James Francis 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to
Glaxo Group Limited dated 17 April 2006

BOEHM, Jeffrey C. of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo
Group Limited dated 13 April 2006

WAN, Zehong 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group
Limited dated 17 April 2006

YAN, Hongxing 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, to Glaxo Group
Limited dated 17 April 2006

This declaration is made for the purposes of all designations except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".
Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE TRAMITES-CONSULTA DE TRÁMITES*

Martes 8 de Marzo de 2011

<

<

>

>

Datos del Trámite (PENDIENTE)

Radicación:

Año: 2007

Número: 110881

Ctr:

Cons Rad: 1

Secu Even: 0

Tipo Trámite:

11

PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

Tipo Evento:

378.

FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I

Tipo Actuación:

538.

PETICION DE EXAMEN

Dependencia Origen:

Dependencia Destino:

2020.

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitante/Destinatario:

CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA

Tipo: Contenida

Identificación

CC . CEDULA DE CIUDADANIA

Número: 79782747.0

Dirección:

AVENIDA 82 NO. 10-62 PISO 6 BOGOTA D.C. COLOMBIA

Tipo de Radicación:

EN . ENTRADA

Folios: 4

Fecha de Radicación:

Dia: 5

Mes: Febrero

Año: 2008

16:00:35

Entrega: VENTANILLA

Guia

fecha:

Observaciones:

Otros Datos

[Documentos][Recibos]

Nueva Consulta

Regresar

[Cerrar Sesión]

Registro : 2 / 2

Información adicional en la Oficina de Sistemas

Año	Número	Ctr	Cons Rad	Sec Eve	Trámite	Evento	Actuación	Tipo	Fecha	Solicitante/Destinatario	Asignacion/ Estado- Correspondencia
7	110881		0	0	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	PRESENTACION	EN	2007-10-22 16:01:18	J. IAN RAISBECK	
7	110881		1	0	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	PETICION DE EXAMEN	DE EN	2008-02-05 16:00:35	CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA	

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-110881

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **587** DE

FECHA **18 DE ENERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **16 DE ABRIL DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Abogado
J IAN RAISBECK

ASUNTO

Radicación 07 110 881
Trámite 011
Evento 378
Actuación 411
Oficio
Folios 6

11552

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2006/010859
Fecha de Presentación Internacional 24/Marzo/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 122 a 231 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 232 a 256 como se radicó inicialmente
Prioridad: 60665154 25 de Marzo de 2005.

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

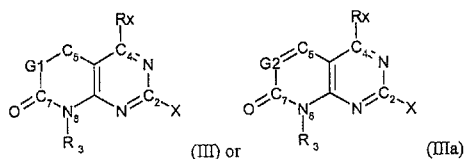
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para preparar pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona y derivados de 3,4- dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1h)-ona"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de sintetizar derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona y derivados de 3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1h)-ona, útiles como inhibidores de quinasa, en donde el proceso de síntesis para obtenerlos se realiza en menos pasos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona diferentes rutas de síntesis, para preparar compuestos de formula II y Ila, así como los intermedios, compuestos de partida y productos finales.

Expediente 07 110 881 1er Art 45



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/519; C07D487/02

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 y 12 no son claras ya que hacen referencia a un L1 que no esta descrito dentro de los posibles sustituyentes de la estructura, ni dentro de la formula presentada.
- 2- Las reivindicaciones 43,51,53,59,67,76 y 77 no son claras ya que no definen el proceso de síntesis con las condiciones mediante las cuales hace reaccionar los compuestos en cada proceso.
- 3- La reivindicación 64 no es concisa porque repite características esenciales, sin aportar ningún detalle técnico adicional al que ya se había descrito con anterioridad en la reivindicación 60.
- 4- La reivindicación 65 no es concisa porque repite características esenciales, sin aportar ningún detalle técnico adicional al que ya se había descrito con anterioridad en la reivindicación 61.
- 5- La reivindicación 66 no es concisa porque repite características esenciales, sin aportar ningún detalle técnico adicional al que ya se había descrito con anterioridad en la reivindicación 61
- 6- La reivindicaciones 89-98 se refieren a compuestos a conseguir mediante el proceso de síntesis, no definen al proceso. Se sugiere reemplazarlo por una reivindicación de producto y que se caractericen de acuerdo a sus sustituyentes.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 25 de Marzo de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO03088972	Novel Compounds	30/Octubre/2003
D2	US 6498163	Pyrido[2,3-D]pyrimidines and 4-aminopyrimidines as inhibitors of cellular proliferation	24/Diciembre/2002

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03088972A1&KC=A1&FT=D&date=20031030&DB=EPODOC&locale=en_EP

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6498163B1&KC=B1&FT=D&date=20021224&DB=EPODOC&locale=en_EP

El documento D1 divulga (Abstract) compuestos derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Pag7, párrafo 5), sus procesos de síntesis (Esquema 1, Pág. 21) y su uso para tratar enfermedades mediadas por quinasa.

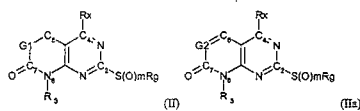
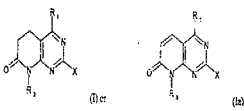
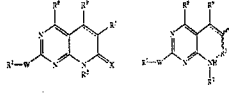
El documento D2 divulga (Abstract) compuestos derivados de piridopirimidinas (Columna 1, línea 10), sus procesos de síntesis (Esquema 1, Columna 26 y esquema 2, columna 27) y con actividad inhibitoria de quinasa, con resultados en términos de IC50 (Columna 84, 85 y tabla 1)

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula II y IIa.

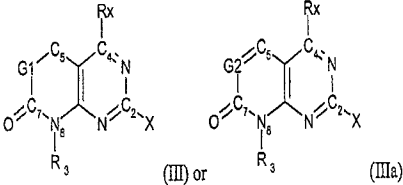
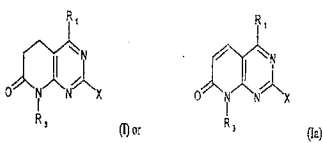
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	
Compuesto de formula II y IIa : 		
RX es Cloro , Br, Yodo	Corresponde a R1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido No lo describe como halogeno	Corresponde a R8 H, Aquilo y halogeno
R3 es alquilo	Corresponde a R3 es alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido	Corresponde a R2 alquilo C1-C10, opcionalmente sustituido
R3 es cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido	Corresponde a R3 cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido	Corresponde a R2 cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido
R3 es arilo opcionalmente sustituido	Corresponde a R3 arilo, opcionalmente sustituido	No lo describe
R3 es ariloalquilo C1- C10 opcionalmente sustituido	Corresponde a R3 ariloalquilo opcionalmente sustituido	No lo describe
R3 es heteroarilo opcionalmente sustituido	Corresponde a R3 heteroarilo, opcionalmente sustituido	Corresponde a R2 heteroarilo opcionalmente sustituido
R3 es heterocíclico C1-C10 opcionalmente sustituido	Corresponde a R3 heterocíclico C1-C10 opcionalmente sustituido	Corresponde a R2 heterocíclico opcionalmente sustituido
S(O)mRg Rg alquilo C1- C10	X es SOmR2 y R2 es alquilo C1-C10	No lo describe
G1 es CH	Corresponde a CH o CH2	Corresponde a CH o CH2
G1 es nitrogeno	No describe nitrógeno	No describe nitrógeno
G2 es CH	Corresponde a CH o CH2	Corresponde a CH o CH2
G2 es nitrogeno	No describe nitrógeno	No describe nitrógeno

Comparando las características esenciales de la reivindicación 1 con lo divulgado en el documento D1 se considera novedosa por cuanto el radical R1 como halógeno y G1,G2 como nitrógeno, no se encontraban divulgado en D1

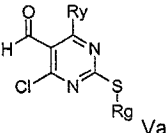
Comparando las características esenciales de la reivindicación 1 con lo divulgado en el documento D2 se considera novedosa por cuanto el radical R3 (Como arilo y ariloalquilo) y G1,G2 como nitrógeno, no se encontraban divulgado en D2

La reivindicación 2 consiste en un compuesto de formula II y IIa.

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del estado de la Técnica:	
Características esenciales	D1
Compuesto de formula II y IIa :  (III) or (IIIa)	 (I) or (Ia)
RX es Cloro , Br, Yodo, CF3, OSO2	R1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido No lo describe como halogeno
R3 es alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-C7,alquilo C1-C10, arilo, ariloalquilo C1- C10, heteroarilo, heterocíclico C1-C10 opcionalmente sustituido	R3 es alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-C7,alquilo C1-C10, arilo, ariloalquilo C1-C10, heteroarilo, heterocíclico C1-C10 opcionalmente sustituido
X corresponde a R2, OR2, SOmR2 y R2 esalquilo C1-C10	X es R2, OR2, SOmR2 y R2 esalquilo C1-C10
G1 es CH	Corresponde a CH o CH2
G1 es nitrogeno	No describe nitrogeno
G2 es CH	Corresponde a CH o CH2
G2 es nitrogeno	No describe nitrogeno

Comparando las características esenciales de la reivindicación 1 con lo divulgado en el documento D1 se considera novedosa por cuanto el radical RX es Cloro, Bromo, Yodo, CF3, OSO2, no se encontraban divulgado en D1.

La reivindicación 43 consiste en un proceso para preparar un compuesto de fórmula II y IIa.

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del estado de la Técnica:	
Características esenciales	D1
Reactivos que reaccionan para dar compuesto de formula II y IIa.  con Formador de olefina Anilina sustituida	Hace reaccionar el compuesto Va con piridina

Comparando las características esenciales de la reivindicación 1 con lo divulgado en el documento D1 se considera novedosa pues aunque se hace reaccionar el mismo compuesto Va, lo hacen con reactivos diferentes usando en la invención una anilina sustituida, para producir compuestos de formula II y IIa.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula II o IIa

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Pag7, párrafo 5).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos de D1 consiste en la inclusión de radicales R1 correspondientes a halógeno y G1,G2 como nitrógeno en el compuesto II o IIa .

El efecto que logra el incluir radicales R1 correspondientes a halógeno y G1,G2 como nitrógeno en el compuesto II o IIa es que se consiguen compuestos alternativos con actividad inhibitoria de quinasa

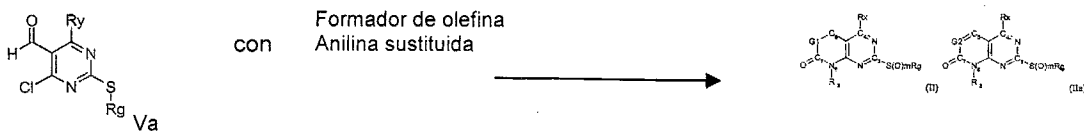
Por lo tanto, el Problema técnico objetivo a resolver es: “cómo modificar los derivados derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona conocidos según D1 para obtener compuestos alternativos con actividad inhibitoria de quinasa

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante el uso de piridopirimidinas con actividad inhibitoria de quinasa, con resultados de actividad en términos de IC50 (Columna 84, 85 y tabla 1)

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría el uso de compuestos derivados de piridopirimidinas con actividad inhibitoria de quinasa de D2 en los compuestos de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16),
Y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 43 consiste en el procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general II y IIa, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general Va se hace reaccionar con una anilina sustituida con formador de olefina para dar compuestos de formula II.



El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga procesos de síntesis (Esquema 1, Pág. 21), en donde un compuesto denominado compuesto 3 (que corresponde al compuesto V en la invención), se hace reaccionar con una anilina para dar un compuesto denominado 6 (que corresponde al compuesto II en la invención).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 43, y el proceso presentado en D1 consiste en que se hace reaccionar el compuesto V con una anilina sustituida y un formador de olefina en lugar de hacerlo reaccionar con

piridina.

No existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado usar anilina sustituida y un formador de olefina en lugar de hacerlo reaccionar con piridina para producir compuestos de formula II.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención no parece haberse resuelto ya que lo que se pretende es sintetizar derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona y derivados de 3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1h)-ona, en donde el proceso de síntesis se realiza en menos pasos, pero no existe evidencia que los procesos de síntesis reivindicados se realicen en menor número de los ya conocidos en D1, por lo que se considera obvio.

La reivindicación 43 cumple el requisito de novedad (Art. 16),
Y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

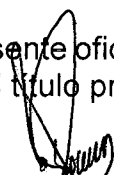
6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03088972	1-75	Nivel Inventivo
D2	US 6498163	1-42	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09(P)
Con asignación de funciones de la
Dirección de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **22 JUL. 2011**

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202099