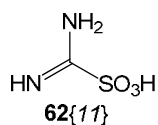
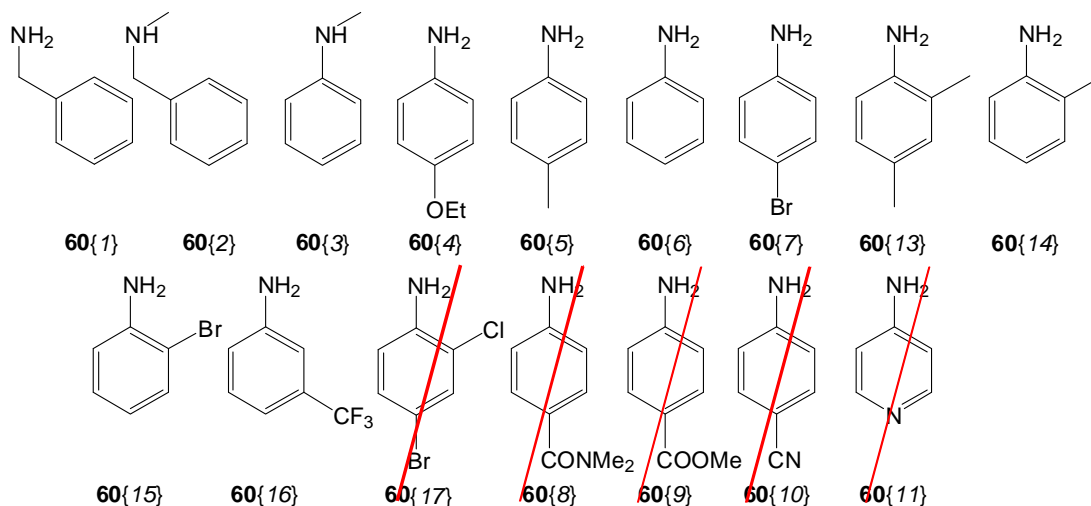


CONCLUSIONES

1. Se ha seleccionado un agente de guanidinación compatible con el metanol empleado como disolvente de la reacción multicomponente *one-pot* para la obtención de 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidinas **35**: el ácido ácido aminoiminometanosulfónico **62**{11} (AIMSOA, siglas en inglés de *aminoiminomethanesulfonic acid*).

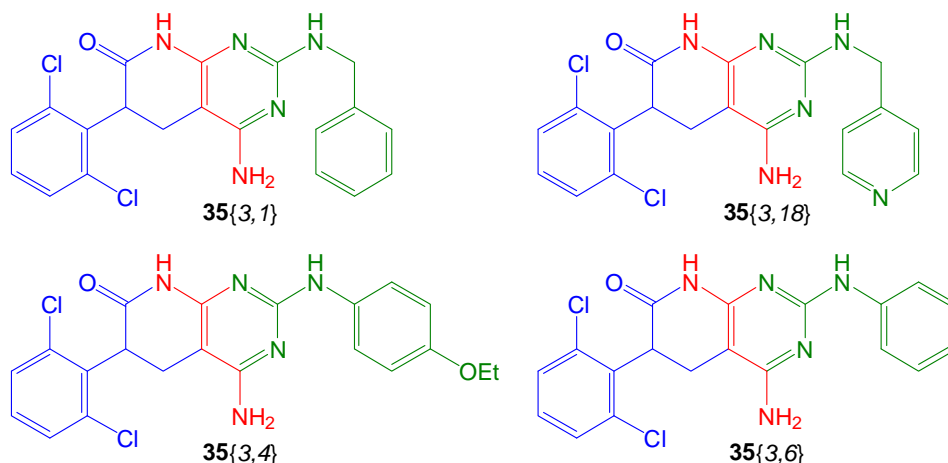


2. Se ha optimizado la reacción de guanidinación con AIMSOA **62**{11} en metanol. Para dicha optimización se ha empleado un diseño de experimentos factorial con randomización, formación de tres bloques, un nivel intermedio para cada factor (excepto temperatura), puntos centrados y un replicado del diseño completo. Los factores considerados han sido temperatura, tiempo de reacción y proporción amina respecto AIMSOA. Las condiciones de reacción óptimas se han refinado mediante el análisis de los resultados estadísticos y el estudio experimental de la obtención y purificación de la fenilguanidina **50**{6} y *p*-bromofenilguanidina **50**{7}. Las condiciones de reacción más convenientes son: 65 °C, 8 minutos de irradiación con microondas y exceso de amina (2 equivalentes). De este modo, se obtienen las mentadas guanidinas en forma de sales mixtas de sulfito e hidrosulfito con un rendimiento del 85,4 % y 78,1 %, respectivamente.
3. Se ha estudiado la versatilidad de la reacción de guanidinación optimizada frente a un amplio panel de aminas que intenta representar toda la diversidad química posible. Los resultados de este estudio han mostrado que el método de guanidinación es muy sensible a la presencia de sustituyentes voluminosos y a la pérdida de nucleofilia de la amina.

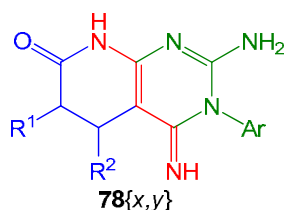


4. El acoplamiento de la reacción de guanidinación con la reacción *one-pot* multicomponente de obtención de sistemas 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidinas **35** ha permitido obtener la 4-amino-2-(bencilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35**{3,1}, la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(piridin-4-ilmetilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35**{3,18}, 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-etoxifenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35**{3,4} y 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-

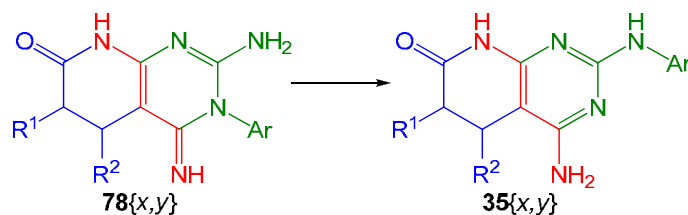
-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35**{3,6} con rendimientos del 49,8 %, 54,7 %, 13,4 % y 18,7 %, respectivamente.



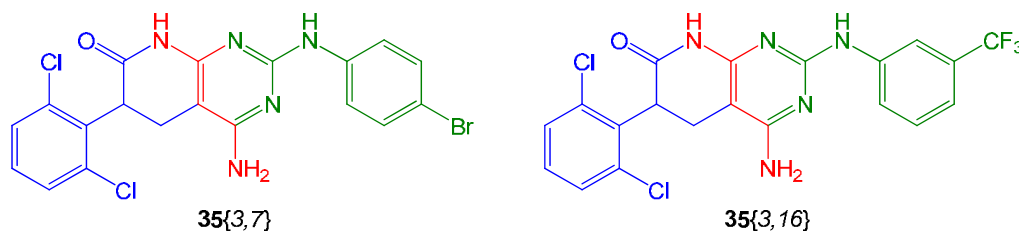
- Se han analizado los sorprendentemente bajos resultados de los acoplamientos realizados con arilguanidinas y se ha comprobado que no son atribuibles al método de guanidinación implementado. De hecho, se han determinado como causas más probables de estos bajos rendimientos la degradación parcial de las arilguanidinas en medio metanólico (especialmente con exceso de metóxido sódico) y la menor nucleofilia de estas guanidinas, especialmente frente al metanol empleado como disolvente de reacción, que actúa como nucleófilo competente.
- Se han estudiado las condensaciones de las piridonas **33**{*x*} con arilguanidinas **50**{*y*} en 1,4-dioxano y se ha descrito la formación de un término bicíclico **78**{*x,y*} nunca antes descrito y cuya estructura ha sido confirmada mediante técnicas espectroscópicas convencionales. Así mismo, se ha investigado la versatilidad de esta condensación frente a un panel de piridonas **33**{*x*} y se ha observado que la posición relativa de sus sustituyentes influye significativamente sobre el rendimiento del proceso, siendo más desfavorable cuando dichos sustituyentes se hallan en β de carbonilo.



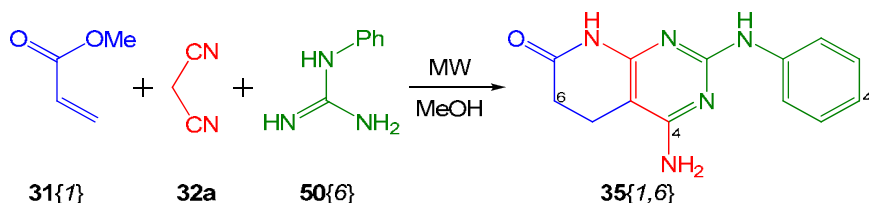
- Se ha establecido y optimizado una metodología para la isomerización de estos nuevos términos bicíclicos **78**{*x,y*} en sus correspondientes 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidinas **35**{*x,y*}. Dicha transformación ocurre mediante la transposición de Dimroth gracias a un tratamiento en metanol con un equivalente de metóxido sódico e irradiación con microondas durante 40 minutos a 160 °C. Así mismo, se ha comprobado la versatilidad de este protocolo y se ha determinado que en todos los casos estudiados el rendimiento oscila entre el 80 % y el 90 %.



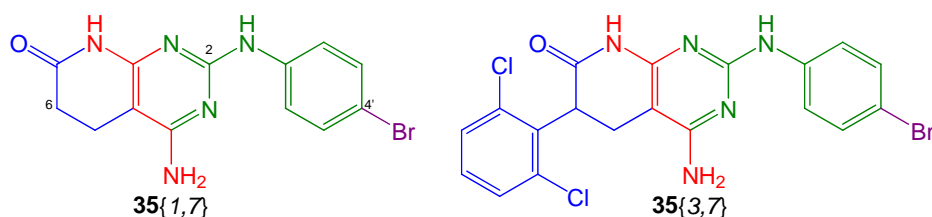
8. Los rendimientos de obtención de 4-amino-2-arylaminopirido[2,3-*d*]pirimidinas **35** $\{x,y\}$ mediante la condensación en 1,4-dioxano y posterior isomerización son superiores en cualquier caso a los obtenidos mediante el proceso *one-pot* multicomponente. Sin embargo, el primer itinerario implica mayor carga sintética.
9. No ha sido posible el acoplamiento directo de la reacción de guanidinación con AIMSOA y la condensación de piridonas **33** $\{x\}$ en 1,4-dioxano. Sin embargo, aislando las guanidinas y purificándolas sí que ha sido posible obtener la 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35** $\{3,7\}$ y la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35** $\{3,16\}$ con rendimientos globales del 59,5 % y del 42,4 %, respectivamente.



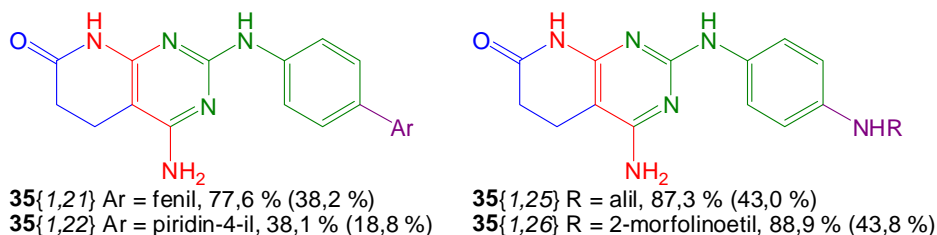
10. Se ha propuesto y estudiado una alternativa a la metodología *one-pot* multicomponente para la síntesis orientada a diversidad de 4-amino-2-arylaminopirido[2,3-*d*]pirimidinas **35**: en lugar de incorporar la diversidad química durante la construcción del heterobicyclo, se obtiene una única piridopirimidina que convenientemente derivatizada permitiría introducir los distintos sustituyentes. Como producto de partida común para dicha estrategia se ha escogido la 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35** $\{1,6\}$ cuya síntesis a partir de acrilato de metilo **31** $\{1\}$, malononitrilo **32a** y fenilguanidina **50** $\{6\}$ se ha optimizado hasta alcanzar un rendimiento del 51 %.



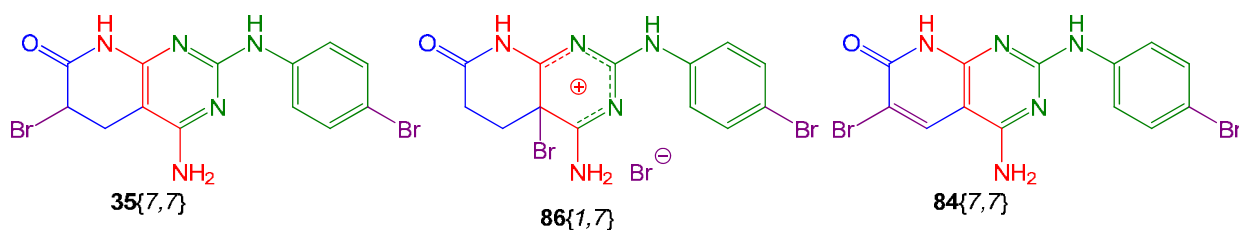
11. Se ha comprobado experimentalmente que con un equivalente de bromo en acético se halogena selectivamente la posición fenólica C4' y no la alifática C6. Así mismo, se ha establecido un protocolo de bromación de la posición C4' generalizable que ha permitido obtener la 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35** $\{1,7\}$ y la 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **35** $\{3,7\}$ con rendimientos prácticamente cuantitativos.



12. Se han explorado algunas de las posibilidades de sustitución del bromo aromático mediante heteroacoplamiento de Suzuki y heteroacoplamiento de Ullmann, obteniéndose las correspondientes piridopirimidinas con rendimientos de moderados a excelentes.



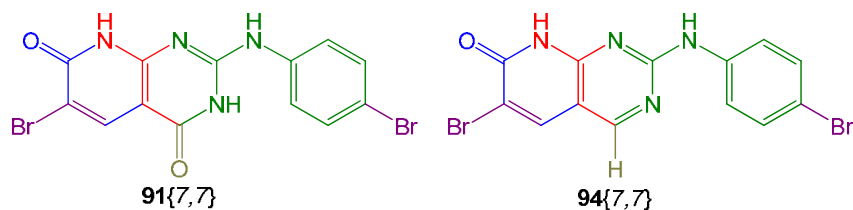
13. Se ha establecido que no es posible obtener la 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **35{7,7}** por bromación pues a temperatura ambiente se obtiene el intermedio de Wheland **86{1,7}** nunca antes descrito en la bibliografía -cuya identidad ha sido confirmada por técnicas espectroscópicas convencionales- y a temperatura elevada se obtiene la 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **84{7,7}**. Además, se han desarrollado dos protocolos para transformar la sal de Wheland **86{1,7}** en el término dibromado **84{7,7}** por tratamiento en DMSO caliente, que ejerce un papel activo en el proceso. Por consiguiente, es posible la obtención del término dibromado **84{7,7}** en tres etapas sintéticas desde los reactivos comerciales con un rendimiento global del 42,5 %.



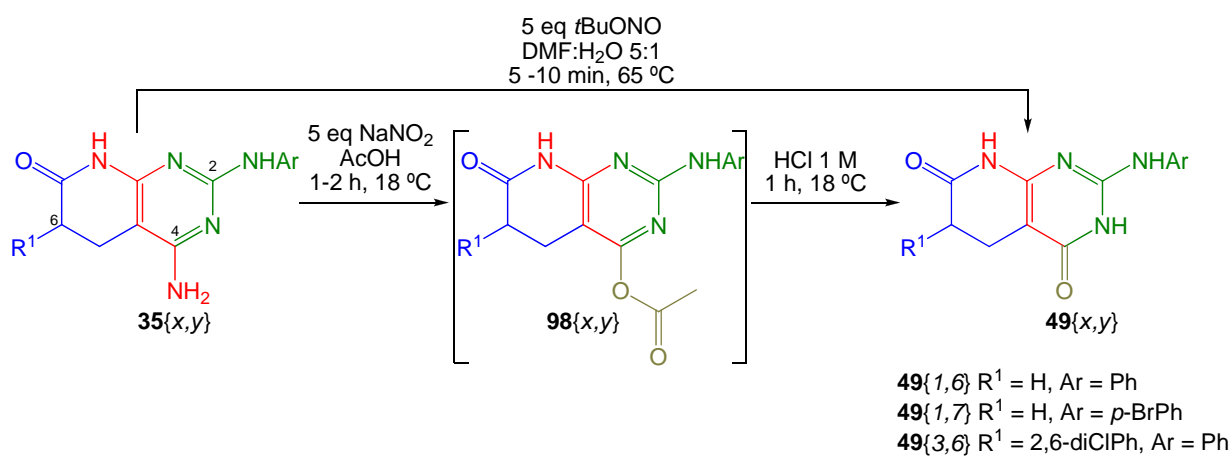
14. Se ha determinado experimentalmente que la diferencia de reactividad entre los dos bromos de **84{7,7}** es mucho menor que la esperada para **35{7,7}**, probablemente por el carácter pseudoaromático del anillo piridónico del primer producto. No obstante, sí se ha observado que el bromo piridónico parece ser algo más reactivo, aunque no han podido establecerse condiciones de reacción que permitan obtener selectivamente un término de monosustitución.

15. Tras el estudio de las distintas posibilidades de transformación del grupo 4-amino de **84{7,7}** mediante diazotización, se puede concluir que la única que procede convenientemente es la que permite obtener la 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **91{7,7}** con un rendimiento del 81,7 %. Además, se trabajó sobre la obtención de la 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **94{7,7}** mediante

diazotización, pero esta transformación no es útil desde el punto de vista sintético pues va asociada a la obtención de **91**{7,7}.



16. Fruto del estudio de las transformaciones por diazotización, se han podido establecer dos protocolos generalizables para la transformación de los sistemas 4-amino **35**{x,y} en sus equivalentes 4-oxo **49**{x,y} -con posible obtención de intermedios 4-acetoxi **98**{x,y}- y rendimientos entre el 60 % y el 90 %.



BIBLIOGRAFÍA

- Addicks, E.; Mazitschek, R.; Giannis, A.; (2002), Synthesis and Biological Investigation of Novel Tricyclic Benzodiazepinedione-Based RGD Analogues. *ChemBioChem*, **2002**, 3, 1078.
- Akhtar, M. S.; Brouillette, W. J.; Waterhous, D. V.; Bicyclic imides with bridgehead nitrogen. Synthesis of an anti-Bredt bicyclic hydantoin. *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55(18), 5222.
- Akita, Y.; Inoue, A.; Ishida, K.; Terui, K.; Ohta, A.; Convenient method for dehalogenation of aryl halides. *Synthetic communications*, **1986**, 16(9), 1067.
- Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D.; One-step synthesis of 2-arylbenzothiazole ('BTA') and -benzoxazole precursors for in vivo imaging of β -amyloid plaques. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46(8), 1349.
- Albert, A.; Goldacre, R.; Phillips, J.; *Journal of Chemical Society*, **1948**, 2240.
- Allen, C. F. H.; Thirtle, J. R.; 2-bromopyridine. *Organic Syntheses*, **1946**, 26, 16.
- Al-Obeidi, F. A.; Lam, K. S.; Development of inhibitors for protein tyrosine kinases. *Oncogene*, **2000**, 19, 5690.
- Anafi, M.; Gazit, A.; Gilon, C.; Ben-Neriah, Y.; Levitzki, A.; *Journal of Biological Chemistry*, **1992**, 267, 4518.
- Anastassiadou, M.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M.; New one-step synthesis of 2-aryl-1H-imidazoles: dehydrogenation of 2-aryl- Δ^2 -imidazolines with dimethyl sulfoxide. *Synthesis*, **2000**, 13, 1814.
- Arora, A.; Scholar, E. M.; Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2005**, 315(3), 971.
- Bannard, R. A. B.; Casselman, A. A.; Cockburn, W. F.; Brown, G. M.; Guanidine Compounds. Preparation of mono- *N,N*-di-alkylguanidines. *Canadian Journal of Chemistry*, **1958**, 36(11), 1541.
- Barber, C. G.; Dickinson, R. P.; Horne, V. A.; Selective urokinase-type plasminogen activator (uPA) inhibitors. Part 1: 2-Pyridinylguanidines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2002**, 12(2), 181.
- Bargalló, M.; Comunicació personal. Disseny i síntesi combinatòria de pirazolo[3,4-*b*]piridines com a inhibidors potencials de GSK-3 i CDK-2. *IQS, Barcelona*, **2005**.
- Barral, K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E.; Efficient conversion of aromatic amines into azides: a one-pot synthesis of triazole linkages. *Organic Letters*, **2007**, 9(9), 1809.
- Belov, B. I.; Kozlov, V. V.; Advances in the chemistry of aromatic diazonium compounds. *Russian Chemical Reviews*, **1963**, 32(2), 59.

- Bertounesque, E.; Meresse, P.; Monneret, C.; Florent, J. -C.; Synthetic approach to condensed heterocyclic analogues from etoposide revisited. Synthesis of A-ring pyridazine etoposide. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*(33), 5781.
- Berzosa, X.; Bellatriu, X.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; An unusual Michael Addition of 3,3-dimethoxypropanenitrile to 2-aryl acrylates: a convenient route to 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *75*(2), 487.
- Berzosa, X.; Tesis Doctoral. Diseño y síntesis de una quimioteca de sistemas 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona no sustituidos en C4 como inhibidores potenciales de tirosina quinasas. *IQS, Barcelona*, **2010**.
- Bonini, C.; Funicello, M.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Smiles rearrangement for the synthesis of 5-amino-substituted [1]benzothieno[2,3-*b*]pyridine. *Tetrahedron*, **2003**, *59*(38), 7515.
- Booth, R. J.; Arindam, C.; Charles, M. L.; Pyridopyrimidinone derivatives for treatment of neurodegenerative disease. *WO01/55148*, **2001**.
- Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Martínez-Teipel, B.; Busquets, N.; Serra, B.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Estudio structural de la 5-ciano-3-metil-6-metoxi-3,4-dihidro-2-piridona. *Afinidad*, **1993**, *50*(448), 411.
- Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Martínez-Teipel, B.; Serra, B.; Matallana, J. Ll.; Costa, M.; Batllori, X.; An unequivocal synthesis of 4-amino-1,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,7-diones and 2-amino-3,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7-diones. *Collective Czech Chemical Communications*, **1996**, *61*, 901.
- Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Matallana, J. Ll.; Martínez-Teipel, B.; Colominas, C.; Costa, M.; Balcells, M.; Schuler, E.; Castillo, M. J.; Synthesis and biological activity of 7-oxo substituted analogues of 5-deaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid (5-DATHF) and 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid (DDATHF). *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, *44*, 2366.
- Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Klutchko, S. R.; Hollis Showalter, H. D.; Hamby, J. M.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T.; Batley, B.; Panek, R. L.; Keiser, J.; Hartl, B. G.; Kraker, A. J.; Klohs, W. D.; Roberts, B. J.; Patmore, S.; Elliot, W. L.; Steinkampf, R. W.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M.; Synthesis and tyrosine kinase inhibitory activity of a series of 2-amino-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: identification of potent, selective platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*(22), 4365.
- Bowman, W. R.; Heaney, H.; Smith, P. H. G.; Copper(1) catalysed aromatic nucleophilic substitution: a mechanistic and synthetic comparison with the SRN1 reaction. *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 5821.
- Bozhanov, V. I.; Ivonin, S. P.; Nucleophilic substitution in 1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2000**, *36*(12), 1446.

- Bozec, A.; Dassonville, O.; Poissonnet, G.; Peyrade, F.; Fischel, J.-L.; Milano, G.; Monoclonaux contre TKI A pour les anti-REGF. Discussion et synthèse. *Oncologie*, **2006**, *8*, 842.
- Braunerová, G.; Buchtab, V.; Silvá, L.; Kunes, J.; Palát, K.; Synthesis and in vitro antifungal activity of 4-substituted phenylguanidinium salts. *Il farmaco*, **2004**, *59* (4), 443.
- Bridges, A. J.; Chemical inhibitors of protein kinases. *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 2541.
- Bridges, A. J.; Zhou, H.; Cody, D. R.; Rewcastle, G. W.; McMichael, A.; Showalter, H. D.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A.; Tyrosine kinase inhibitors. 8. An unusually steep structure activity relationship for analogues of 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimethoxy-quinazoline (PD 153035), apotent inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 267.
- Buzzetti, F.; Brasca, G. M.; Longo, A.; Ballinari, D.; Substituted 3-arylidene-7azaioxindole compounds and process for their preparation. *WO 96/16964*, **1995**.
- Callahan, J. F.; Ashton-Shue, D.; Bryan, H. G.; Bryan, W. M.; Heckman, G. D.; Kinter, L. B.; McDonald, J. E.; Moore, M. L.; Schmidt, D. B.; Structure-activity relationships of novel vasopressin antagonists containing C-terminal diaminoalkanes and (aminoalkyl)guanidines. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1989**, *32* (2), 391.
- Cantley, L. C.; Songyang, Z.; Specificity in protein-tyrosine kinase signaling. *Advances in Second Messenger Phosphoprotein Research*, **1997**, *31*, 41.
- Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A.; Glivec (STI571, Imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature Reviews. Drug Discovery*, **2002**, *1*, 493.
- Chabner, B. A.; The miracle of Iressa. *Oncologist*, **2004**, *9*, 245.
- Chanthavong, F.; Leadbeater, N. E.; The application of organic bases in microwave-promoted Suzuki coupling reactions in water. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 1909.
- Chen, J.; Zhang, Y.; Yang, L.; Zhang, X.; Liu, J.; Li, L.; Zhang, H.; A practical palladium catalyzed dehalogenation of aryl halides and α -haloketones. *Tetrahedron*, **2007**, *63*(20), 4266.
- Cohen, P.; The role of protein phosphorylation in human health and disease. The Sir Hans Krebs Medal Lecture. *European Journal of Biochemistry*, **2001**, *268*(19), 5001.
- Connolly, C. J.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Barvian, M.; Lu, G. H.; Panek, R. L.; Amar, A. M.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Klohs, W. D.; Doherty, A. M.; Discovery and structure-activity studies of a novel series of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, *7*, 2415.

- Corbin, A. S.; Griswold, I. J.; La Rosée, P.; Yee, K. W. H.; Heinrich, M. C.; Reimer, C. L.; Druker, B. J.; Deininger, W. N.; Sensitivity of oncogenic KIT mutants to the kinase inhibitors MLN518 and PD180970. *Blood*, **2004**, *104* (12), 3754.
- Danilewicz, J. C.; Abel, S. M.; Brown, A. D.; Fish, P. V.; Hawkeswood, E.; Holland, S. J.; James, K.; McElroy, A. B.; Overington, J.; Powling, M. J.; Rance, D. J.; Design of selective thrombin inhibitors based on the (R)-Phe-Pro-Arg sequence. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, *45* (12), 2432.
- Deininger, M.; Buchdunger, E.; Druker, B. J.; The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, **2005**, *105*(7), 2640.
- Diago, J.; Tesis Doctoral. Contribución a la síntesis de glutarimidias. *IQS, Barcelona*, **1975**.
- Diamond, J.; Morris Plains, N. J.; Douglas, G. H.; Malvern, P.; Guanidines. *US3976643*, **1976**.
- Dippy, J. F. J.; Hughes, S. R. C.; Rozanski, A.; *Journal of Chemical Society*, **1959**, 2492.
- Donovan, J.; Slingerland, J.; Transforming growth factor-beta and breast cancer: cell cycle arrest by transforming growth factor- β and its disruption in cancer. *Breast Cancer Research*, **2000**, *2*, 116.
- Doyle, M. P.; Dellaria, J. F.; Siegfried, B.; Bishop, S. W.; Reductive deamination of arylamines by alkyl nitrites in *N,N*-dimethylformamide. A direct conversion of arylamines to aromatic hydrocarbons. *Journal of Organic Chemistry*, **1977**, *42*(22), 3494.
- Dräger, G.; Solodenko, W.; Messinger, J.; Schön, U; Kirschning, A.; A new reagent and its polymer-supported variant for the amidination of amines. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43* (8), 1401.
- Druker, B. J.; Tamura, S.; Buchdunger, E.; Ohno, S.; Segal, G. M.; Fanning, S.; Zimmermann, J.; Lydon, N. B. *Nature Medicine*, **1996**, *2*, 561.
- Egger, M.; Li, X.; Müller, C.; Bernhardt, G.; Buschauer, A.; König, B.; Tariquidar analogues: synthesis by Cu^I-catalyzed N/O-aryl coupling and inhibitory activity against ABCB1 transporter. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 2643.
- Egli, R. A.; Katalysierte Dehalogenierungen mit Natriumborhydrid. *Helvetica Chimica Acta*, **1968**, *51*, 2090.
- El Ashry, E. S. H.; El Kilany, Y.; Rashed, N.; Assafir, H.; Dimroth rearrangement: translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1999**, *75*, 79.

- Fischer, C.; Fu, G. C.; Asymmetric Nickel-catalyzed Negishi cross-couplings of secondary α -bromo amides with organozinc reagents. *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 4594.
- Filák, L.; Riedl, Z.; Egyed, O.; Czugler, M.; Hoang, C. N.; Schantl, J. G.; Hajós, G.; A new synthesis of the linearly fused [1,2,4]triazolo[1,5-b]isoquinoline ring. Observation of an unexpected Dimroth rearrangement. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1101.
- Fischer, R. A.; The Arrangement of Field Experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture of Great Britain*, **1926**, *33*, 503.
- Fitzgerlad, D.; Why toxins! *Seminary of Cancer Biology*, **1996**, *7(2)*, 87.
- Francom, P.; Robins, M. J.; Nucleic acid related compounds. 118. Nonaqueous diazotization of aminopurine derivatives. Convenient access to 6-halo- and 2,6-dihalopurine nucleosides and 2'-deoxynucleosides with acyl or silyl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, *68(2)*, 666.
- Fry, D. W.; McMichael, A.; Singh, J.; Design of a potent peptide inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase utilizing sequences based on the natural phosphorylation sites of phospholipase C- γ -1. *Peptides*, **1994**, *15*, 951.
- Fuchs, J. R.; Funk, R. L.; Indol-2-one intermediates: mechanistic evidence and synthetic utility. Total syntheses of (\pm)-flustramines A and C. *Organic Letters*, **2005**, *7(4)*, 677.
- García-Echeverría, C.; Fabbro, D.; Therapeutically targeted anticancer agents: inhibitors of receptor tyrosine kinases. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2004**, *4*, 273.
- García-Echeverría, C.; Small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitors in targeted cancer therapy; En *Cancer Drug Discovery and Development: The Oncogenomics Handbook*; ed. Humana Press Inc.: Totowa, **2005**.
- Garriga, M.; Tesis Doctoral. Nueva síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas II. Ciclación de dinitrilos con halogenuros de hidrógeno. *IQS, Barcelona*, **1987**.
- Ghosh, S.; Liu, X. -P.; Zheng, Y.; Uckun, F. M.; Rational design of potent and selective EGFR tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Current Cancer Drug Targets*, **2001**, *1*, 129.
- Giamas, G.; Stebbing, J.; Vorgias, C. E.; Knippschild, U.; Protein kinases as targets for cancer treatment. *Pharmacogenomics*, **2007**, *8(8)*, 1005.
- Gilchrist, J. L.; *Química Heterocíclica*; ed. Addison-Wesley Iberoamericana.: Barcelona, **1995**.
- Goldman, C. K.; Kim, J.; Wong, W. L. et al.; Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: A model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol. Biol. Cell*, **1993**, *4*, 121.

- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; NMR Chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, *62* (21), 7512.
- Gschwind, A.; Fischer, O. M.; Ullrich, A.; The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, **2004**, *4*, 361.
- Gutkind, S.; Finkel, T. *Signal transduction and human disease*; eds. John Wiley and Sons: New Jersey, **2003**.

- Ha, H. -H.; Kim, J. S.; Kim, B. M.; Novel heterocycle-substituted pyrimidines as inhibitors of NF- κ B transcription regulation related to TNF- α cytokine release. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, *18*, 653.
- Hadari, Y. R.; Doody, J. F.; Wang, Y. et al.; The IgG1 monoclonal antibody cetuximab induces degradation of the epidermal growth factor receptor. *Presented at the annual meeting of the American Society for Clinical Oncology*, **2004**, Abstract 234.
- Hamby, J. M.; Connolly, C. J.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Hollis Showalter, H. D.; Panek, R. L.; Major, T. C.; Olsewski, B.; Ryan, M. J.; Dahring, T.; Lu, G. H.; Keiser, J.; Amar, A. M.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Slintak, V.; Nelson, J. M.; Fry, D. W.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M.; Structure-activity relationships for a novel series of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, 2296.
- Hanks, S. K.; Hunter, T.; Protein kinases, 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J.*, **1995**, *9*, 576.
- Haudenschild, B. L.; Maydanovych, O.; Véliz, E. A.; Macbeth, M. R.; Bass, B. L.; Beal, P. A.; A transition state analogue for an RNA-editing reaction. *Journal of American Chemical Society*, **2004**, *126*(36), 11213.
- Herbst, R. S.; Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, **2004**, *2* (Supp), 21.
- Hiremath, M. I.; Shettar, R. S.; Nandibewoorg, S. T.; Kinetics and mechanism of oxidation of L-proline by trivalent copper: A free radical intervention and decarboxylation. *E-Journal of Chemistry*, **2004**, *1*(5), 216.
- Ho, G. J.; Drego, R.; Hakimian, E.; Masliah, E.; Mechanisms of cell signaling and inflammation in Alzheimer's disease. *Current Drug Targets: Inflammation & Allergy*, **2005**, *4*(2), 247.
- Hoffman, R. V.; *m*-trifluoromethylbenzenesulfonyl chloride. *Organic Syntheses*, **1981**, *60*, 121.
- http://palaeomath.palass.org/images/reg1_2_3/R&PFig3.jpg, 22/03/2011
- <http://rmni.iqfr.csic.es/guide/eNMR/eNMR2Dinv/hmbc2d.html>, 30/9/2011

- <http://www.chemicon.com>, 23/11/2005
- <http://www.ema.europa.eu>, 10/10/2010
- http://www.labautopedia.org/mw/index.php/Image:DOE_Fig_1.jpg, 8/2/2011
- http://www.nsf.gov/news/mmg/media/images/signaling_h4.jpg, 16/11/2010
- <http://www.sirve.cl/proyectos/desarrollo-de-metodologia-y-herramientas-computacionales-para-diseno-de-estructuras-con-sistemas-de-proteccion-sismica/>, 12/4/2011
- <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/suzuki-coupling.shtml>, 6/5/2012
- Hussain, M.; Hung, N. -T.; Khera, R. A.; Villinger, A.; Langer, P.; Site-selective Suzuki-Miyaura reactions of 2,3-dibromo-1H-inden-1-one. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52(2), 184.
- Hussain, M.; Nguyen, T. -H.; Khera, R. A.; Malik, I.; Zinad, D. S.; Langer, P.; Synthesis of aryl-substituted pyrimidines by site-selective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of 2,4,5,6-tetrachloropyrimidine. *Advanced Synthesis & Catalysis Letters*, **2010**, 352(9), 1429.
- Jensen, B. S.; Olesen, S. P.; Teuber, L.; Peters, D.; Strobaek, D.; Bis(benzimidazole) derivatives serving as potassium blocking agents. *US6194447*, **2001**.
- Jolad, S. D.; Rajagopalan, S.; 2-bromo-4-methylbenzaldehyde. *Organic Syntheses*, **1966**, 46, 13.
- Joo, Y. J.; Kim, J.; Won, J. Hwang, K.; Method for preparing anthraquinones. *US5723675*, **1998**.
- Kaslow, C. E.; Summers, R. M.; *m*-nitrobiphenyl. *Organic Syntheses*, **1953**, 33, 56.
- Katritzky, A. R.; Parris, R. L.; Allin, S. M.; Steel, P. J.; Benzotriazole-1-carboxamidinium tosylate: an alternative method for the conversion of amines to guanidines. *Synthetic Communications*, **1995**, 25(8), 1173.
- Khodairy, A.; El Sayed, A. M.; Salah, H.; Ghany, H. A.; Part 6: synthesis of spiro 1,5-benzodiazepine attached with different heterocyclic moieties. *Synthetic Communications*, **2007**, 37(18), 3245.
- Kim, D. C.; Lee, Y. -T.; Mosher, H. S.; Monosubstituted guanidines from primary amines and aminoiminomethanesulfonic acid. *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29(26), 3183.
- Kim, K.; Lee, Y. R.; Yang, B.; Shin, K. J.; Kim, D. J.; Chung, B. Y.; Yoo, K. H.; Synthesis and biological evaluations of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as cyclin-dependent kinase 2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 38, 525.

- Kim, S. -H.; Rieke, R. D.; 2-Pyridyl and 3-pyridylzinc bromides: direct preparation and coupling reaction. *Tetrahedron*, **2010**, *66*(17), 3135.
- Klutchko, S. R.; Hamby, J. M.; Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Kraker, A. J.; Amar, A. M.; Hartl, B. G.; Shen, C.; Klohs, W. D.; Steinkampf, R. W.; Driscoll, D. L.; Nelson, J. M.; Elliot, W. L.; Roberts, B. J.; Stoner, C. L.; Vincent, P. W.; Dykes, D. J.; Panek, R. L.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T.; Hallak, H.; Bradford, L. A.; Hollis Showalter, H. D.; Doherty, A. M.; 2-substituted aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin7(8H)-ones. Structure-activity relationships against selected tyrosine kinases and in vitro and in vivo anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*(17), 3276.
- Kokai Tokkyo Koho; 07300450, **1995**, Heisei.
- Kormos, C. M.; Leadbeater, N.; Preparation of nonsymmetrically substituted stilbenes in a one-pot two-step Heck strategy using ethene as a reagent. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*(10), 3854.
- Kornblum, N.; Iffland, D. C.; The selective replacement of the aromatic primary amino group by hydrogen in aromatic-aliphatic diamines. *Journal of American Chemical Society*, **1949**, *71*(18), 2137.
- Kornblum, N.; Kelley, A. E.; Cooper, G. D.; The chemistry of diazo compounds. III. The reduction of diazonium salts by phosphorous acid. *Journal of American Chemical Society*, **1952**, *74*, 3074.
- Kraker, A. J.; Hartl, B. G.; Amar, A. M.; Barvian, M. R.; Showalter, H. D. H.; Moore, C. W.; Biochemical and cellular effects of c-Src kinase-selective pyrido[2,3-*d*]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *Biochemical Pharmacology*, **2000**, *60*, 885.
- Krauss, G. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation. Third, Completely Revised Edition*; ed Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- Krishnan, S.; Stoltz, B. M.; Preparation of 3,3-disubstituted oxindoles by addition of malonates to 3-halo-3-oxindoles. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*(43), 7571.
- Lange, J. H. M.; Coolen, H. K. A. C.; van Stuivenberg, H. H.; Dijksman, J. A. R.; Herremans, A. H. J.; Ronken, E.; Keizer, H. G.; Tipker, K.; McCreary, A. C.; Veerman, W.; Wals, H. C.; Stork, B.; Verveer, H. C.; den Hartog, A. P.; de Jong, N. M. J.; Adolfs, T. J. P.; Hoogendoorn, J.; Kruse, C. G.; Synthesis, biological properties, and molecular modeling investigations of novel 3,4-diarylpyrazolines as potent and selective CB1 cannabinoid receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, *47*(3), 627.
- Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Rapid and amenable Suzuki coupling reaction in water using microwave and conventional heating. *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, *68*, 888.

- Leadbeater, N. E.; Schmink, J. R.; Use of a scientific microwave apparatus for rapid optimization of reaction conditions in a monomode function and then substrate screening in a multimode function. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6764.
- Leonova, T. S.; Yashinskii, V. G.; Some reactions of 4-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1982**, 18(7), 753.
- Levitzki, A.; Gazit, A.; Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science*, **1995**, 267, 1782.
- Levitzki, A.; Protein tyrosine kinase inhibitors as therapeutic agents. *Topics in Current Chemistry*, **2000**, 211, 1.
- Levitzki, A.; Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *European Journal of Cancer*, **2002**, 38(Suppl. 5), S11.
- Li, W.; Li, J.; Wan, Z. -K.; Wu, J.; Masefski, W.; Preparation of α -haloacrylate derivatives via dimethyl sulfoxide-mediated selective dehydrohalogenation. *Organic Letters*, **2007**, 9(22), 4607.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advances in Drug Delivery Review*, **1997**, 23, 3.
- Liu, C.; He, C.; Shi, W.; Chen, M.; Lei, A.; Ni-catalyzed mild arylation of α -halocarbonyl compounds with arylboronic acids. *Organic Letters*, **2007**, 9(26), 5601.
- Liu, J. -J.; Kin-Chun, L.; Novel dihydropyridinone compounds. *US7098332*, **2006**.
- Lowe, P. A.; Naphthyridines, pyridoquinolines, anthyridines and similar compounds. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, ed. Pergamon Press: Exeter, **2001**, 581.
- Lunt, E.; Newton, C. G.; Pyridodiazines and their benzoderivatives. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, ed. Pergamon Press: Exeter, **2001**, 201.
- Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H.; Mild method for Ullmann coupling reaction of amines and aryl halides. *Organic Letters*, **2003**, 5(14), 2453.
- Madhusadan, S.; Ganesan, T. S.; Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clinical Biochemistry Letters*, **2004**, 37, 618.
- Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam; S.; The protein kinase complement of the human genome. *Science*, **2002**, 298, 1912.

- Manolikakes, G., Muñoz Hernandez, C.; Schade, M. A.; Metzger, A.; Knochel, P.; Palladium- and nickel-catalyzed crosscouplings of unsaturated halides bearing relatively acidic protons with organozinc reagents. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73(21), 8422.
- Marchetti, P.; Reactions of 2-bromopropanamides with conjugated bases of representative β -dicarbonyl compounds. Synthesis of 2,5-dioxopyrrolidines and oxazolidine-4-ones. *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44(21), 4121.
- Marsellés, A. R.; Comunicació personal. N-Alquilació de sistemes pirido[2,3-*d*]pirimidínics: Síntesi d'anàlegs de nucleòtids. IQS, Barcelona, **1997**.
- Marshall, J.; Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer*, **2006**, 107(6), 1207.
- Maryanoff, C. A.; Stanzione, R. C.; Plampin, J. N.; Mills, J. E.; A convenient synthesis of guanidines from thioureas. *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51(10), 1882.
- Matallana, J. Ll.; Tesis Doctoral. Síntesi i activitat biològica d'anàlegs 7-oxosubstituïts de l'àcid 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofòlic (DDATHF). IQS, Barcelona, **1998**.
- McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C.; Thallium in organic synthesis. XXV. Electrophilic aromatic bromination using bromine and thallium(III) acetate. *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37(1), 88.
- Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.-i.; Kato, Y.; Kosugi, M.; The palladium catalyzed nucleophilic substitution of aryl halides by thiolate anions. *Bulletin of Chemical Society of Japan*, **1980**, 53, 1385.
- Miller, A. E.; Bischoff, J. J.; A Facile Conversion of Amino Acids to Guanidino Acids. *Synthesis*, **1986**, 9, 777.
- Mitchinson, A.; Blackaby, W. P.; Bourrain, S.; Carling, R. W.; Lewis, R. T.; Synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyridazines and pyrazino[2,3-*d*]pyridazines - novel classes of GABAA receptor benzodiazepine binding site ligands. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 2257.
- Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Schneider, T. R.; Skene, R. J.; Kraus, M. L.; Scheibe, D. N.; Snell, G. P.; Zou, H.M; Sang, B. -C.; Wilson, K. P.; Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **2004**, 279(30), 31655.
- Mont, N.; Fernández-Megido, L.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; A diversity-oriented, microwave-assisted synthesis of 4-oxo and 4-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones. *QSAR & Combinatorial Science*, **2004**, 23, 836.
- Mont, N.; Teixidó, J.; Kappe, C. O.; Borrell, J. I.; A one-pot microwave-assisted synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *Molecular Diversity*, **2003**, 7, 153.
- Mont, N.; Tesis Doctoral. Diseño y síntesis combinatorial de estructuras heterocíclicas como inhibidores potenciales de tirosina quinasa. IQS, Barcelona, **2005**.

- Montgomery, D.C. *Diseño y análisis de experimentos*, ed. Limusa: México D. F., **2003**.
- Morin, M. J.; From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents. *Oncogene*, **2000**, *19*, 6574.
- Negri, D. R.; Tosi, E.; Valota, O. et al.; In vitro and in vivo stability and anti-tumor efficacy of an anti-EGFR/anti-CD3 F(ab)₂ bispecific monoclonal antibody. *British Journal of Cancer*, **1995**, *72*(4), 928.
- Noonberg, S. B.; Benz, C. C.; Tyrosine kinase inhibitors targeted to epidermal growth factor receptor subfamily. Role as anticancer agents. *Drugs*, **2000**, *59*(4), 753.
- Noriko, U.; Imatinib therapy for patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer & chemotherapy*, **2005**, *32*(3), 297.
- Palmer, B. D.; Smaill, J. B.; Rewcastle, G. W.; Dobrusin, E. M.; Kraker, A. J.; Moore, C. W.; Steinkampf, R. W.; Denny, W. A.; Structure-activity relationships for 2-anilino-6-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones as inhibitors of the cellular checkpoint kinase Wee1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, *15*, 1931.
- Palmer, B. D.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Fry, D. W.; Nelson, J. M.; Hollis Showalter, H. D.; Denny, W. A.; Tyrosine kinase inhibitors. 11. Soluble analogues of pyrrolo- and pyrazoloquinazolines as epidermal growth factor receptor inhibitors: Synthesis, biological evaluation, and modeling of the mode of binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, 1519.
- Pan, F.; Pan, Z.; A facile synthesis of aminoiminomethanesulfonic acid. *Synthetic Communications*, **2001**, *31*(19), 2891.
- Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V.; Regioselective bromination of activated aromatic substrates with N-bromosuccinimide over HZSM-5. *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35* (38), 7055.
- Pawson, T.; Raina, M.; Nash, P.; Interaction domains: from simple binding events to complex cellular behaviour. *FEBS Letters*, **2002**, *513*, 2.
- Pawson, T.; Scott, J. D.; Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins. *Science*, **1997**, *278*, 2075.
- Petit, A. M.; Rak, J.; Hung, M. C. et al.; Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: Angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *American Journal of Pathology*, **1997**, *151*, 1523.

- Pfosser, A.; Brandl, M.; Salih, H. et al.; Role of target antigen in bispecific-antibody-mediated killing of human glioblastoma cells: a preclinical study. *Int. Journal of Cancer*, **1999**, *80*(4), 612.
- Pickles, G. M.; Thorpe, F. G.; Reactions of organometallic compounds with diborane. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1974**, *76*(2), C23.
- Pinent, M. T.; Comunicación personal. Síntesi de sistemes 1,6-naftiridínics. Part V. IQS, *Barcelona*, **1990**.
- Pollack, A.; ImClone's cancer drug is back, and U.S. approval is expected. *New York Times*, **2004**, *11 de Febrero*, Sección C, Columna 3.
- Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Chighine, A.; Masala, S.; New cellulose-supported reagent: approach to guanidines. *Organic letters*, **2004**, *6*(26), 4925.
- Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R.; *Determinación estructural de compuestos orgánicos*; ed. Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, **2001**.
- Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F.; Role Reactivity and stability of dinuclear Pd(I) complexes: studies on the active catalytic species, insights into precatalyst activation and deactivation, and application in highly selective cross-coupling reactions. *Journal of American Chemical Society*, **2012**, *134* (1), 606.
- Pujolà, J.; Comunicación personal. Síntesis de una biblioteca combinatoria de sistemas heterocíclicos con actividad biológica potencial. IQS, *Barcelona*, **1997**.
- Raag, R.; Whitlow, M.; Single-chain Fvs. *FASEB Journal*, **1995**, *9*(1), 73.
- Ram, S.; Ehrenkauf, R. E.; Ammonium formate in organic synthesis: a versatile agent in catalytic hydrogen transfer reductions. *Synthesis*, **1988**, *2*, 91.
- Rathore, R.; Hecht, J.; Kochi, J. K.; Isolation and X-ray structure of chloroarenium cations as Whelans intermediates in electrophilic aromatic chlorination. *Journal of American Chemical Society*, **1998**, *120* (50), 13278.
- Reddy, P. V. N.; Jensen, K. C.; Mesecar, A. D.; Fanwick, P. E.; Cushman, M.; Design, synthesis, and biological evaluation of potent quinoline and pyrroloquinoline ammosamide analogues as inhibitors of quinone reductase 2. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, *50*, 149.
- Redmond, W.; Rutherford, K. G.; 1-bromo-2-fluorobenzene. *Organic Syntheses*, **1973**, *Collective Volume 5*, 133.
- Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Showalter H. D. H.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 918.

- Riedl, Z.; Filák, L.; Egyed, O.; Hajós, G.; A recently recognized ambident reactivity of 2,3-diamino-isoquinolinium salts. *Arkivoc*, **2009**, 6, 158.
- Rutherford, K. G.; Redmond, W.; 1-bromo-2-fluorobenzene. *Organic Syntheses*, **1963**, 43, 12.
- Schroeder, M. C.; Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Thompson, A. M.; Grohar, P. J.; Winters, R. T.; Barvian, M. R.; Moore, C. W.; Boushelle, S. L.; Crean, S. M.; Kraker, A. J.; Driscoll, D. L.; Vincent, P. W.; Elliott, W. L.; Lu, G. H.; Batley, B. L.; Dahring, T. K.; Major, T. C.; Panek, R. L.; Doherty, A. M.; Hollis Showalter, H. D.; Denny, W. A.; Soluble 2-substituted aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl ureas. Structure-activity relationships against selected tyrosine kinases and exploration of in vitro and in vivo anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, 44, 1915.
- Scott, F. L.; O'Donovan, D. G.; Reilly, J.; Studies in the pyrazole series III. Substituted guanidines. *Journal of the American Chemical Society*, **1953**, 75(16), 4053.
- Sekiya, T.; Hiranuma, H.; Uchide, M.; Shunsuke, H.; Yamada, S. -I.; Pyrimidine derivatives II. New síntesis of 4-amino-2-methylthiopyrimidine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1981**, 29(4), 948.
- Shinichi, Y.; Hidemasa, A; Production method of heterocyclic mercapto compound. *WO2007/139215*, **2007**.
- Singh, R.; Just, G.; Rates and regioselectivities of the palladiumcatalyzed ethynylation of substituted bromo and dibromobenzenes. *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54(18), 4453.
- Smith, M. B.; March, J.; *March's advanced organic chemistry*, ed. Wiley-Interscience: USA, **2007**.
- Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Madhavi, M.; Rapid and catalyst-free α -halogenation of ketones using *N*-halosuccinimides in DMSO. *Synthetic Communications*, **2007**, 37(23), 4149.
- Srivastava, P. K.; Sharma, R. D.; Saleem, M.; A conveniente method for the preparation of monosubstituted guanidines. *Current Science*, **1976**, 45(21), 764.
- Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Hubbard, S.; Tang, F.; Lipson, K.; Schreck, R.; Zhou, Y.; McMahon, G.; Tang, C. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 2655.
- Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 41, 2588.
- Tavares, F. X.; Boucheron, J. A.; Dickerson, S. H.; Griffin, R. J.; Preugschat, F.; Thomson, S. A.; Wang, T. Y.; Zhou, H. -Q.; *N*-Phenyl-4-pyrazolo[1,5-*b*]pyridazin-3-ylpyrimidin-2-amines as potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase 3 with good cellular efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 47(19), 4716.

- Teixidó, J.; Tesis Doctoral. Síntesi de Sistemes 1,6-Naftiridínics. *IQS, Barcelona*, **1991**.
- Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A.; Tyrosine kinase inhibitors 7. 7-Amino-4-(phenylamino)- and 7-amino-4-[(phenylmethyl)amino]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines: A new class of inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, *38*, 3780.
- Thompson, A. M.; Connolly, C. J. C.; Hamby, J. M.; Boushelle, S.; Hartl, B. G.; Amar, A. M.; Kraker, A. J.; Driscoll, D. L.; Steinkampf, R. W.; Patmore, S. J.; Vincent, P. W.; Roberts, B. J.; Elliott, W. L.; Klohs, W.; Leopold, W. R.; Hollis Showalter, H. D.; Denny, W. A.; 3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridine-2,7-diamines and related 2-urea derivatives are potent and selective inhibitors of the FGF Receptor-1 tyrosine kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, *43*, 4200.
- Thompson, A. M.; Delaney, A. M.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Spoon, T. A.; Crean, S. M.; Hollis Showalter, H. D.; Denny, W. A.; Synthesis and structure-activity relationships of soluble 7-substituted 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2-amines and related ureas as dual inhibitors of the Fibroblast Growth Factor Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 tyrosine kinases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, *48*, 4628.
- Thompson, A. M.; Murray, D. K.; Elliot, W. L.; Fry, D. W.; Nelson, J. M.; Hollis Showalter, H. D.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Denny, W. A.; Tyrosine kinase inhibitors 13. Structure-activity relationships for soluble 7-substituted 4-[(3-bromophenyl)amino]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines designed as inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, 3915.
- Toguem, S. T.; Villinger, A.; Langer, P.; First site-selective Suzuki-Miyaura reactions of 2,3,4-tribromothiophene. *Synlett*, **2010**, *6*, 909.
- Tomás, X.; Fernández-Ruano, L.; *Diseño y análisis de experimentos en Temas avanzados de quimiometría*. eds. Blanco, M.; Cerdà, V.; Universitat de les Illes Balears, **2007**.
- Trattner, R. B.; Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; Sharefkin, D. M.; Deamination studies on pyrimidine and condensed pyrimidine systems. *Journal of Organic Chemistry*, **1964**, *29*(9), 2674.
- Traxler, P.; Furet, P.; Mett, H.; Buchdunger, E.; Meyer, T.; Lydon, N. B.; 4-(phenylamino)pyrrolopyrimidines: potent and selective ATP side directed inhibitors of the EGF-receptor protein kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*(12), 2285.
- Tremblay, M. S.; Halim, M.; Samesraxler, D.; Cocktails of Tb³⁺ and Eu³⁺ complexes: a general platform for the design of ratiometric optical probes. *Journal of American Chemical Society*, **2007**, *129*(24), 7570.

- Trumpp-Kallmeyer, S.; Rubin, J. R.; Humblet, C.; Hamby, J. M.; Hollis Showalter, H. D.; Development of a binding model to protein tyrosine kinases for substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*, 1752.
- Uno, M.; Seto, K.; Ueda, W.; Masuda, M.; Takahashi, S.; A convenient synthesis of alkyl arylcyanoacetates by palladium-catalyzed aromatic substitution. *Synthesis*, **1985**, 506.
- Ullah, I.; Nawaz, M.; Villinger, A.; Langer, P.; Synthesis of trifluoromethylsubstituted di- and terphenyls by site-selective Suzuki-Miyaura reactions of 1,4-dibromo-2-trifluoromethylbenzene. *Synlett*, **2011**, *13*, 1895.
- Ushkov, A. V.; Grushin, V. V.; Rational catalysis design on the basis of mechanistic understanding: highly efficient Pd-catalyzed cyanation of aryl bromides with NaCN in recyclable solvents. *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*(28), 10999.
- van der Kuip, H.; Wohlbold, L.; Oetzel, C.; Schwab, M.; Aulitzky, W. E.; Mechanisms of clinical resistance to small molecule tyrosine kinase inhibitors targeting oncogenic tyrosine kinases. *American Journal of Pharmacogenomics*, **2005**, *5*(2), 101.
- Véliz, E. A.; Easterwood, L. M.; Beal, P. A.; Substrate analogues for an RNA-editing adenosine deaminase: mechanistic investigation and inhibitor design. *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*(36), 10867.
- Ventura, J. -J.; Nebreda, A. -R.; Protein kinases and phosphatases as therapeutic targets in cancer. *Clinical Translations in Oncology*, **2006**, *8*(3), 153.
- Victory, P.; Crespo, A.; Garriga, M.; Nomen, R.; New synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines, III. Nucleophilic substitution on 4-amino-2-halo- and 2-amino-4-halo-5,6-dehydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. *Journal of Heterocyclical Chemistry*, **1988**, *25*(1), 245.
- Victory, P.; Crespo, A.; Nomen, R.; Borrell, J. I.; Nueva síntesis de pirido[2,3-d]pirimidinas. V. Deshidrogenación del anillo dihidropiridónico en sistemas 5- o 6-alkil sustituidos. *Afinidad*, **1989**, *46*, 107.
- Victory, P.; Diago, J.; Contribution to the synthesis of glutarimides. *Afinidad*, **1978**, *35*, 154.
- Victory, P.; Diago, J.; Contribution to the synthesis of glutarimides II. *Afinidad*, **1978**, *35*, 161.
- Victory, P.; Garriga, M.; Cyclation of dinitriles by hydrogen halides. 1, Hydrogen bromide. The temperature as a novel determining factor of the direction of cyclation. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 1947.
- Victory, P.; Garriga, M.; Cyclation of dinitriles by hydrogen halides. 2, Hydrogen chloride and hydrogen iodide. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2853.

- Victory, P.; Garriga, M.; Cyclation of dinitriles by hydrogen halides. 3, the influence of tautomerism. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 3053.
- Victory, P.; Jover, J. M.; Nomen, R.; Las 3-ciano-2-metoxi-2,3-dehidropiperidin-6-onas como productos de partida en síntesis. Síntesis de heterociclos, I. *Afinidad*, **1981**, *38*, 497.
- Victory, P.; Jover, J. M.; Sempere, J.; Busquets, N.; Contribución a la síntesis de glutarimidias III. *Afinidad*, **1981**, *38*, 491.
- Victory, P.; Nomen, R.; Colomina, O.; Garriga, M.; Crespo, A.; A new síntesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, 1. Reaction of 6-alkoxy-5-ciano-3,4-dihydro-2-pyridones with guanidine and cyanamide. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 1135.
- Victory, P.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; A synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridines. *Heterocycles*, **1992**, *34(10)*, 1905.
- Victory, P.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Busquets, N.; 1,2,3,4-Tetrahydro-1,6-naphthyridines, Part 2. Formation and unexpected reactions of 1,2,3,4-tetrahydro-7*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridine-2,7-ones. *Heterocycles*, **1993**, *36(1)*, 1.
- Wang, S. Y.; Chemistry of pyrimidines. I. The reaction of bromine with uracils. *Journal of Organic Chemistry*, **1959**, *24(1)*, 11.
- Wang, B.; Sun, H. -X.; Sun, Z. -H.; Lin, G. -Q.; Direct B-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling of trialkylboranes with aryl bromides in the presence of unmasked acidic or basic functions and base-labile protections under mild non-aqueous conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, *351(3)*, 415.
- Wang, Z.; Fan, R.; Wu, J.; Palladium-catalyzed regioselective cross-coupling reactions of 3-bromo-4-tosyloxyquinolin-2(1*H*)-one with arylboronic acids. A facile and convenient route to 3,4-disubstituted quinolin-2(1*H*)-ones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2007**, *349(11+12)*, 1943.
- Wang, Z.; Wang, B.; Wu, J.; Diversity-oriented synthesis of functionalized quinolin-2(1*H*)-ones via Pd-catalyzed site-selective cross-coupling reactions. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2007**, *9(5)*, 811.
- Werbel, L. M.; Elslager, E. F.; Hess, C.; Hutt, M. P.; Antimalarial activity of 2-(substitutedamino)-4,6-bis(trichloromethyl)-1,3,5-triazines and *N*-(chlorophenyl)-*N'*-[4-(substitutedamino)-6-(trichloromethyl)-1,3,5-triazin-2-yl]guanidines. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, *30(11)*, 1943.
- Wissing, J.; Godl, K.; Brehmer, D.; Blencke, S.; Weber, M.; Habenberger, P.; Stein-Gerlach, M.; Missio, A.; Cotton, M.; Müller, S.; Daub, H.; Chemical proteomic analysis reveals alternative

modes of action for pyrido[2,3-*d*]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *Molecular & Cellular Proteomics*, **2004**, 3(12), 1181.

- Witherington, J.; Bordas, V.; Gaiba, A.; Garton, N. S.; Naylor, A.; Rawlings, A. D.; Slingsby, B. P.; Smith, D. G.; Takle, A. K.; Ward, R. W.; 6-Aryl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: Potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 13, 3055.

- Witherington, J.; Bordas, V.; Gaiba, A.; Naylor, A.; Rawlings, A. D.; Slingsby, B. P.; Smith, D. G.; Takle, A. K.; Ward, R. W.; 6-Heteroaryl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: Potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 13, 3059.

- Witherington, J.; Preparation of pyrazolopyridines as GSK-3 inhibitors. *WO 2003068773*, **2003**.

- Wong, W. F.; Inhibitors of the tyrosine kinase signaling cascade for asthma. *Current Opinion in Pharmacology*, **2005**, 5(3), 264.

- Wu, C. -F. J.; Hamada, M.; *Experiments. Planning, analysis, and parameter design optimization*, ed. John Wiley & Sons: USA, **2000**.

- Wunz, T. P.; Dorr, R. T.; Alberts, D. S.; Tunget, C. L.; Einpahr, J.; Milton, S.; Remers, W. A.; New antitumor agents containing the anthracene nucleus. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30(8), 1313.

- Yarden, Y.; Ullrich, A.; Growth factor receptor tyrosine kinases. *Ann. Rev. Biochem.*, **1988**, 57, 443.

- Zha, Z.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 101565392.

- Zhu, L.; Guo, P.; Li, G.; Lan, J.; Xie, R.; You, J.; Simple copper salt-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 8535.

- Zimmermann, J.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Lydon, N. B.; Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, 7(2), 187.

- Zimmermann, J.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Lydon, N. B.; Traxler, P.; Phenylamino-pyrimidine(PAP)-derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, 6(11), 1221.

ANEXO: Publicaciones derivadas

Synthesis of 2-arylamino substituted 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7(8*H*)-ones from arylguanidines

Iñaki Galve · Raimon Puig de la Bellacasa ·
David Sánchez-García · Xavier Batllori ·
Jordi Teixidó · José I. Borrell

Received: 20 April 2012 / Accepted: 24 September 2012
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2012

Abstract A practical protocol was developed for the synthesis of 2-arylamino substituted 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones from α,β -unsaturated esters, malononitrile, and an aryl substituted guanidine via the corresponding 3-aryl-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones. Such compounds are formed upon treatment of 2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles with an aryl substituted guanidine in 1,4-dioxane and are converted to the desired 4-aminopyridopyrimidines with NaOMe/MeOH through a Dimroth rearrangement. The overall yields of this three-step protocol are, generally speaking, higher than the multicomponent reaction, previously developed by our group, between an α,β -unsaturated ester, malononitrile, and an aryl substituted guanidine.

Keywords Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones · Arylguanidines · 3-Aryl-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones · Dimroth rearrangement

Introduction

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones are a kind of bicyclic heterocyclic compounds for which very interesting inhibitory activities have been described in the field of protein kinase inhibitors. Thus, compounds of general structure **1** have shown IC₅₀ in the range μM to nM in front of PDFGR,

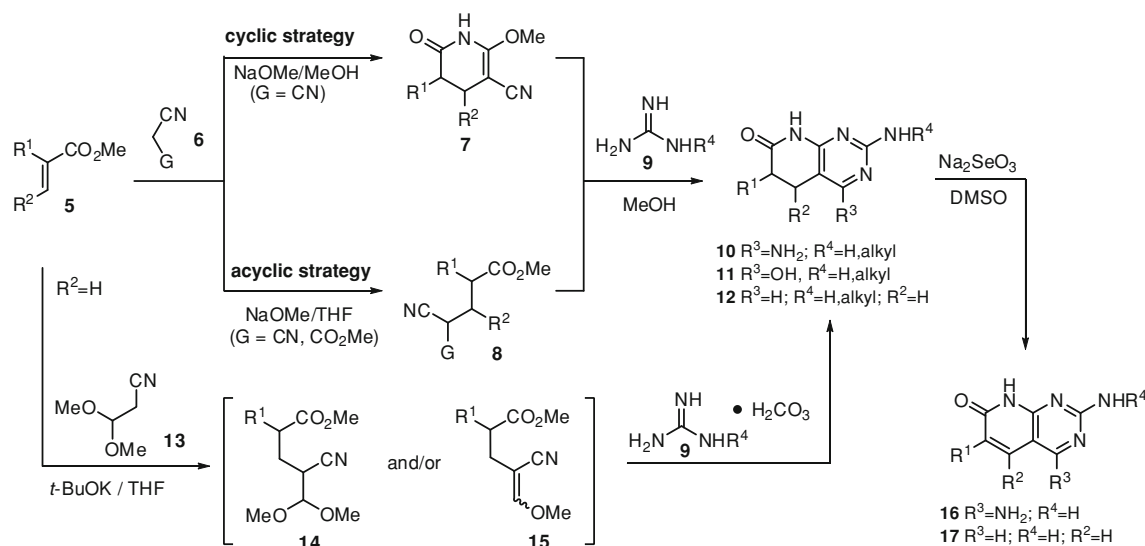
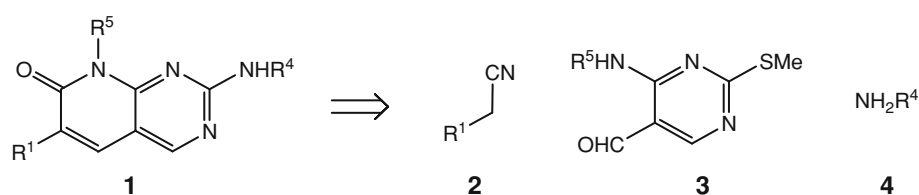
Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11030-012-9398-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

I. Galve · R. Puig de la Bellacasa · D. Sánchez-García · X. Batllori · J. Teixidó · J. I. Borrell (✉)
Grup d'Enginyeria Molecular, Institut Químic de Sarrià,
Universitat Ramon Llull, Via Augusta 390, 08017 Barcelona, Spain
e-mail: j.i.borrell@iqs.url.edu

FGFR, EGFR, and c-Src particularly when R⁴ is an aryl group [1–8]. These compounds are usually obtained through a multistep strategy in which the pyridine ring is constructed by condensation of a nitrile **2** (bearing the desired substituent R¹) onto a preformed pyrimidine aldehyde **3** bearing substituent R⁵ and a methylthio group which can be later substituted by the NHR⁴ substituent using an amine **4** (Scheme 1).

Through the years our group has been interested in the development of synthetic methodologies for the synthesis of 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones with up to four diversity centers starting from α,β -unsaturated esters (**5**) (Scheme 2). Thus, using the so-called *cyclic strategy*, the 2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles (**7**) are obtained by reaction of an α,β -unsaturated ester (**5**) and malononitrile (**6**, G = CN) in NaOMe/MeOH [9]. Treatment of pyridones **7** with guanidine systems (**9**, R⁴ = H, alkyl) affords 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines (**10**, R³ = NH₂) [10]. An *acyclic* variation of the above protocol allows the synthesis of pyridopyrimidines (**10**, R³ = NH₂) from the corresponding Michael adducts (**8**, G = CN) after cyclization with a guanidine **9** [11]. Similarly 4-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidines (here depicted as the hydroxyl tautomer **11**, R³ = OH) are obtained by treating intermediates (**8**, G = CO₂Me), result of a Michael addition between **5** and methyl cyanoacetate (**6**, G = CO₂Me), with guanidines **9** [12]. Such *acyclic* protocol was amenable to a multicomponent microwave-assisted cyclocondensation to afford compounds **10** and **11** via Michael adducts **8** [13]. We have also achieved 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines (**12**; R³ = H) through the Michael addition of 2-aryl substituted acrylates (**5**; R¹ = aryl, R² = H) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**13**) which leads, depending on the reaction temperature (60 or –78 °C, respectively), to a 4-methoxymethylene substituted 4-cyanobutyric ester (**15**) or to a 4-dimethoxymethyl 4-cyanobutyric ester (**14**). These

Scheme 1 Strategy for the preparation of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**1**)



Scheme 2 Strategies for the synthesis of 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones and conversion to totally dehydrogenated pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones

compounds are subsequently converted to the desired 4-unsubstituted compound (**12**; $R^3 = \text{H}$) upon treatment with a guanidine carbonate **9** under microwave irradiation [14]. More recently, we have completed our approach to totally dehydrogenated pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**16**; $R^4 = \text{H}$) and (**17**; $R^4 = \text{H}$) by using sodium selenite (Na_2SeO_3) in DMSO as oxidant, although the yields highly depend on the nature and position of the substituents present in the pyridone ring [15].

Although extensive efforts have been devoted to develop straightforward strategies for the construction of such kind of heterocycles, very little has been made to introduce 2-aryl amino substituents ($R^4 = \text{aryl}$) by using arylguanidines (**9**; $R^4 = \text{aryl}$) as starting products. The present paper deals with the somewhat surprising results obtained during such study.

Results and discussion

We started this work assuming that the aforementioned multicomponent reaction would proceed with arylguanidines in a similar way to guanidine, and that we would be able to introduce diversity at R^4 of the pyridopyrimidine skeleton by using a wide range of aryl substituted guanidines.

Surprisingly, the number of commercially available arylguanidines was not very high (a search carried out in eMolecules, <http://www.emol/discretionary-e/discretionary-cules.com>, revealed that there are around 40 different arylguanidines, most of them coming from unusual vendors). Furthermore, when we tested the multicomponent reaction using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**5**{1}; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $R^2 = \text{H}$) or methyl methacrylate (**5**{2}; $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) as model α, β -unsaturated esters, malononitrile **6** ($G = \text{CN}$), and phenylguanidine carbonate (**9**{1}; $R^4 = \text{Ph}$), the corresponding 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines **10**{1,1} ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$) and **10**{2,1} ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$) were obtained in very low yields (20 and 11 %, respectively) in comparison with the mean yields (90–100 %) described for such reaction [13]. It is noteworthy that a search carried out in SciFinder showed that there are just 37 distinct reactions in which phenylguanidine has been used for the construction of a pyrimidine ring in a similar way to our methodology, and the yields are very variable unless the reaction is carried out in the absence of solvent [16].

Such unexpected result led us to revise the use of phenylguanidine carbonate (**9**{1}; $R^4 = \text{Ph}$) in such multicomponent procedure by varying the following factors: (a) commercial or freshly distilled malononitrile; (b) reaction

temperature and time (65 °C and 48 h, or 140 °C and 10 min under microwave irradiation); (c) wet or anhydrous MeOH; (d) source of NaOMe (Na/MeOH, previously synthesized NaOMe, or commercially available NaOMe); and (d) procedure for the activation of phenylguanidine from phenylguanidine carbonate (treatment with NaOMe/MeOH at reflux for 15 min followed by filtration of Na₂CO₃ or microwave irradiation at 65 °C for 15 min followed by filtration of Na₂CO₃). Despite all these variations, the yields obtained for **10**{2,1} (R¹ = Me, R² = H, R⁴ = Ph) were similar within the experimental error (12 ± 5%).

A careful analysis of the reaction crude showed the presence of aniline as a result of the decomposition of phenylguanidine, probably due to the nucleophilic attack of NaOMe or MeOH. Consequently, we decided to reconsider our approach in order to access 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines **10** by using the two-step *cyclic strategy* through pyridones **7** in order to preclude the presence of NaOMe during the treatment with phenylguanidine. Thus, pyridones **7**{1–5} were prepared by treating α , β -unsaturated esters (Fig. 1) with malononitrile **6** (G = CN) in NaOMe/MeOH. **5**{1} was selected because the 2,6-dichlorophenyl substituent is present in several biologically active pyrido[2,3-*d*]pyrimidines [3,17]. Compounds **7**{1–4} were obtained in yields ranging from 36% (**7**{2}; R¹ = Me, R² = H) to 88% (**7**{1}; R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H) (Table 1) by a modification of the classical procedure consisting in the microwave irradiation of the mixture of the corresponding α , β -unsaturated ester, malononitrile, and NaOMe/MeOH in a sealed vial at 85 °C for 30 min (20 min for alkyl substituted esters **5**).

Once pyridones **7**{1–4} were in hand, we tested three different protocols for the synthesis of the corresponding 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines **10** using

phenylguanidine carbonate (**9**{1}; R⁴ = Ph) and *p*-chlorophenylguanidine carbonate (**9**{2}; R⁴ = *p*-ClC₆H₄) as models of arylguanidines: (a) treatment with NaOMe/MeOH, (b) solventless, and (c) in 1,4-dioxane as solvent. We initially tested such variations using pyridone **7**{1} (R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H).

The treatment of **7**{1} with **9**{1} (R⁴ = Ph) and **9**{2} (R⁴ = *p*-ClC₆H₄), previously liberated from carbonate salt, in NaOMe/MeOH afforded pyridopyrimidines **10**{1,1} (R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H, R⁴ = Ph) and **10**{1,2} (R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H, R⁴ = *p*-ClC₆H₄) in 30 and 31% yield, respectively. Although these results are around 10% higher than those obtained using the multicomponent approach, they are still far from yields obtained using guanidine **9** (R⁴ = H) (90–100%).

Then we carried out the same cyclizations in a solventless process using **9**{1} (R⁴ = Ph) and **9**{2} (R⁴ = *p*-ClC₆H₄) as the corresponding carbonates. Solid **7**{1} was intimately mixed with threefold excess of commercial phenylguanidine carbonate (**9**{1}; R⁴ = Ph, having a C₇H₉N₃·(H₂CO₃)_{0.7} stoichiometry) and heated with stirring at 150 °C for 15 h under nitrogen atmosphere to give **10**{1,1} (R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H, R⁴ = Ph) in 69%. The same reaction conditions applied to **7**{1} and *p*-chlorophenylguanidine carbonate (**9**{2}; R⁴ = *p*-ClC₆H₄, having a (C₇H₈ClN₃)₂·(H₂CO₃) stoichiometry) afforded **10**{1,2} (R¹ = C₆H₃-2,6-Cl₂, R² = H, R⁴ = *p*-ClC₆H₄) in 34% yield. The increase of the yield is noteworthy in the case of phenylguanidine but it is not extrapolated to *p*-chlorophenylguanidine.

Consequently, following the methodology proposed by Ha et al. of using THF as solvent in a similar cyclization [18], we decided to use 1,4-dioxane due to its higher boiling point but avoiding the presence of any additional base in the reaction medium. Thus we treated **7**{1} with **9**{1} (R⁴ =

Fig. 1 α , β -Unsaturated esters **5** used for the preparation of 2-arylamino substituted 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**10**)

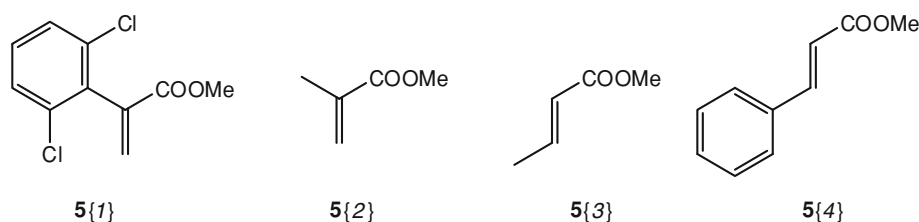


Table 1 Formation of 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**10**) by the two methodologies depicted in Scheme 6

Entry	R ¹	R ²	R ⁴	10 { <i>x</i> , <i>y</i> } ^a yield (%)	7 { <i>x</i> } yield (%)	18 { <i>x</i> , <i>y</i> } yield (%)	10 { <i>x</i> , <i>y</i> } yield (%)
1	C ₆ H ₃ -2,6-Cl ₂	H	Ph	10 {1,1}, 20	7 {1}, 88	18 {1,1}, 94	10 {1,1}, 87, 72 ^b
2	C ₆ H ₃ -2,6-Cl ₂	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	10 {1,2}, 19	7 {1}, 88	18 {1,2}, 97	10 {1,2}, 79, 67 ^b
3	Me	H	Ph	10 {2,1}, 11	7 {2}, 36	18 {2,1}, 89	10 {2,1}, 88, 28 ^b
4	H	Me	Ph	10 {3,1}, 20	7 {3}, 40	18 {3,1}, 40	10 {3,1}, 87, 14 ^b
5	H	Ph	Ph	10 {4,1}, 1	7 {4}, 87	18 {4,1}, 35	10 {4,1}, 87, 27 ^b

^a Multicomponent reaction, ^b yield over three steps

Fig. 2 Superposition of the $^1\text{H-NMR}$ spectra (DMSO- d_6) of compound **18**{*I,I*} (below) and pyridopyrimidine **10**{*I,I*} ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$) (above)

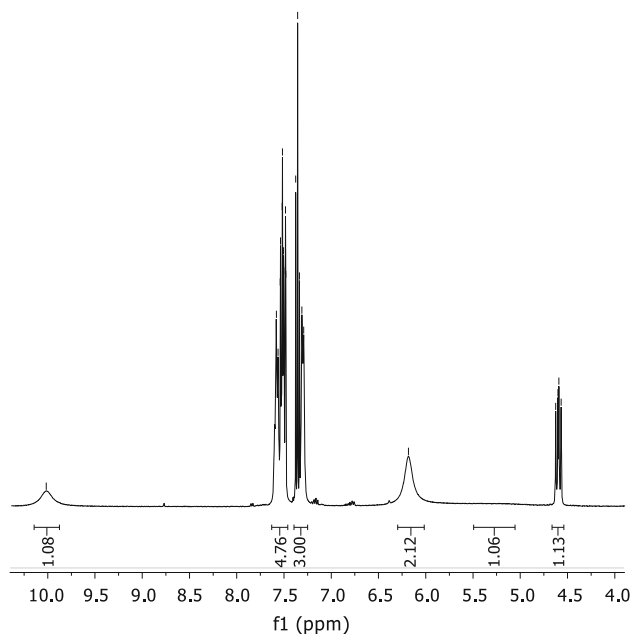
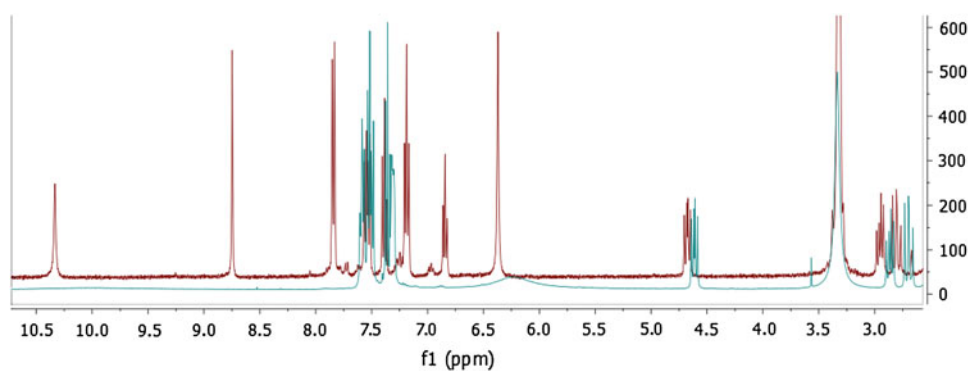


Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **18**{*I,I*} registered in anhydrous DMSO- d_6 showing three N–H signals

Ph), previously liberated from carbonate salt, in 1,4-dioxane under microwave irradiation at 140°C for 30 min to afford a compound **18**{*I,I*}, which being less polar than pyridopyrimidine **10**{*I,I*} ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$), precipitates after concentration of the reaction medium followed by the addition of acetone.

The absence in the IR spectrum of **18**{*I,I*} of a $\text{C}\equiv\text{N}$ stretching band excluded this compound of being a monocyclic heterocycle. On the other hand, a comparison of the $^1\text{H-NMR}$ spectra of **18**{*I,I*} and **10**{*I,I*} registered in DMSO- d_6 (Fig. 2) revealed that the spectrum of **18**{*I,I*} shows similar signals to those present in the spectrum of **10**{*I,I*} but with the following differences: the signals corresponding to the aliphatic protons are slightly shifted to higher field, the aromatic protons are grouped, and the N–H protons (appearing at 6.4, 8.8, and 10.3 in **10**{*I,I*}) appear as a two broad signals, one at 10.03 ppm (1H) and other at 6.23 ppm (3H).

It was necessary to record the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of **18**{*I,I*} (Fig. 3) in anhydrous DMSO- d_6 to reveal the presence of three broad N–H signals at 10.01 (1H), 6.18 (2H), and 5.25 ppm (1H, very broad signal).

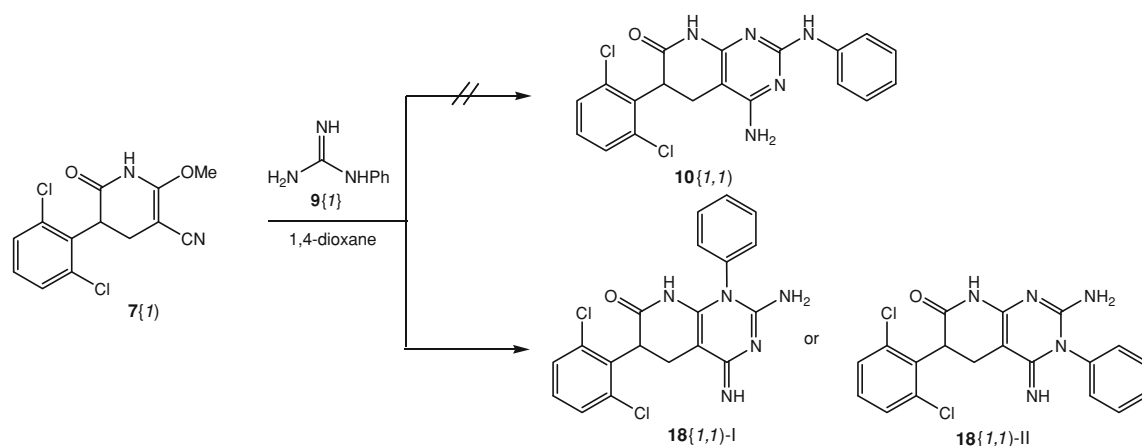
All the attempts carried out to improve such spectrum, by changing the solvent (CDCl_3 , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$) or modifying the temperature ($25\text{--}75^\circ\text{C}$ in DMSO- d_6), were unsuccessful.

On the other hand, the elemental analysis of **18**{*I,I*} is in agreement with the same empirical formula of pyridopyrimidine **10**{*I,I*} ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}_2$). These observations led us to propose two possible structures for **18**{*I,I*}: **18**{*I,I*}-I and **18**{*I,I*}-II (Scheme 3) which differ in the attachment position of the phenyl ring present in the pyrimidine ring (N1 or N3, respectively).

That is to say, surprisingly the cyclization of pyridone **7**{*I*} ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$) with phenylguanidine **9**{*I*} ($\text{R}^4 = \text{Ph}$) in 1,4-dioxane did not afford the expected 2-phenylamino substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **10**{*I,I*} ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$) (Scheme 3) but an isomeric pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, in 95% yield, bearing the phenyl ring linked either at N1 (**18**{*I,I*}-I) or at N3 (**18**{*I,I*}-II) contrary to all the reaction conditions previously employed. In other words, the NH-Ph group of phenylguanidine **9**{*I*} (the less nucleophilic nitrogen, at least in principle) has taken part in the cyclization either by attacking the methoxy group of pyridone **7**{*I*} (formation of **18**{*I,I*}-I) or cyclizing onto the cyano group (leading to **18**{*I,I*}-II).

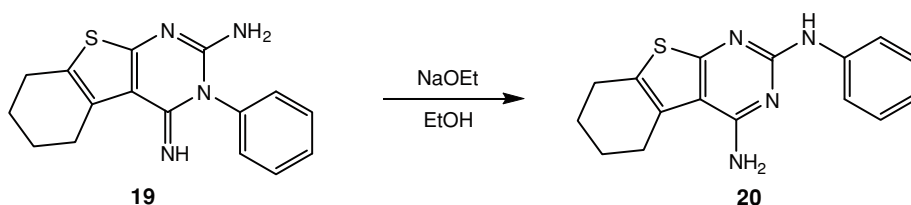
An interesting observation that helped to clarify the structure of **18**{*I,I*} was its transformation into the desired pyridopyrimidine **10**{*I,I*} in 87% yield upon treatment with 1 equiv. of NaOMe in MeOH under microwave irradiation at 160°C for 40 min.

A search carried out in SciFinder Scholar revealed, to the best of our knowledge, a single example of a similar behavior. Thus, the 4-imino-3-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine **19** was converted to the 2-phenylamino substituted thieno[2,3-*d*]pyrimidine **20** in NaOEt/EtOH at 40°C through a Dimroth rearrangement [19,20] (Scheme 4) [21]. One interesting feature of the mass spectrum of **19** is the fragmentation of the



Scheme 3 Possible structures for compound **18{1,1}** formed upon treatment of **7{1}** with **9{1}** ($R^4 = \text{Ph}$) in 1,4-dioxane

Scheme 4 Dimroth rearrangement of 4-imino-3-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine **19** into the 2-phenylamino substituted thieno[2,3-*d*]pyrimidine **20**



phenyl ring linked to the pyrimidine ring ($M^+ - 77$) which is also a characteristic fragmentation in the ESI-MS of **18{1,1}** but it is not present in **10{1,1}**.

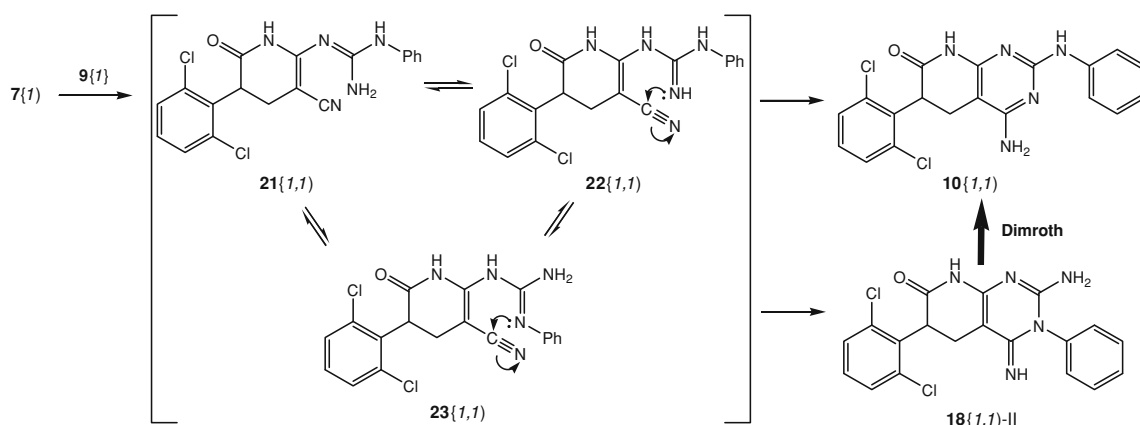
Such Dimroth rearrangement and our knowledge about how the cyclizations proceed in pyridones **7** clearly point to **18{1,1}-II** as the most likely structure for compound **18{1,1}**. Thus, on the one hand, no single example has been found in literature of a Dimroth rearrangement of a pyrimidine structure referable to **18{1,1}-I** and, on the other hand, we always have observed that cyclizations in compounds **7** started by ethylenic nucleophilic substitution of the methoxy group and it is unlikely that the NPh group present in phenylguanidine **9{1}** could cause such substitution. On the contrary, the formation of **10{1,1}** and **18{1,1}-II** (and the conversion of the second in **10{1,1}**) could be easily rationalized (Scheme 5) considering the initial formation of intermediate **21{1,1}**, by substitution of the methoxy group present in **7{1}** by the imino nitrogen of phenylguanidine **9{1}** (the most nucleophilic one, in principle), or alternatively the formation of intermediate **22{1,1}**, by substitution of the methoxy group by the NH₂ group **9{1}**. The subsequent cyclization of **21{1,1}** or **22{1,1}** affords pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **10{1,1}**. If an initial tautomerization would give intermediate **23{1,1}**, the subsequent cyclization of the *N*-phenyl substituted imino nitrogen onto the cyano group would explain the formation of the 3-phenyl substituted pyridopyrimidine **18{1,1}-II**. Treatment of this later with NaOMe/MeOH at 140 °C gives **10{1,1}** through the Dimroth rearrangement.

In order to understand such peculiar behavior it is interesting to note the great difference in solubility between **10{1,1}** and **18{1,1}**. Thus, while **10{1,1}** is virtually insoluble in all solvents except DMSO and TFA, **18{1,1}** is easily soluble in CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,4-dioxane, THF, AcOEt, MeOH, and DMSO revealing that **18{1,1}** is less polar than **10{1,1}**. We consider that this lower polarity combined with the aprotic character of 1,4-dioxane (also less polar than the MeOH normally used in these cyclizations) is the driving force behind the unexpected formation of **18{1,1}**.

All these evidences together allow to conclude, with a high degree of certainty, that the structure of compound **18{1,1}** corresponds to the 3-phenyl substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **18{1,1}-II**.

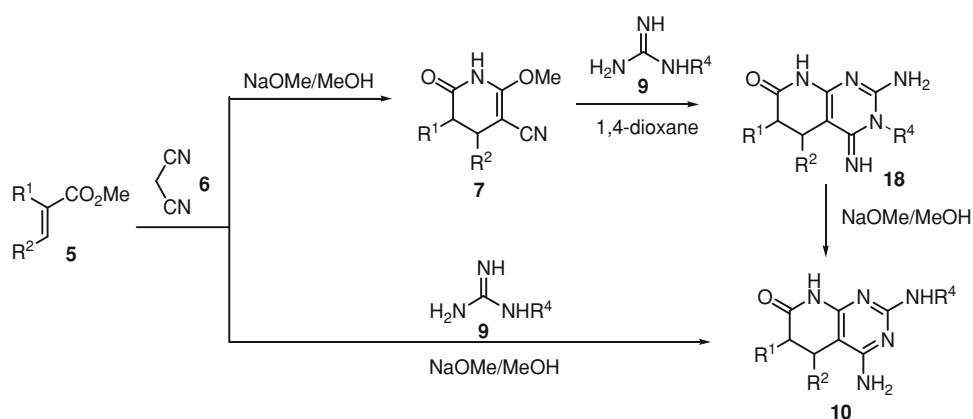
Once established the structure of **18{1,1}**, we first carried out the reaction between **7{1}** and **9{2}** ($R^4 = p\text{-Cl C}_6\text{H}_4$) in 1,4-dioxane to also afford **18{1,2}** ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$) (Scheme 3) in 97 % yield proving the potentiality of such methodology.

Secondly, we searched for the best conditions to transform compounds **18** into the 2-aryl amino substituted pyridopyrimidines **10**. After several trials in which we either added a base to 1,4-dioxane during the condensation between pyridones **7** and phenylguanidines **9** or treated the isolated compounds **18** with a base in a polar solvent, we finally found that the best protocol was to treat the corresponding **18** with 1 equiv. of NaOMe in MeOH under microwave irradiation at 160 °C for 40 min to afford compounds **10** in 86 ± 5 % yield (Scheme 6).



Scheme 5 Mechanistic rationale for the formation of **10**{*I,I*} and **18**{*I,I*}-II

Scheme 6 Strategies for the synthesis of 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**10**)



Consequently, we have two possible methodologies for the synthesis of 2-arylamino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones **10** (Scheme 6): one consists in our classical multicomponent reaction between an α , β -unsaturated ester (**5**), malononitrile (**6**), and a phenylguanidine (**9**) (previously liberated from carbonate salt) in NaOMe/MeOH, and the other proceeds via the 3-aryl substituted pyridopyrimidine **18** (formed upon treatment of pyridones **7** with a phenylguanidine **9** in 1,4-dioxane) which undergoes the Dimroth rearrangement to the 2-arylamino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones **10** by heating in NaOMe/MeOH.

The yields (for each step and the overall yield) obtained for the synthesis of a series of 2-arylamino substituted pyridopyrimidines **10** using both methodologies are summarized in Table 1 for comparative purposes.

The following conclusions can be drawn from the results included in Table 1: (i) the overall yields of formation of 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**10**) via the 3-phenyl substituted pyridopyrimidines **18** are in general higher than those obtained through the multicomponent reaction; (ii) when the α , β -unsaturated ester (**5**) bears a substituent in the β -position (R^2) yields tend to be lower than

when it is present in the α -position (R^1); and (iii) although the multicomponent reaction gives lower yields than the three-step procedure, it could be a good alternative in some cases because it can afford the desired pyridopyrimidine **10** in a single step.

Conclusion

In summary, we have developed a protocol for the synthesis of 2-arylamino substituted 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (**10**) from α , β -unsaturated esters (**5**), malononitrile (**6**), and an aryl substituted guanidine (**9**) via the corresponding 3-aryl substituted pyridopyrimidines **18**, formed upon treatment of pyridones **7** with the aryl substituted guanidine (**9**) in 1,4-dioxane, which underwent the Dimroth rearrangement to the desired 4-aminopyridopyrimidines **10** with NaOMe/MeOH. The overall yields of such three-step protocol are in general higher than the multicomponent reaction between an α , β -unsaturated ester (**5**), malononitrile (**6**), and an aryl substituted guanidine (**9**).

Experimental

General

Melting points (mp) were determined on a Büchi-Tottoli 530 instrument and are uncorrected. Infrared spectra were recorded in a Nicolet Magna 560 FTIR spectrophotometer. ^1H and ^{13}C -NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 300HC (^1H at 300 MHz and ^{13}C at 75.5 MHz) and on a Varian 400-MR (^1H at 400 MHz and ^{13}C at 100.6 MHz) spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (δ , ppm) and are referenced to internal standards tetramethylsilane (TMS) or sodium 2,2,3,3-tetradeutero-3-(trimethylsilyl)propionate (TSPNa) in the case of ^1H -NMR and to residual solvent peak in the case of ^{13}C -NMR. Spectral splitting patterns are designated as s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: complex multiplet, brs: broad signal. Mass spectra were recorded using an Agilent Technologies 5975 spectrometer or registered at the Unidade de Espectrometria de Masas (Universidade de Santiago de Compostela) using a Micromass Autospec spectrometer. Elemental microanalyses were obtained in a EuroVector Euro EA 3000 elemental analyser. All microwave irradiation experiments were carried out in a dedicated Biotage-Initiator microwave apparatus, operating at a frequency of 2.45 GHz with continuous irradiation power from 0 to 400 W with utilization of the standard absorbance level of 400 W maximum power. Reactions were carried out in glass tubes, sealed with aluminum/Teflon crimp tops, which can be exposed up to 250 °C and 20 bar internal pressure. Temperature was measured with an IR sensor on the outer surface of the process vial. After the irradiation period, the reaction vessel was cooled rapidly (60–120 s) to ambient temperature by air jet cooling. Solvents and general reagents for organic synthesis were reagent-grade and were used without further purification (Aldrich). Malononitrile (**6**), phenylguanidine carbonate (**9**{1}), *p*-chlorophenylguanidine carbonate (**9**{1}), methyl methacrylate (**5**{2}), methyl crotonate (**5**{3}), and methyl cinnamate (**5**{4}) are commercially available (Acros, Aldrich, Alfa-Aesar, Sigma). Methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**5**{1}) was obtained from methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acetate (Acros) as previously reported by our group [14].

General procedure for the synthesis of 2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles **7**

A solution of the corresponding α , β -unsaturated ester **5**{*x*} (5.21 mmol) in methanol (20 mL) is added to a mixture of malononitrile **6** (418 mg, 6.33 mmol) and sodium methoxide (406 mg, 7.52 mmol) in a microwave vial. The vial is sealed quickly and heated with microwave irradiation at 85 °C for 30 min (20 min for alkyl substituted esters **5**). At the end of the referred time, the solvent is distilled in vacuo and the oily res-

idue is dissolved in the minimum quantity of water. The solution is kept cold with ice bath and carefully adjusted to pH 7 with aqueous 6 M HCl to allow the precipitation of the desired product as a solid, which can be isolated by filtration. The resulting solid is washed with water carefully and exhaustively to remove any residue of malononitrile. Then the solid is dissolved in CH_2Cl_2 , dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo to afford the corresponding 2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile **7**{*x*}. 5-(2,6-Dichlorophenyl)-2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{1}): As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**5**{1}). The resulting solid is washed with water, manual disaggregation and magnetic stirring in water at room temperature overnight. 88 % yield, white solid. mp: 148–150 °C. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3230, 3186, 2198, 1713, 1645, 1489, 1433, 1258, 1237, 778. ^1H -NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 9.49 (brs, 1H, H-N1), 7.48 (d+d, $J = 8.0$ Hz, 2H, C_6H_3 -2,6- Cl_2), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H- C_6H_3 -2,6- Cl_2), 4.79 (dd, $J = 14.0, 8.3$ Hz, 1H, H-C5), 4.13 (s, 3H, H-C7), 3.13 (dd, $J = 15.3, 14.0$ Hz, 1H, H-C4), 2.55 (dd, $J = 15.3, 8.3$ Hz, 1H, H-C4). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.83 (C6), 157.67 (C2), 132.94 (C9), 130.20 (C10), 129.80 (C11), 128.58 (C12), 118.14 (C8), 61.67 (C3), 59.59 (C7), 43.40 (C5), 26.69 (C4). MS (EI) m/z (%): 296.0 (25) $[\text{M}]^+$, 261.1 (5) $[\text{M}-\text{HCl}]^+$, 186.0 (100). Anal. (%) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 52.55; H, 3.39; N, 9.43. Found: C, 52.69; H, 3.35; N 9.45.

2-Methoxy-5-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{2}): As above using methyl methacrylate (**5**{2}). Neutralization with ice bath is mandatory. Water washing has to be extremely careful. 36 % yield, yellow solid. Spectral data are consistent to those previously described [10].

2-Methoxy-4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{3}): As above using methyl crotonate (**5**{3}). Neutralization with ice bath is mandatory. Water washing has to be extremely careful. 40 % yield, yellow solid. Spectral data are consistent to those previously described [10].

2-Methoxy-4-phenyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{4}): As above using methyl cinnamate (**5**{3}). Neutralization with ice bath is mandatory. At the end of the referred procedure, an intensive wash with cyclohexane is necessary in order to purify the product from methyl cinnamate residues. 87.5 % yield, yellow solid. Spectral data are consistent to those previously described [10].

General procedure for the multicomponent synthesis of 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-ones **10**

4-Amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{1,1}): A mixture of *N*-phenylguanidine carbonate (**9**{1}; $\text{R}^4 = \text{Ph}$, having a

$C_7H_9N_3 \cdot (H_2CO_3)_{0.7}$ stoichiometry) (2146 mg, 12.02 mmol of *N*-phenylguanidine), sodium methoxide (909 mg, 16.83 mmol), and methanol (15 mL) is sealed in a 20 mL microwave vial and heated at 65 °C under microwave irradiation for 15 min. A clear solution with a white precipitate is obtained. The solid is removed by filtration and the mother liquor is transferred to a 20 mL microwave vial together with a mixture of methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate **5**{1} (920 mg, 3.98 mmol) and malononitrile **6** (316 mg, 4.78 mmol). The vial is sealed and heated at 140 °C under microwave irradiation during 10 min. Compound **10**{1,1} is obtained as a white solid that can be isolated by filtration, washed with water, ethanol and diethyl ether to afford 327 mg (20 %) of pure **10**{1,1}. mp >250 °C. IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹): 3399, 3137, 1679, 1637, 1612, 1576, 1442, 1246, 782, 756. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H, H-N8), 8.75 (s, 1H, H-N9), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.59–7.50 (m, 2H, Ph), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ph), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 6.89–6.81 (m, 1H, Ph), 6.37 (s, 2H, H-N4), 4.68 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H, H-C6), 2.95 (dd, *J* = 15.7, 8.8 Hz, 1H, H-C5), 2.81 (dd, *J* = 15.5, 13.4 Hz, 1H, H-C5). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.4 (C7), 161.4 (C4), 158.3 (C2), 155.7 (C8a), 141.4 (Ph), 135.6 (Ph), 135.2 (Ph), 134.8 (Ph), 129.8 (Ph), 129.7 (Ph), 128.3 (Ph), 128.2 (Ph), 120.2 (Ph), 118.4 (Ph), 84.3 (C4a), 43.3 (C6), 23.4 (C5). MS (EI) *m/z*: 399.0 [M]⁺, 364.1 [M-Cl]⁺. Anal. calcd. for C₁₉H₁₅Cl₂N₅O (%): C, 57.01; H, 3.78; N, 17.50. Found: C, 56.89; H, 3.89; N, 17.19.

4-Amino-2-(4-chlorophenylamino)-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**10**{1,2}): As above for **10**{1,1} but using *N*-(*p*-chlorophenyl)guanidine carbonate (**9**{2}; R⁴ = *p*-ClC₆H₄, having a (C₇H₈ClN₃)₂ · (H₂CO₃) stoichiometry) (2412 mg, 12.02 mmol of *N*-(*p*-chlorophenyl)guanidine), sodium methoxide (644 mg, 16.83 mmol), methanol (15 mL), methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate **5**{1} (920 mg, 3.98 mmol), and malononitrile **6** (318 mg, 4.81 mmol) to afford 332 mg (19%). mp >250 °C. IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹): 3393, 3169, 3130, 1682, 1636, 1596, 1491, 1435, 1380, 1283, 1244, 828, 782. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H, H-N8), 8.96 (s, 1H, H-N9), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph), 7.54 (d+d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ph), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ph), 6.42 (s, 2H, H-N4), 4.68 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H, H-C6), 2.95 (dd, *J* = 15.9, 8.9 Hz, 1H, H-C5), 2.80 (dd, *J* = 15.7, 13.3 Hz, 1H, H-C5). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.4 (C7), 161.4 (C4), 158.1 (C2), 155.6 (C8a), 140.5 (Ph), 135.6 (Ph), 135.2 (Ph), 134.8 (Ph), 129.8 (Ph), 129.7 (Ph), 128.3 (Ph), 127.9 (Ph), 123.6 (Ph), 119.8 (Ph), 109.6 (Ph), 84.6 (C4a), 43.2 (C6), 23.4 (C5). MS (EI) *m/z*: 435.1 [M+2]⁺, 398.1 [M-Cl]⁺. Anal. calcd. for C₁₉H₁₄Cl₃N₅O (%): C, 52.5; H, 3.25; N, 16.11. Found: C, 52.74; H, 3.05; N, 16.10.

4-Amino-6-methyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**10**{2,1}): As above for **10**{1,1} but using methyl methacrylate **5**{2} (398 mg, 3.98 mmol).

11 % yield. Spectral data are consistent to those previously described [22].

4-Amino-5-methyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**10**{3,1}): As above for **10**{1,1} but using methyl crotonate **5**{3} (398 mg, 3.98 mmol). 20 % yield. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3470, 3197, 2955, 2920, 1684, 1638, 1593, 1575, 1543, 1438, 1376, 1305, 1214, 793, 758, 699. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.14 (s, 1H, H-N8), 8.73 (s, 1H, H-N9), 7.82 (m, 2H, H-Ph), 7.18 (m, 2H, H-Ph), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ph), 6.42 (s, 2H, H-N14), 3.11–3.00 (m, 1H, H-C5), 2.74 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-C6), 2.26 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-C6), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170.97 (C7), 160.88 (C4), 158.10 (C2), 155.26 (C8a), 141.47 (Ph), 128.19 (Ph), 120.17 (Ph), 118.36 (Ph), 91.22 (C4a), 38.33 (C6), 23.29 (C5), 18.71 (Me). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 270.1 (90) [M+H]⁺, 231.0 (57). HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆N₅O (M+H)⁺: 270.1355. Found: 270.1351.

4-Amino-5-phenyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**10**{4,1}): As above for **10**{1,1} but using methyl cinnamate **5**{4} (645 mg, 3.98 mmol). 1 % yield. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3468, 3201, 3071, 2928, 1685, 1639, 1595, 1575, 1545, 1440, 1374, 800, 748, 701. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.19 (s, 1H, H-N8), 8.79 (s, 1H, H-N9), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ph), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ph), 7.23 – 7.13 (m, 5H, H-Ph), 6.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ph), 6.33 (s, 2H, H-N14), 4.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-C5), 3.07 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H, H-C6), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H, H-C6). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170.27 (C7), 161.39 (C4), 158.57 (C2), 156.70 (C8a), 142.52 (Ph), 141.39 (Ph), 128.46 (Ph), 128.19 (Ph), 126.79 (Ph), 126.63 (Ph), 120.30 (Ph), 118.51 (Ph), 88.74 (C4a), 39.30 (C6), 33.32 (C5). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 332.0 (92) [M+H]⁺, 230.9 (69). HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₉H₁₈N₅O (M+H)⁺: 332.1511. Found: 332.1520.

*General procedure for the synthesis of 3-aryl substituted 4-imino-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones 18*

2-Amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-4-imino-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**18**{1,1}): A mixture of *N*-phenylguanidine carbonate (**9**{1}; R⁴ = Ph, having a C₇H₉N₃ · (H₂CO₃)_{0.7} stoichiometry) (365 mg, 2.04 mmol of *N*-phenylguanidine), sodium methoxide (155 mg, 2.87 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) is sealed in a 20 mL microwave vial and heated at 65 °C under microwave irradiation for 15 min. A clear solution with a white precipitate is obtained. The solid is removed by filtration and the mother liquor is transferred to a 20 mL microwave vial together with 5-(2,6-dichlorophenyl)-2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetra-

hydroxy-pyridine-3-carbonitrile (**7**{1}) (202 mg, 0.68 mmol). The vial is sealed and heated at 140 °C under microwave irradiation for 30 min. The solvent of the red solution obtained is removed in vacuo, and the resulting red oil is treated with acetone (10 mL) and sonication for 10 min while a white precipitate is formed. The solid is filtered, washed with acetone to afford 257 mg (94%) of pure **18**{1,1}. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3478, 3319, 3173, 2920, 1685, 1632, 1605, 1523, 1436, 1379, 1316, 1269, 1197, 775, 760, 702, 516. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.01 (brs, 1H, H-N8), 7.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ph), 7.55–7.47 (m, 3H, H-Ph, C₆H₃-2,6-Cl₂), 7.35 (m, 1H, C₆H₃-2,6-Cl₂), 7.33–7.27 (m, 2H, H-Ph), 6.23 (brs, 3H, H-N4, NH₂), 4.61 (dd, *J* = 13.4, 9.2 Hz, 1H, H-C6), 2.86 (dd, *J* = 15.9, 9.2 Hz, 1H, H-C5), 2.75–2.64 (dd, *J* = 15.9, 13.4 Hz, 1H, H-C5). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.75 (C7), 156.36 (C4), 153.86 (C2), 149.15 (C8a), 135.65 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 135.28 (Ph), 135.19 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 134.76 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 130.51 (Ph), 129.71 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 129.64 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 129.39 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 129.09 (Ph), 128.25 (Ph), 85.05 (C4a), 43.25 (C6), 24.19 (C5). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 399.8 (100) [M+H]⁺. HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₉H₁₆N₅OCl₂ (M+H)⁺: 400.0732. Found: 400.0730.

*2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-6-(2,6-dichlorophenyl)-4-imino-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-one* (**18**{1,2}): As above for **18**{1,1} but using *N*-(*p*-chlorophenyl)guanidine carbonate (**9**{2}; R⁴ = *p*-ClC₆H₄, having a (C₇H₈ ClN₃)₂·(H₂CO₃) stoichiometry) (406 mg, 2.02 mmol of *N*-(*p*-chlorophenyl)guanidine), sodium methoxide (110 mg, 2.04 mmol), 1,4-dioxane (10 mL), and 5-(2,6-dichlorophenyl)-2-methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetra-hydropyridine-3-carbonitrile (**7**{1}) (202 mg, 0.68 mmol) to afford 287 mg (97%) of **18**{1,2}. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3245, 1683, 1634, 1595, 1513, 1281, 785, 765, 711. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.24 (brs, 1H, H-N8), 7.57 (m, 2H, H-Ph), 7.33 (d+d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C₆H₃-2,6-Cl₂), 7.28 (m, 2H, H-Ph), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, C₆H₃-2,6-Cl₂), 6.00 (brs, 3H, H-N4, NH₂), 4.83 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-C6), 2.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, H-C5). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.53 (C7), 156.87 (C4), 153.81 (C2), 149.17 (C8a), 135.64 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 135.21 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 134.77 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 133.77 (C₆H₅-4-Cl), 131.46 (C₆H₅-4-Cl), 131.15 (C₆H₅-4-Cl), 130.40 (C₆H₅-4-Cl), 129.72 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 129.65 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 128.25 (C₆H₃-2,6-Cl₂), 84.67 (C4a), 43.26 (C6), 24.12 (C5). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 434.0 (100) [M+H]⁺, 307.1 (10). HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅N₅OCl₃ (M+H)⁺: 434.0342. Found: 434.0348.

*2-Amino-4-imino-6-methyl-3-phenylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-one* (**18**{2,1}): As

above for **18**{1,1} but using 2-methoxy-5-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{2}) (113 mg, 0.68 mmol). 89% yield. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3488, 3138, 1687, 1633, 1527, 1275, 814, 765, 711, 699. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.69 (brs, 1H, H-N8), 7.61–7.55 (m, 2H, H-Ph), 7.55–7.45 (m, 1H, H-Ph), 7.36–7.18 (m, 2H, H-Ph), 6.10 (brs, 3H, H-N4, NH₂), 2.72 (dd, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H, H-C6), 2.53 (dd, *J* = 15.7, 11.7 Hz, 1H, H-C5), 2.12 (dd, *J* = 15.7, 11.7 Hz, 1H, H-C5), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.13 (C7), 156.71 (C4), 153.59 (C2), 149.78 (C8a), 135.43 (Ph), 130.52 (Ph), 129.41 (Ph), 129.08 (Ph), 86.27 (C4a), 34.46 (C6), 26.16 (C5), 15.56 (Me). MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 270.1 (100) [M+H]⁺, 214.1 (8). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆N₅O (M+H)⁺: 270.1355. Found: 270.1349.

*2-Amino-4-imino-5-methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-one* (**18**{3,1}): As above for **18**{1,1} but using 2-methoxy-4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{3}) (113 mg, 0.68 mmol). 40% yield. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3398, 3156, 1682, 1629, 1516, 1365, 1305, 1269, 1215, 764, 700. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.39 (brs, 1H, H-N8), 7.67–7.61 (m, 2H, H-Ph), 7.60–7.54 (m, 1H, H-Ph), 7.38–7.30 (m, 2H, H-Ph), 3.15–3.06 (m, 1H, H-C5), 2.77 (dd, *J* = 16.4, 7.0 Hz, 1H, H-C6), 2.38 (dd, *J* = 16.4, 1.4 Hz, 1H, H-C6), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.20 (C7), 159.24 (C4), 154.50 (C2), 147.81 (C8a), 135.05 (Ph), 131.27 (Ph), 130.52 (Ph), 129.27 (Ph), 93.85 (C4a), 38.33 (C6), 24.98 (C5), 18.41 (Me). MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 270.1 (100) [M+H]⁺, 228.1 (8). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆N₅O (M+H)⁺: 270.1355. Found: 270.1349.

*2-Amino-4-imino-5-phenyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-one* (**18**{4,1}): As above for **18**{1,1} but using 2-methoxy-4-phenyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile (**7**{4}) (155 mg, 0.68 mmol). 35% yield. mp >250 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3318, 3147, 1685, 1622, 1527, 1307, 759, 700. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.84 (brs, 1H, H-N8), 7.62–7.45 (m, 3H, H-Ph), 7.24 (m, 7H, H-Ph), 6.27 (brs, 3H, H-N), 4.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-C5), 3.02 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1H, H-C6), 2.46 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1H, H-C6). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.45 (C7), 157.28 (C4), 153.99 (C2), 142.96 (C8a), 135.05 (Ph), 134.29 (Ph), 130.63 (Ph), 129.64 (Ph), 129.36 (Ph), 128.48 (Ph), 126.80 (Ph), 126.55 (Ph), 89.23 (C4a), 40.12 (C6), 34.35 (C5). MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 332.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₁₈N₅O (M+H)⁺: 332.1511. Found: 332.1506.

*General procedure for the conversion of 3-aryl substituted 4-imino-3,4,5,6-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones **18** into 4-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones **10***

*4-Amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{1,1}):* A mixture of **18**{1,1} (100 mg, 0.25 mmol), sodium methoxide (14 mg, 0.26 mmol) and methanol (10 mL) is sealed in a 20 mL microwave vial and heated at 160 °C under microwave irradiation for 40 min. The solid obtained is filtered, washed with water, ethanol and diethyl ether to afford 87 mg (87 %) of pure **10**{1,1}. Spectral data are compatible with those of an authentic sample.

*4-Amino-2-(4-chlorophenylamino)-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{1,2}):* As above for **10**{1,1} but using **18**{1,2} (109 mg, 0.25 mmol). 79 % yield. Spectral data are compatible with those of an authentic sample.

*4-Amino-6-methyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{2,1}):* As above for **10**{1,1} but using **18**{2,1} (67 mg, 0.25 mmol). 88 % yield. Spectral data are compatible with those of an authentic sample.

*4-Amino-5-methyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{3,1}):* As above for **10**{1,1} but using **18**{3,1} (67 mg, 0.25 mmol). 87 % yield. Spectral data are compatible with those of an authentic sample.

*4-Amino-5-phenyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**10**{4,1}):* As above for **10**{1,1} but using **18**{4,1} (89 mg, 0.25 mmol): 87 % yield. Spectral data are compatible with those of an authentic sample.

Acknowledgments I. Galve wants to thank IQS for a scholarship. We thank one of the reviewers for an interesting discussion concerning the structure of compounds **18**.

References

- Hamby JM, Connolly CJC, Schroeder MC, Winters RT, Showalter HDH, Panek RL, Major TC, Olsewski B, Ryan MJ, Dahring T, Lu GH, Keiser J, Amar A, Shen C, Kraker AJ, Slintak V, Nelson JM, Fry DW, Bradford L, Hallak H, Doherty AM (1997) Structure–activity relationships for a novel series of pyrido[2,3-d]pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *J Med Chem* 40:2296–2303. doi:10.1021/jm970367n
- Klutchko SR, Hamby JM, Boschelli DH, Wu Z, Kraker AJ, Amar AM, Hartl BG, Shen C, Klohs WD, Steinkampf RW, Driscoll DL, Nelson JM, Elliott WL, Roberts BJ, Stoner CL, Vincent PW, Dykes DJ, Panek RL, Lu GH, Major TC, Dahring TK, Hallak H, Bradford LA, Showalter HD, Doherty AM (1998) 2-Substituted aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. structure-activity relationships against selected tyrosine kinases and in vitro and in vivo anticancer activity. *J Med Chem* 41:3276–3292. doi:10.1021/jm9802259
- Boschelli DH, Wu Z, Klutchko SR, Showalter HD, Hamby JM, Lu GH, Major TC, Dahring TK, Batley B, Panek RL, Keiser J, Hartl BG, Kraker AJ, Klohs WD, Roberts BJ, Patmore S, Elliott WL, Steinkampf R, Bradford LA, Hallak H, Doherty AM (1998) Synthesis and tyrosine kinase inhibitory activity of a series of 2-amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidines: identification of potent, selective platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Med Chem* 41:4365–4377. doi:10.1021/jm980398y
- Dorsey JF, Jove R, Kraker AJ, Wu J (2000) The pyrido[2,3-d]pyrimidine derivative PD180970 inhibits p210Bcr-Abl tyrosine kinase and induces apoptosis of K562 leukemic cells. *Cancer Res* 60:3127–3131
- Wisniewski D, Lambek CL, Liu C, Strife A, Veach DR, Nagar B, Young MA, Schindler T, Bornmann WG, Bertino JR, Kurian J, Clarkson B (2002) Characterization of potent inhibitors of the Bcr-Abl and the c-kit receptor tyrosine kinases. *Cancer Res* 62:4244–4255
- Huang M, Dorsey JF, Epling-Burnette PK, Nimmanapalli R, Landowski TH, Mora LB, Niu G, Sinibaldi D, Bai F, Kraker A, Yu H, Moscinski L, Wei S, Djeu J, Dalton WS, Bhalla K, Loughran TP, Wu J, Jove R (2002) Inhibition of Bcr-Abl kinase activity by PD180970 blocks constitutive activation of Stat5 and growth of CML cells. *Oncogene* 21:8804–8816
- Huron DR, Gorre ME, Kraker AJ, Sawyers CL, Rosen N, Moasser MM (2003) A novel pyridopyrimidine inhibitor of abl kinase is a picomolar inhibitor of Bcr-abl-driven K562 cells and is effective against STI571-resistant Bcr-abl mutants. *Clin Cancer Res* 9:1267–1273
- Wolff NC, Veach DR, Tong WP, Bornmann WG, Clarkson B, Ilaria RL Jr (2005) PD166326, a novel tyrosine kinase inhibitor, has greater antileukemic activity than imatinib mesylate in a murine model of chronic myeloid leukemia. *Blood* 105:3995–4003
- Martínez-Teipel B, Teixidó J, Pascual R, Mora M, Pujolà J, Fujimoto T, Borrell JI, Michelotti EL (2005) 2-Methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles: versatile starting materials for the synthesis of libraries with diverse heterocyclic scaffolds. *J Comb Chem* 7:436–448. doi:10.1021/cc049828y
- Victory P, Nomen R, Colomina O, Garriga M, Crespo A (1985) New synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines. 1. Reaction of 6-alkoxy-5-cyano-3,4-dihydro-2-pyridones with guanidine and cyanamide. *Heterocycles* 23:1135–1141
- Borrell JI, Teixidó J, Matallana JL, Martínez-Teipel B, Colominas C, Costa M, Balcells M, Schuler E, Castillo MJ (2001) Synthesis and biological activity of 7-oxo substituted analogues of 5-deaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid (5-DATHF) and 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid (DDATHF). *J Med Chem* 44:2366–2369. doi:10.1021/jm990411u
- Borrell JI, Teixidó J, Martínez-Teipel B, Serra B, Matallana JL, Costa M, Batllori X (1996) An unequivocal synthesis of 4-amino-1,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,7-diones and 2-amino-3,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-4, 7-diones. *Collect Czech Chem Commun* 61:901–909
- Mont N, Teixidó J, Kappe CO, Borrell JI (2003) A one-pot microwave-assisted synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Mol Divers* 7:153–159. doi:10.1023/B:MODI.0000006808.10647.f8
- Berzosa X, Bellatriu X, Teixidó J, Borrell JI (2010) An unusual Michael addition of 3,3-dimethoxypropanenitrile to 2-aryl acrylates: a convenient route to 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines. *J Org Chem* 75:487–490. doi:10.1021/jo902345r
- Perez-Pi I, Berzosa X, Galve I, Teixido J, Borrell JI (2010) Dehydrogenation of 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones: a convenient last step for a synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. *Heterocycles* 82:581–591

16. Goswami S, Hazra A, Jana S (2009) One-pot two-step solvent-free rapid and clean synthesis of 2-(substituted amino)pyrimidines by microwave irradiation. *Bull Chem Soc Jpn* 82:1175–1181
17. Liu JJ, Luk KC (2006) 5,8-Dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones. US patent 7098332(B2), August 29, 2006 (CAN 141:71554)
18. Ha HH, Kim JS, Kim BM (2008) Novel heterocycle-substituted pyrimidines as inhibitors of NF- κ B transcription regulation related to TNF- α cytokine release. *Bioorg Med Chem Lett* 18: 653–656. doi:10.1016/j.bmcl.2007.11.064
19. El Ashry ESH, El Kilany Y, Rashed N, Assafir H (1999) Dimroth rearrangement: translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles. *Adv Heterocycl Chem* 75:79–165
20. El Ashry ESH, Nadeem S, Raza Shah M, El Kilany Y (2010) Recent advances in the dimroth rearrangement: a valuable tool for the synthesis of heterocycles. *Adv Heterocycl Chem* 101:161–228
21. Shishoo CJ, Jain KS (1993) Reaction of nitriles under acidic conditions Part VII. Study on the reaction of α -aminonitriles with cyanamides to synthesize 2,4-diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidines. *J Heterocycl Chem* 30:435–440
22. Victory P, Crespo A, Garriga M, Nomen R (1988) New synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. III. Nucleophilic substitution on 4-amino-2-halo- and 2-amino-4-halo-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-ones. *J Heterocycl Chem* 25:245–247



①9

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 377 610**

②1 Número de solicitud: 201031311

⑤1 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

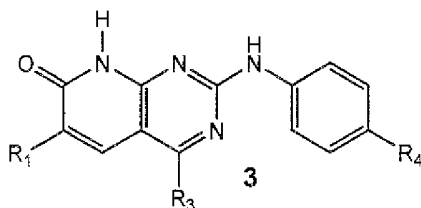
A1

②2 Fecha de presentación: **01.09.2010**④3 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2012**④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
29.03.2012⑦1 Solicitante/s:
**Institut Químic de Sarrià CETS Fundació Privada
Via Augusta 390
08017 Barcelona, ES**⑦2 Inventor/es: **Borrell Bilbao, José Ignacio y
Galve Murillo, Iñaki**⑦4 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario⑤4 Título: **Preparación de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.**

⑤7 Resumen:

Preparación de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.

La presente invención describe un nuevo procedimiento de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general 3, así como nuevos intermedios de síntesis, que comprende las etapas de obtención del compuesto 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (21), por reacción multicomponente entre un acrilato de alquilo (18), malononitrilo (19) y carbonato de fenil guanidina (20); bromación del compuesto (21) para dar bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio (un intermedio de Wheland (1)), que se calienta en DMSO para dar el intermedio 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (2). Este intermedio dibromado se transforma hasta rendir compuestos de fórmula general 3.



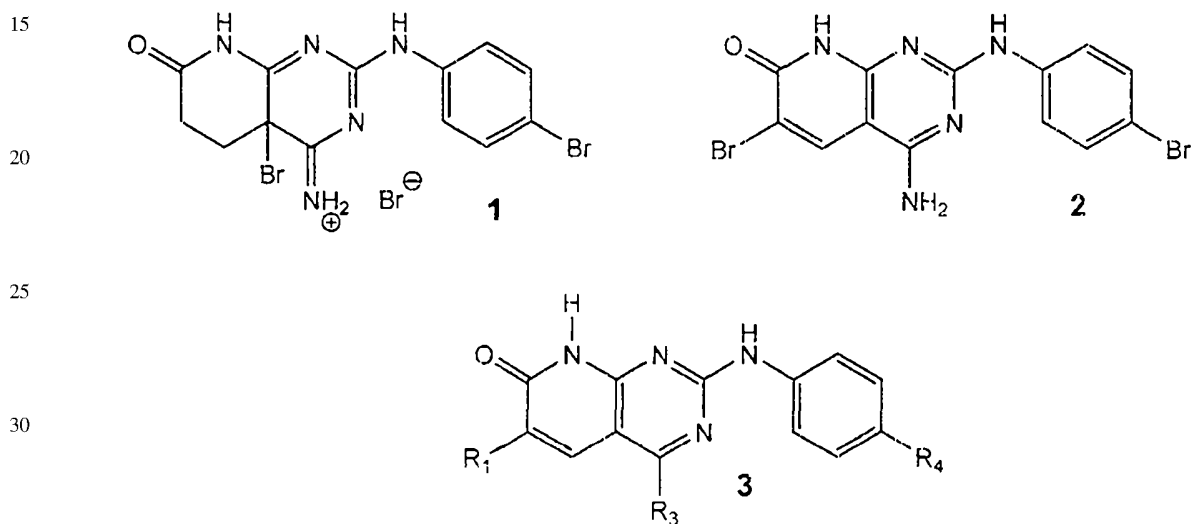
ES 2 377 610 A1

DESCRIPCIÓN

Preparación de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.

5 **Campo de la técnica**

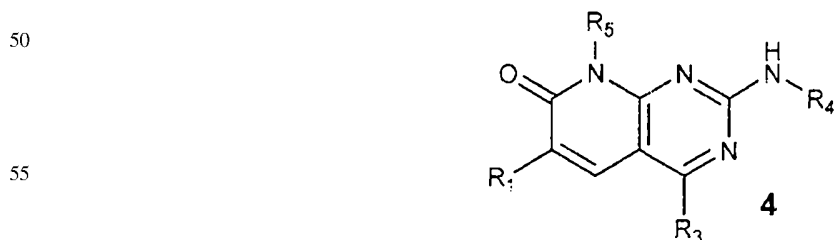
La presente invención se refiere a la síntesis de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general (3) útiles como inhibidores selectivos de las Proteína Quinasas (PKs). El procedimiento de obtención comprende el empleo de dos nuevos compuestos, bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio (1) y 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (2) como intermedios de síntesis.



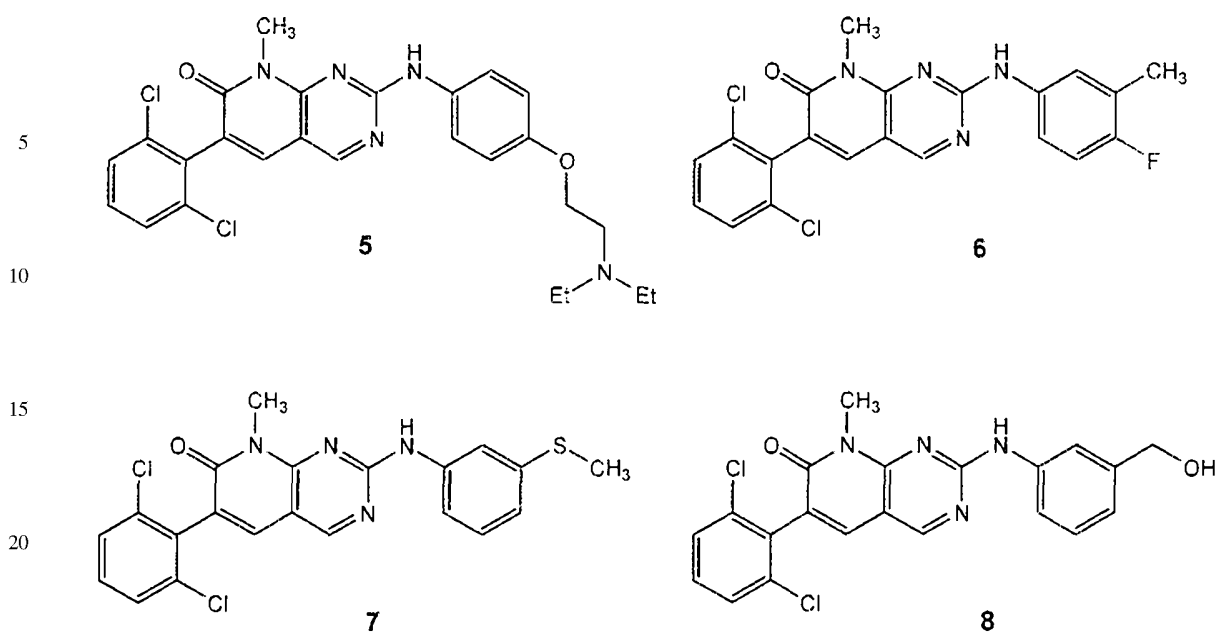
40 **Estado de la técnica**

Las Proteína Quinasas (PKs) se hallan implicadas en procesos tan diversos como la angiogénesis, restenosis, arteriosclerosis y, en particular, en los procesos de crecimiento tumoral. En consecuencia, el desarrollo de inhibidores selectivos de PKs se ha convertido en un área muy activa de investigación. Así, en los últimos años, seis compuestos inhibidores de quinasas han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

45 Los compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general (4) y sus sales en general han demostrado ser inhibidores selectivos de diversas proteína quinasas.

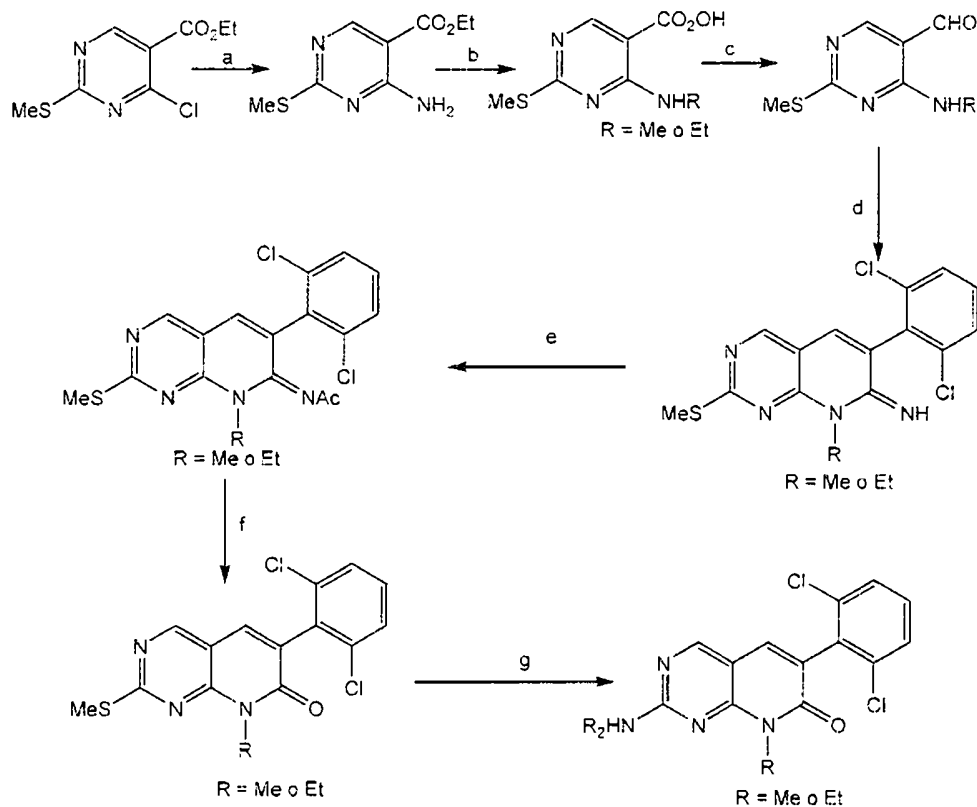


65 Así el compuesto (5) descrito por Klutchko y colaboradores en 1998 (*J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3276-3292) presenta inhibición frente a PDGFR- β , FGFR-1, EGFR y c-Src con IC50 de orden nM. Similarmente, en particular en el estudio de la leucemia mieloide crónica se han desarrollado moléculas como la (6), (7) y (8), que han demostrado ser activas contra c-Abl, la familia de Src y algunos factores de crecimiento como FGFR, PDGFR, EGFR (*Cancer Res.* **2000**, *60*, 3127-3131; *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4244-4255; *Oncogene* **2002**, *21*, 8804-8816; *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 1267-1273).



Los compuestos de fórmula general (4) donde R_5 puede ser H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenoilo o alquinilo opcionalmente sustituidos y donde R_1 y R_4 pueden ser arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos y R_3 puede ser H (preferentemente), NH_2 o OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico) se obtienen en la actualidad a partir de sistemas pirimidínicos sustituidos mediante procedimientos complejos de obtención que comprenden usualmente seis etapas sintéticas (US709833B2). A modo de ejemplo, a continuación se muestra el proceso usado por Klutchko y colaboradores para la síntesis de (5) y de otros compuestos referibles (*J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3276-3292) (Esquema 1).

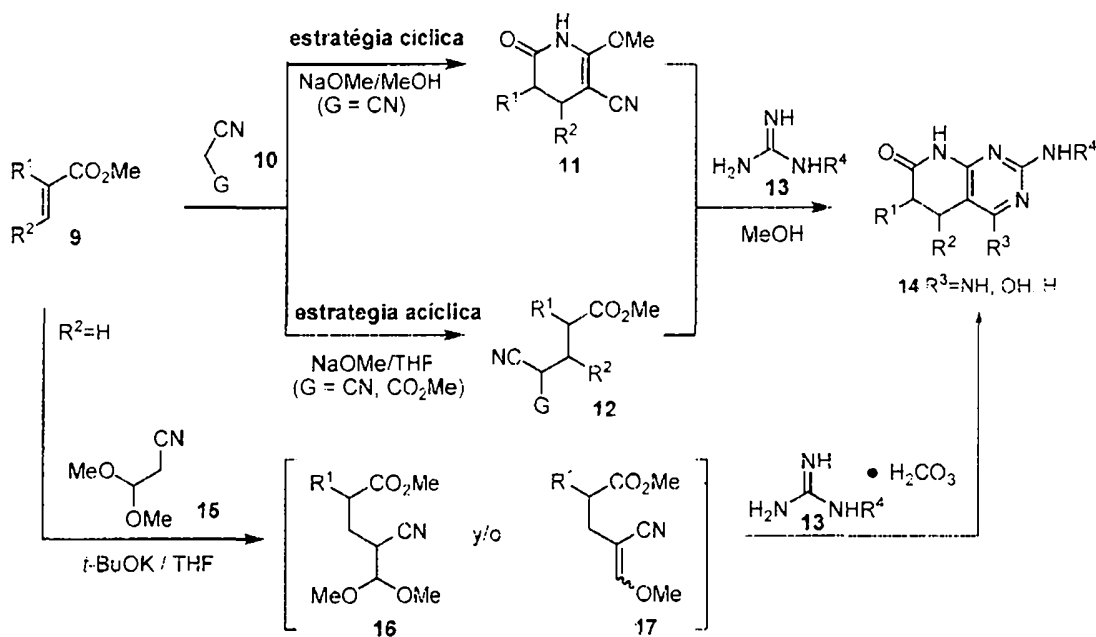
Esquema 1



La característica principal de dichas rutas sintéticas es que la obtención de un nuevo candidato a inhibidor de PKs implica desarrollar el proceso *de novo*, esto es desde el inicio de la ruta sintética, dado que los sustituyentes R_1 y R_4 se introducen en etapas intermedias de dicho itinerario sintético. Se trata, por consiguiente, de un método poco combinatorializable.

En este contexto, Borrell y colaboradores tienen una amplia experiencia en la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas de estructura general (14), donde R^3 puede ser NH_2 o OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico), a partir de ésteres α,β -insaturados (9) (Figura 2). Así, en la llamada *estrategia cíclica* se obtienen los 2-metoxi-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilos (11) por reacción de un éster α,β -insaturado (9) y malononitrilo (10, $G = CN$) en NaOMe/MeOH (P. Victory, J. I. Borrell, "Trends in Heterocyclic Chemistry: 6-Alkoxy-5-cyano-3,4-dihydro-2-pyridones as starting materials for the synthesis of heterocycles", Vol. 3, ed. by J. Menon, Council of Scientific Research Integration, Trivandrum, India, 1993, pp 235-247). El tratamiento de las piridonas (11) con sistemas guanidínicos (13), donde R^4 puede ser H, alquilo, arilo o heteroarilo, rinde las 4-amino-pirido[2,3-*d*]pirimidinas (14) con R^3 igual a NH_2 (P. Victory, J. M. Jover, R. Nomen, *Afinidad*, **1981**, 38, 497; P. Victory, R. Nomen, O. Colomina, M. Garriga, A. Crespo, *Heterocycles*, **1985**, 23, 1135). Por otra parte, la variante *acíclica* del protocolo anterior permite, así mismo, la síntesis de las piridopirimidinas (14) donde R^3 es NH_2 basada en el aislamiento del aducto de Michael correspondiente (12), donde G es CN, y su ciclación posterior con una guanidina (13) (J. I. Borrell, J. Teixidó, J. L. Matallana, B. Martínez-Teipel, C. Colominas, M. Costa, M. Balcells, E. Schuler, M. J. Castillo, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2366).

Esquema 2



Dicha aproximación acíclica permite también la obtención de 4-oxopirido[2,3-*d*]pirimidinas (aquí representadas mediante su tautómero hidroxílico 14, $R^3 = OH$) por tratamiento de los intermedios (12, $G = CO_2Me$), sintetizados por adición de Michael entre un éster α,β -insaturado (9) y cianacetato de metilo (10, $G = CO_2Me$), con guanidinas 13 (J. I. Borrell, J. Teixidó, B. Martínez-Teipel, B. Serra, J. L. Matallana, M. Costa, X. Batllori, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1996**, 61, 901). También se ha descrito una reacción multicomponente por ciclocondensación asistida por microondas que rinde los sistemas (14), donde R^3 es NH_2 o OH, *via* los intermedios (12) (N. Mont, J. Teixidó, J. I. Borrell, and C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5385).

Más recientemente, Borrell y colaboradores han descrito la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 (14; $R^3 = H$) a través de una reacción de Michael no usual entre acrilatos 2-aril sustituidos (9; donde R^1 es arilo y R^2 es H) y 3,3-dimetoxipropanonitrilo (15) que conduce, dependiendo de la temperatura de reacción ($60^\circ C$ o $-78^\circ C$, respectivamente), a un 4-metoximetileno-4-cianobutirato ester (17) o a un 4-dimetoximetil-4-cianobutirato (16). Dichos intermedios pueden ser convertidos en las 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 (14; $R^3 = H$) por tratamiento con carbonato de guanidina (13), donde R^4 puede ser H, arilo, asistida por microondas (X. Berzosa, X. Bellatriu, J. Teixidó, J. I. Borrell, *J. Org. Chem.*: **2010**, 75, 487; X. Berzosa, J. I. Borrell, "Síntesis y usos de 4-cianopentanoatos y 4-cianopentenoatos sustituidos", ES200901191, Abril 29, 2009).

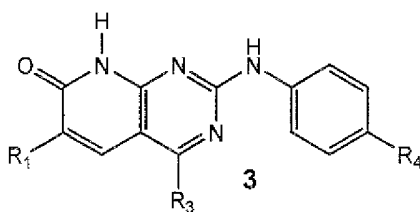
ES 2 377 610 A1

Si bien los sistemas (14) pueden ser convertidos en los compuestos de estructura general (4) con R₅ igual a H mediante deshidrogenación de acuerdo con metodologías previamente descritas por Borrell y colaboradores (P. Victory, A. Crespo, R. Nomen, J. I. Borrell, *Afinidad*, **1989**, 46, 107), dicha metodología adolece de las mismas limitaciones que la empleada usualmente para los sistemas (4): itinerario largo y con introducción de los sustituyentes R₁, y R₄ en etapas muy iniciales.

En consecuencia, sería interesante disponer de un procedimiento de síntesis que supere al menos parte de las desventajas mencionadas, que sea más sencillo, y comprenda un menor número de etapas y que permita obtener distintos compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.

Descripción de la invención

La invención se relaciona en un aspecto con un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general 3,



donde R₁ y R₄, independientemente entre sí, cada uno representa:

- un radical arilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₆ lineal o ramificado, F, Cl, Br, I;

- un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₆ lineal o ramificado, F, Cl, Br, I con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

- un radical -OR₅; o

- un radical -NHR₅,

donde R₅ representa un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un arilo o un heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde

- R₃ representa -NH₂, -OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico) o un átomo de hidrógeno,

que comprende la etapa de calentar el compuesto 1 en dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener sorprendentemente el compuesto 2 que se muestra en el esquema I de reacción. En una realización preferente la temperatura de calentamiento del compuesto 1 es de 80°C en DMSO.

Este compuesto 2 es un intermedio dibromado clave en el procedimiento de síntesis de la presente invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 y un objeto adicional de la misma como se expone más adelante.

El procedimiento, en adelante procedimiento de la invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 comprende además la etapa de obtención del compuesto 1 (intermedio de Wheland) por bromación de un compuesto, el compuesto 21 que se muestra asimismo en el dicho esquema I.

En este sentido los inventores han descubierto asimismo de forma sorprendente que es posible obtener y aislar el compuesto 1, que corresponde a un intermedio de Wheland, a partir del compuesto 21 teniendo en cuenta que en la literatura sólo se han descrito hasta la fecha media docena de ejemplos de intermedios de Wheland aislados y ninguno sobre un sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico.

Esta reacción de bromación puede hacerse en principio con cualquier agente de bromación convencional. En una realización preferente se utiliza bromo en ácido acético glacial que permite la obtención del intermedio de Wheland (bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio o compuesto 1), con un rendimiento del 96%.

Estos compuestos 1 y 21 son otros intermedios en el procedimiento de síntesis de la presente invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 y constituyen objetos adicionales de la misma como se expone más adelante.

5 El procedimiento de la invención comprende además la etapa de obtención del compuesto 21 por reacción multicomponente según se muestra en el esquema I entre los siguientes compuestos: acrilato de alquilo de fórmula 18, malonitrilo 19 y carbonato de fenilguanidina 20 en un solvente de fórmula R''OH donde R' y R'' independientemente entre sí se seleccionan entre metilo y etilo.

10

Esquema I

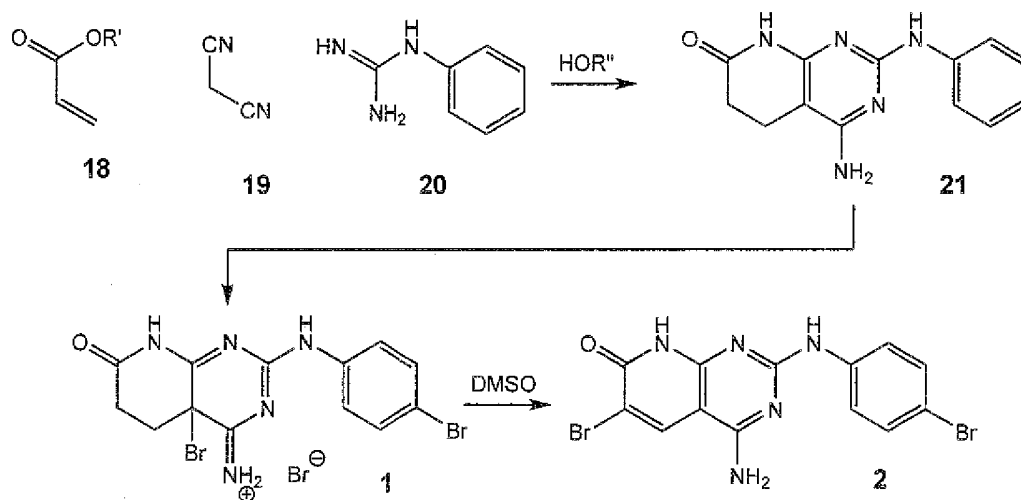
15

20

25

30

35



El procedimiento de la invención comprende una serie de etapas de reacción algunas de ellas opcionales que se resumen en el siguiente esquema II de síntesis. En dicho esquema II las transformaciones que se indican como (iii) y (iv) tienen lugar para obtener los compuestos de fórmula 3 mientras que las que se indican como (i) y (ii) son etapas opcionales.

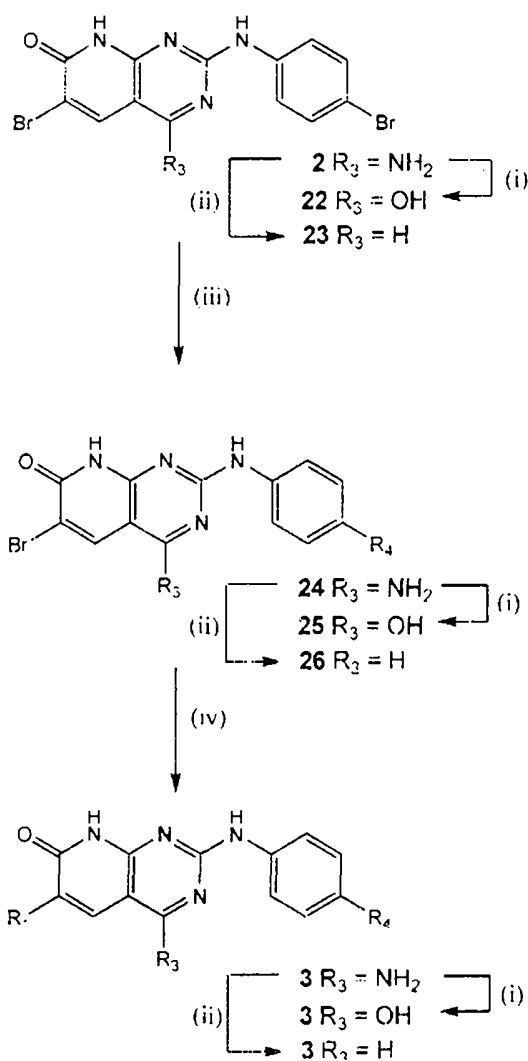
En este sentido el procedimiento de la invención puede comprender además de forma opcional la transformación del compuesto 2 en el compuesto 22 (donde R₃ representa un grupo OH si bien el compuesto 22 se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida (DMF) (i). Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo.

Alternativamente el procedimiento de la invención puede comprender además también de forma opcional la transformación del compuesto 2 en el compuesto 23 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante (ii). El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional conocido para un experto en la materia tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional por ejemplo un tamiz de 4Å. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y temperaturas entre 25 y 70°C.

60

65

Esquema II



El procedimiento de la invención comprende además la introducción de un sustituyente R_4 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, sobre un compuesto seleccionado entre el compuesto 2, compuesto 22 y compuesto 23 (iii).

Dicha introducción puede hacerse según 2 alternativas a) y b):

a) transformando el compuesto 2, 22 o 23 respectivamente en un compuesto de fórmula 24, 25 (si bien en este caso se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) o 26, en el que R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente por reacción de Suzuki con un ácido borónico de fórmula general $R_4B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio, donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente. La reacción con ácido borónico se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte, entendiéndose por tal aquel que no afecta al transcurso de la reacción. Ejemplos de disolvente inertes son entre otros, mezclas de dioxano y agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Ejemplos de bases útiles para llevar a cabo esta etapa son entre otras carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, hidrogenofosfato de sodio, preferiblemente carbonato de cesio. Ejemplos de catalizador de paladio útiles para poner en práctica esta etapa de reacción son entre otros, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), acetato de paladio(II), o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio. En una realización preferente se utiliza tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La reacción se lleva a cabo a una temperatura generalmente comprendida entre 100°C y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. En una realización preferente el disolvente es una mezcla de dioxano y agua y la temperatura de reacción es de 140°C .

ES 2 377 610 A1

b) transformando el compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 (si bien en el caso del compuesto 25 éste se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) respectivamente, en el que R_4 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula general R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido anteriormente, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base. Esta reacción de Ullmann con R_5NH_2 o R_5OH se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte, entendiéndose por tal aquel que no afecta al transcurso de la reacción. Ejemplos de disolventes inertes son entre otros, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Como catalizador de cobre se puede utilizar ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cobre metal, preferiblemente ioduro de cobre (I). Un ligando estabilizador de la especie activa de cobre es un elemento bien conocido para un experto en la materia. Éste puede ser por ejemplo L-lisina, o N-metilglicina, preferiblemente L-lisina. Ejemplos de bases útiles para llevar a cabo esta etapa son entre otras carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, hidrogenofosfato de sodio, preferiblemente carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura generalmente comprendida entre 70°C y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. En una realización preferente el disolvente es DMSO y la temperatura de reacción es de 70°C.

El procedimiento de la invención puede comprender opcionalmente además la transformación de un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 25 (si bien en este caso se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, preferiblemente nitrito de tercbutilo, en dimetilformamida (i). Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C.

Asimismo y de forma alternativa el procedimiento de la invención puede comprender la transformación de un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 26 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de un hidruro de sodio y un agente desecante (ii). El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional, por ejemplo un tamiz de 4Å. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y temperaturas entre 25 y 70°C.

El procedimiento de la invención comprende además la introducción de un sustituyente R_1 sobre un compuesto seleccionado entre el compuesto 24, el compuesto 25 y el compuesto 26 (iv).

Dicha introducción de R_1 puede hacerse mediante dos alternativas c) y d)

c) transformando un compuesto de fórmula 24, 25 o 26, el que R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa, respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_4 representan independientemente entre sí un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, por reacción con un ácido borónico de fórmula general $R_1B(OH)_2$ donde R_1 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente. Las condiciones de reacción de esta etapa son las mismas que las descritas anteriormente en relación con la transformación de un compuesto 2, 22 o 23 en el compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente.

d) transformando un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$ como se ha definido anteriormente, R_3 representa respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno y donde R_1 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido anteriormente en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base. Las condiciones de reacción de esta etapa son las mismas que las descritas anteriormente en relación con la transformación de un compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente.

El procedimiento de la invención puede comprender además de forma opcional la transformación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 en un compuesto de fórmula general 3 donde los sustituyentes R_1 y R_4 se mantienen iguales y donde R_3 representa OH por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida. Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C. Al igual que en el compuesto 25, el compuesto de fórmula general 3 donde R_3 es OH se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico.

Alternativamente y de forma opcional el procedimiento de la invención comprende la transformación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 en un compuesto de fórmula general 3 donde los sustituyentes R_1 y R_4 se mantienen iguales y R_3 representa ahora un átomo de hidrógeno por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante. El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional por ejemplo un tamiz de 4Å.

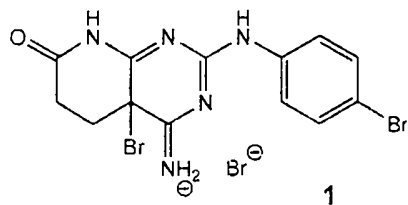
ES 2 377 610 A1

En una realización particular del procedimiento cuando se desea obtener un compuesto de fórmula 3 en el que R_1 y R_4 tienen el mismo significado las etapas (iii) y (iv) pueden hacerse simultáneamente. En este sentido un compuesto de fórmula 2, 22 o 23 se hace reaccionar según se ha descrito anteriormente con un ácido borónico según la reacción de Suzuki o según la reacción de Ullman para obtener (alternativas a) y b)).

5

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 1 que presenta la siguiente fórmula:

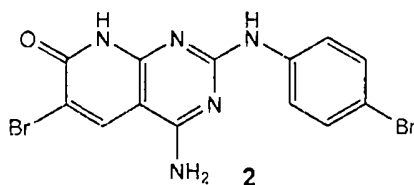
10



20

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 2:

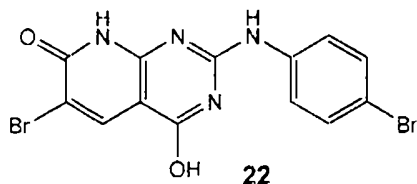
25



35

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 22.

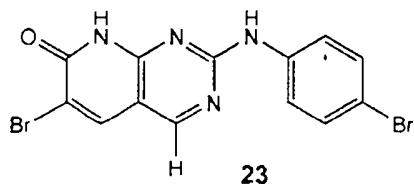
40



50

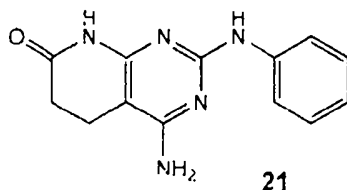
En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 23.

55



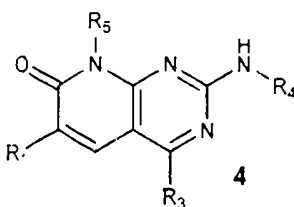
65

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 21:



Tal y como ha quedado de manifiesto el procedimiento de la invención presenta la ventaja de transcurrir a través de una serie de intermedios clave que permiten la preparación de distintos compuestos de fórmula 3 a partir de unos intermedios sin tener que llevar a cabo una síntesis compleja y con numerosas etapas de síntesis.

El procedimiento permite de hecho obtener el núcleo de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona presente en los compuestos (4) mencionados en los Antecedentes de la presente solicitud a partir de un intermedio común que permite la obtención a partir del mismo de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona con diferentes sustituyente en R¹, R³, R⁴ y R⁵ introducidos a voluntad y sin ser necesario reiniciar la síntesis para cada nuevo compuesto de estructura (4) deseado.



Este nuevo procedimiento pasa por la obtención de nuevos intermedios, entre ellos el bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio (compuesto 1) y el 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (compuesto 2), pudiendo obtenerse compuestos de fórmula general (3) a partir de un único intermedio común (compuesto 2).

En este sentido la presencia en el compuesto 2 (así como en los compuestos 22 y 23) de dos átomos de bromo con reactividades diferentes y de un grupo amino en C4 con reactividad diferencial del grupo fenilamino en C2 permite el uso de dicho compuesto dibromado como intermedio clave para la obtención de distintos compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general 3. Dicha aproximación permite la introducción de los sustituyentes R₁ y R₄ iguales o diferentes, en etapas finales de la ruta de síntesis y el empleo de un solo intermedio para acceder a compuestos de fórmula 3 donde R₃ puede ser H, NH₂ o OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico). De hecho, una búsqueda bibliográfica en *SciFinder* ha revelado que existen más de 500 estructuras descritas agrupables dentro de la fórmula general 3.

Por tanto la presente invención proporciona un nuevo procedimiento de síntesis más sencillo, corto y combinatorializable para la obtención de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general 3 con elevado rendimiento.

A continuación, para una mejor comprensión de la presente invención, sin que deba ser interpretado como limitaciones a la misma, se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Obtención de 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (21)

Se pesaron 900 mg de carbonato de fenilguanidina (20) (5,04 mmoles de fenilguanidina, 3,53 mmoles de carbonato), 333 mg de malononitrilo (19) (5,04 mmoles) y 868 mg de acrilato de metilo (18) (10,08 mmoles) en un vial de microondas de 30 mL y se adicionaron 15 mL de metanol. A continuación se selló el vial y se irradió 10 minutos a 140°C. Se formó un sólido en suspensión que se filtró y se lavó con abundante agua, etanol y éter dietílico. Se obtuvieron 516 mg (2,02 mmoles, 40,1%) de 21 en forma de sólido blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3467, 3314, 3198, 2925, 1679, 1641, 1593, 1575, 1543, 1438, 1226, 781, 750, 701 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 10,18 (s, 1H, NHCO), 8,78 (s, 1H, NHPh), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, Ar), 6,40 (s, 2H, NH₂), 2,56 (m, 2H, CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ = 172,1 (CO), 161,8 (NHCN), 158,5 (NCNHPH), 156,7 (NH₂CN), 141,9 (Ar), 128,7 (Ar), 120,6 (Ar), 118,8 (Ar), 86,2 (CH₂C), 30,9 (COCH₂), 17,6 (CH₂C) ppm. HRMS (EI⁺) *m/z* calculado para C₁₃H₁₃N₅O: 255,1120, hallado: 255,1123.

ES 2 377 610 A1

Obtención del bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(4aH)-iminio (1)

5 Se trataron 199 mg (0,779 mmol) de 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (21) con 80 μ L de bromo (255 mg, 1,59 mmol) en 10 ml de ácido acético glacial a 20°C durante 3 horas. Se formó progresivamente un sólido viscoso de color naranja intenso. Se diluyó la solución con agua hasta los 100 mL, se filtró y el sólido aislado se lavó con abundante agua, etanol y éter. Se obtuvieron 370 mg (0,749 mmoles, 96,1%) de la sal imínica 1 en forma de sólido amarillo anaranjado. P.f.: 166°C (descompone). IR (KBr) ν_{\max} : 3399, 3119, 2914, 1710, 1654, 1608, 1544, 1519, 1489, 1209, 1078, 1006, 832, 510 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,80 (s, 1H, NHCO), 10,51 (s, 1H, NHPH), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 2,89 (m, 1H, CH₂CBr), 2,72 (m, 2H, CH₂CO, CH₂CBr), 2,59 (m, 1H, CH₂CO) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 170,9 (CO), 168,3 (CNH₂⁺), 167,1 (NCNHPH), 156,5 (NHCN), 138,3 (Ar), 131,9 (Ar), 123,3 (Ar), 116,7 (Ar), 44,2 (CBr), 30,5 (CH₂CBr), 28,7 (COCH₂) ppm. Análisis % calculado para C₁₃H₁₂Br₃N₅O: C, 31,61; H, 2,45; N, 14,18; hallado: C, 31,86; H, 2,15; N, 14,10. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₁₃H₁₂Br₃N₅O: 489,8508, hallado: 489,8497.

15 *Obtención de 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2)*

20 Se agitaron 101 mg (0,204 mmol) de bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]pirimidin-4(4aH)-iminio (1) en 10 mL de DMSO a 80°C durante 18 horas. Se diluyó la solución con agua hasta los 100 mL, se filtró y el sólido aislado se lavó con abundante agua, etanol y éter. Se obtuvieron 73 mg (0,178 mmoles, 87,3%) de 2 en forma de sólido blanco. P.f.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3456, 3330, 3217, 3096, 2977, 1633, 1603, 1586, 1555, 1438, 1309, 1290, 1268, 608 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,14 (s, 1H, NHCO), 9,43 (s, 1H, NHPH), 8,56 (s, 1H, CBrCH), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,43 (br s, 2H, NH₂), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 160,3 (NHCN), 159,3 (CO), 159,1 (NCNHPH), 155,4 (CNH₂), 139,9 (Ar), 136,7 (CH), 130,9 (Ar), 121,3 (Ar), 112,8 (Ar), 107,8 (CBr), 92,3 (CHC) ppm. Análisis % calculado para C₁₃H₉Br₂N₅O: C, 37,99; H, 2,21; N, 17,04; hallado: C, 37,96; H, 2,26; N, 16,81. HRMS (FAB⁺) m/z calculado para C₁₃H₉Br₂N₅O: 409,9252, hallado: 409,9264.

30 *Obtención de 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (22)*

35 Se pesaron 159 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,387 mmoles) y se dispersaron en 2 mL de dimetilformamida. A continuación se adicionaron separadamente 0,5 mL de agua desionizada y 231 mg de una solución de nitrito de tercbutilo al 90% (2,016 mmol). La mezcla se calentó 2 horas a 65°C. Paulatinamente, se observa como la dispersión se transforma en una solución amarilla.

40 A continuación se trató la solución con 100 mL de agua desionizada y apareció en suspensión un precipitado amarillo pálido de aspecto lechoso. Se filtró dicho sólido y se lavó con abundante agua, etanol y éter dietílico. Se obtuvieron 130 mg (0,316 mmoles, 81,7%) de 22 en forma de sólido amarillo pálido casi blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3420, 3070, 1605, 1571, 1489, 1236, 1002, 820, 785 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,49 (s, 1H, NHCO), 11,02 (br s, 1H, NHCO), 9,33 (s, 1H, NHPH), 8,09 (s, 1H, CHCBr), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 159,3 (CO), 159,1 (NHCN), 155,2 (CO), 151,2 (NCNHPH), 137,4 (CH), 137,3 (Ar), 131,5 (Ar), 122,3 (Ar), 115,3 (Ar), 108,7 (CBr), 97,7 (CCO) ppm.

45 *Obtención de 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (23)*

50 Se pesaron 100 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,243 mmoles) y 2,5 g de sulfato de magnesio en un balón. En atmósfera de nitrógeno se dispersaron los sólidos en 10 mL de dimetilformamida anhidra y se mantuvo la dispersión a 65°C con agitación magnética durante 30 minutos tras los cuáles se adicionaron 0,16 mL de una solución nitrito de tercbutilo al 90% (1,21 mmol). Se calentó la mezcla 2 horas a 65°C manteniendo la atmósfera de nitrógeno.

Se adicionaron 200 mg de hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (5,00 mmol). Se observó evolución intensa de gases y progresiva coloración amarillo-anaranjada de la solución.

55 Se agitó la mezcla formada 30 minutos más a 65°C manteniendo la atmósfera de nitrógeno. A continuación se diluyó con agua hasta 200 mL y apareció un precipitado rojo-anaranjado que fue aislado por filtración. Tras lavar lo con abundante agua, etanol y éter dietílico, se obtuvieron 104 mg de sólido correspondiente a una mezcla del producto de interés y del derivado 4-oxo (22). Tras purificar la mezcla de productos mediante cromatografía empleando sílica como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil, se obtuvieron 31 mg (0,078 mmoles, 32,2%) de 23 en forma de sólido amarillo pálido casi blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,67 (s, 1H, NHCO), 10,22 (s, 1H, NHPH), 8,76 (s, 1H, pirimidina), 8,36 (s, 1H, CHCBr), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 161,1 (NHCN), 159,1 (NCNHPH), 158,3 (CH pirimidina), 154,8 (CO), 139,5 (Ar), 139,2 (CH piridina), 131,6 (Ar), 121,6 (Ar), 114,2 (Ar), 112,6 (CBr), 98 (CHCCH) ppm.

65

ES 2 377 610 A1

Obtención de 4-amino-2-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-ilamino)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (3, R₁=3,4,5-OMePh, R₃=NH₂, R₄=3,4,5-OMePh)

5 Se pesaron 50 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,122 mmoles), 135 mg de carbonato de cesio (0,414 mmoles), 54 mg de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (0,255 mmoles) y 14 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,0 μ moles) en un vial de microondas de 7 mL y se adicionaron 5 mL de una mezcla desoxigenada 4:1 dioxano:agua. Rápídamente se selló el vial y se irradió 15 minutos a 140°C.

10 La solución amarilla obtenida fue diluida con agua hasta los 100 mL y precipitó un sólido que fue filtrado lavado con abundante agua. El sólido amarillento obtenido fue purificado mediante cromatografía empleando sílica como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil.

15 Se obtuvieron 47 mg (0,080 mmoles, 65,9%) de 3 (R₁=3,4,5-OMePh, R₃=NH₂, R₄=3,4,5-OMePh) en forma de sólido amarillo intenso de pureza analítica. P.f.: > 250°C. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.96 (br s, 1H, NHCO), 9.53 (br s, 1H, NHPH), 8.28 (s, 1H, CHCBr), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.50 (br s, 2H, NH₂), 7.13 (s, 2H, Ar), 6.87 (s, 2H, Ar), 3.87 (s, 6H, OMe), 3.85 (s, 6H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ = 162.7 (NHCN), 161.1 (NCNHPH), 159.0 (CNH₂), 155.1 (CO), 153.2 (C_mOMe), 152.3 (C_mOMe), 140.0 (Ar), 136.9 (C_pOMe), 136.6 (C_pOMe), 136.0 (CH), 133.3 (CAr), 132.0 (Ar), 131.5 (Ar), 128.8 (Ar), 126.7 (Ar), 119.6 (Ar), 106.2 (Ar), 103.6 (Ar), 92.0 (CHCCNH₂), 60.1 (mOMe), 55.9 (pOMe) ppm.

25

30

35

40

45

50

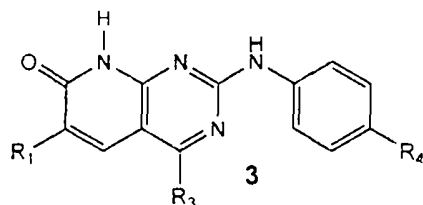
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general 3,



donde R_1 y R_4 , independientemente entre sí, cada uno representa:

un radical arilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, F, Cl, Br, t;

un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, F, Cl, Br, I con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

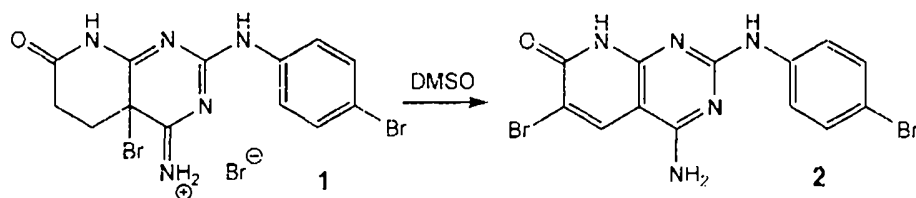
un radical $-OR_5$; o

un radical $-NHR_5$,

donde R_5 representa un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; un arilo o un heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde

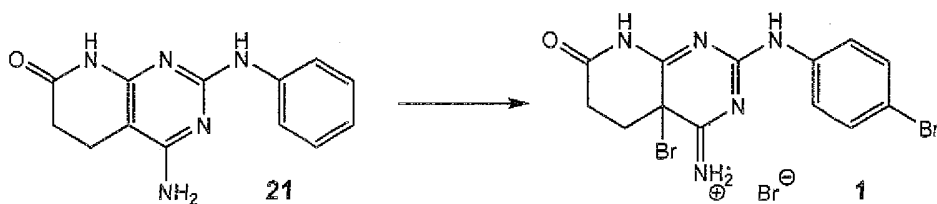
R_3 representa $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno,

que comprende



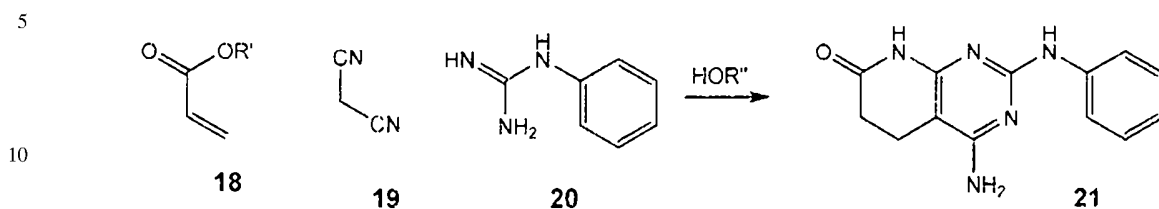
calentar el compuesto 1 en dimetilsulfóxido para obtener el compuesto 2.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además una reacción de bromación del compuesto 21 para obtener el compuesto 1.

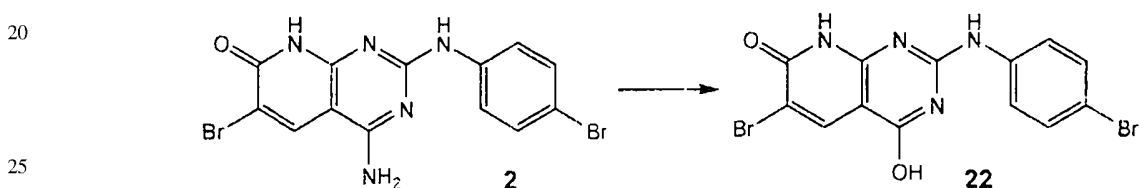


ES 2 377 610 A1

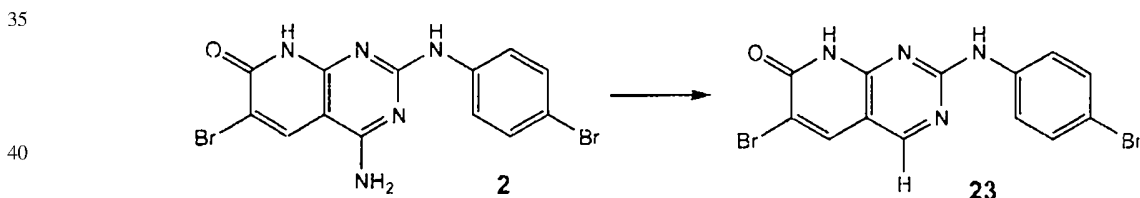
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende además la obtención del compuesto 21 por reacción multicomponente entre los siguientes compuestos de fórmula 18, 19 y 20 en un solvente de fórmula $R''OH$ donde R' y R'' independientemente entre sí se seleccionan entre metilo y etilo



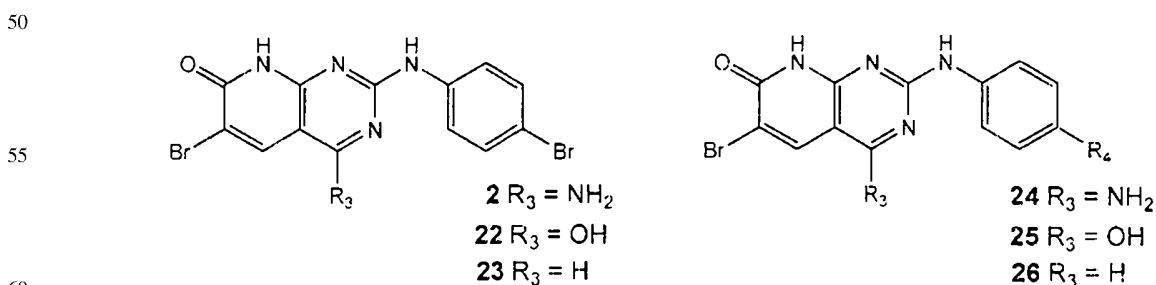
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende opcionalmente además transformar el compuesto 2 en el compuesto 22 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.



5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende opcionalmente además transformar el compuesto 2 en el compuesto 23 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.



6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además transformar el compuesto 2, 22 o 23 en el compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente en el que R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, por reacción con un ácido borónico de fórmula general $R_4B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio, donde R_4 tiene el significado definido en la reivindicación 1.



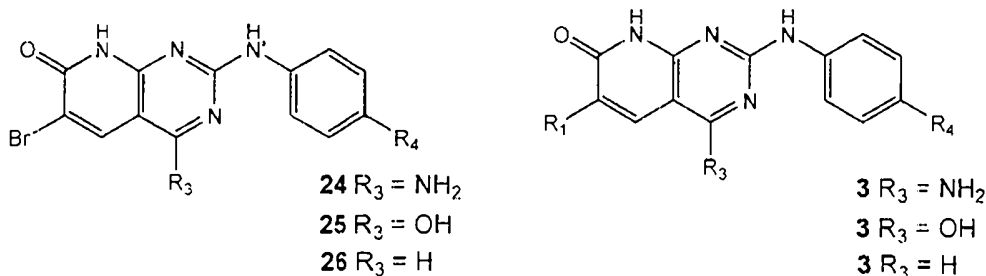
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además transformar el compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente en el que R_4 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base.

ES 2 377 610 A1

8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 25 donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.

9. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 26 donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además transformar un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 el que R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa, respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno y donde R_1 y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, por reacción con un ácido borónico de fórmula general $R_1B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio donde R_1 tiene el significado definido en la reivindicación 1.

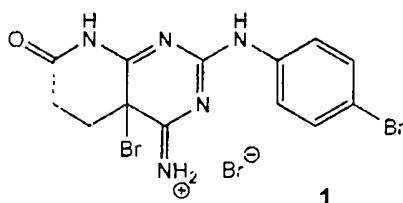


11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además transformar un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno, donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 y donde R_1 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 y R_1 y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1 en un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa OH y R_1 , y R_4 mantienen su significado por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 y R_1 , y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, en un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_1 y R_4 mantienen su significado, por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.

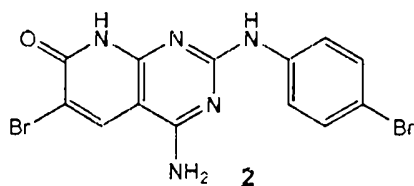
14. Compuesto 1 que presenta la siguiente fórmula:



ES 2 377 610 A1

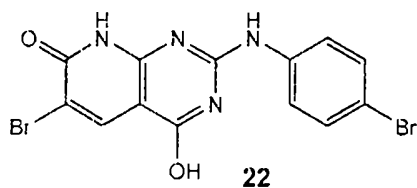
15. Compuesto 2 que presenta la siguiente fórmula:

5



16. Compuesto 22 que presenta la siguiente fórmula:

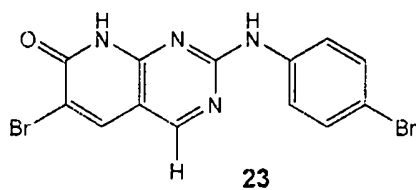
15



25

17. Compuesto 23 que presenta la siguiente fórmula:

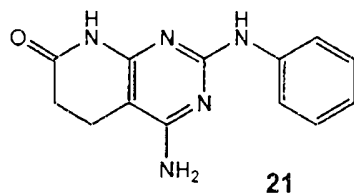
30



40

18. Compuesto 21 que presenta la siguiente fórmula:

45



55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201031311

22 Fecha de presentación de la solicitud: 01.09.2010

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: **C07D471/04** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	I. PEREZ-PI et al., "An unusual Michael addition of 3,3-dimethoxypropanenitrile to 2-aryl acrylates: A convenient route to 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines", J. Org. Chem., 2010 [accesible en línea 12.10.2009], vol. 75, páginas 487-490.	1-18
A	N. MONT et al., "A three-component synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines", Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, páginas 5385-5387.	1-18
A	I. PEREZ-PI et al., "Dehydrogenation of 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones: A convenient last step for a synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones", Heterocycles, 2010, [accesible en línea 16.06.2010] vol. 82, nº 1, páginas 581-591.	1-18
A	S. N. VANDERWEL et al., "Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of cyclin-dependent", J. Med. Chem., 2005, vol. 48, páginas 2371-238.	1-18
A	WO 2009132980 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 05.11.2009, página 63.	1-18
A	WO 2008127678 A1 (EX-ELIXIS) 23.10.2008, páginas 54-57,67-69; reivindicación 16.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

01.02.2012

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS, REGISTRY, XPESP, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.02.2012

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-18
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-18
Reivindicaciones

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	I. PEREZ-PI et al., J. Org. Chem., 2010, vol. 75, pgs. 487-490	
D02	N. MONT et al., Tetrahedron Lett., 2003, vol. 44, pgs. 5385-5387	
D03	I. PEREZ-PI et al., Heterocycles, 2010, vol. 82, nº 1, pgs. 581-591	
D04	S. N. VANDERWEL et al., J. Med. Chem., 2005, vol. 48, pgs. 2371-238	
D05	WO 2009132980 A1	05.11.2009
D06	WO 2008127678 A1	23.10.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de compuestos pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona 2,4,6-trisustituídos de fórmula general 3 que comprende calentar en DMSO un compuesto de fórmula 1 para obtener el compuesto dibromado 2 (reivindicación 1). La invención también se refiere a los procedimientos de preparación del compuesto 1 (intermedio de Wheland) por bromación del precursor 21, y la preparación de dicho compuesto 21 en una reacción multicomponente a partir de los precursores 18, 19 y 20 (reivindicaciones 2,3). Así mismo, la invención se refiere a los procedimientos de obtención de derivados pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona de fórmulas 22, 23 y 25, 26 a partir de los intermedios 2 y 24 respectivamente (reivindicaciones 4-9), así como las transformaciones de los compuestos 24, 25 y 26 en el compuesto 3 (reivindicaciones 10-13). Por último, se reivindican los compuestos de fórmulas 1, 2, 21, 22 y 23, intermedios sintéticos en los procedimientos de la invención (reivindicaciones 14-18).

Los documentos D01 y D02 divulgan la síntesis de una serie de derivados de pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-onas con distintos sustituyentes en posiciones 2,4,6, bien mediante adición de Michael de acrilatos 2-aril sustituidos con 3,3-dimetoxi propanonitrilo y posterior tratamiento con carbonato de guanidina, o mediante una ciclocondensación de ésteres α,β -insaturados, amidinas y malononitrilo (ver esquema 2 de D01 y esquema 1 de D02). Ninguno de los procedimientos divulgados en D01 o D02 utiliza intermedios bromados como los incluidos en el proceso de la invención.

En el documento D03 se divulga una reacción de deshidrogenación de 5,6-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-onas con NaH o Na₂SeO₃ en DMSO para dar pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas. En este caso tampoco intervienen intermedios con un sustituyente Br en posición 6 (ver esquema 5). Aunque en D03 se menciona la bromación del 2,4-diamino-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con Br₂ en AcOH para obtener el 6-bromo derivado, éste último difiere de los compuestos de la solicitud al presentar un sustituyente metilo en la posición 5 (ver esquema 3).

El documento D04 divulga la síntesis de pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas sustituidas mediante una secuencia de varias etapas en las que se forma el sistema pirido-pirimidona y se introducen los distintos sustituyentes. Los compuestos divulgados en D04 se encuentran relacionados estructuralmente con los de la invención, en particular los compuestos 29 y 89 (ver Tabla 4, página 2375 y esquema 4, página 2377), pero se diferencian en que además presentan otros sustituyentes en las posiciones 5 y 8. En ninguna de las etapas de síntesis se utilizan intermedios como los de la invención (ver esquema 1, página 2376).

En los documentos D05 y D06 se divulgan también procedimientos de obtención de derivados pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con sustituyentes 4-alquilo o (hetero)arilo, 2-amino y 5-amino sustituido. Se sigue en ambos casos un esquema de síntesis en varias etapas, en algunas de las cuales se utilizan intermedios con un sustituyente 6-bromo (en D05 ver Tabla 3, páginas 54-57 y en D06 ver esquema 17, páginas 62-63). Entre las reacciones que se llevan a cabo, la sustitución del bromo en posición 6 por un arilo se hace, como en la invención, mediante acoplamiento de Suzuki con un derivado de ácido borónico, un catalizador tetrakis(trifenilfosfina) de paladio y una base (carbonato de sodio o de cesio) en mezclas dioxano-agua o tolueno-etanol (en D05 ver esquemas 3 y 5, páginas 67-69, y en D06 ver esquema 18, página 63). También en estos casos los compuestos son similares a los de la invención pero presentan distinta sustitución.

Ninguno de los compuestos de fórmulas 1, 2, 21, 22 y 23 de las reivindicaciones 14-18 de la solicitud han sido divulgados en los documentos citados. Tampoco se recogen en estos documentos un procedimiento de síntesis de pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con los sustituyentes en 2,4,6 como los recogidos en la reivindicación 1 de la solicitud. Así mismo, la información contenida en estos documentos no llevaría al experto en la materia a desarrollar dicho procedimiento de síntesis con las etapas que se llevan a cabo ni los intermedios que en él intervienen.

En consecuencia, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-18 es nueva e implica actividad inventiva y aplicación industrial (Arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).

