



Universitat Ramon Llull

TESIS DOCTORAL

Título **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.**

Realizada por **Xavier Berzosa Rodríguez**

en el Centro **Escola Tècnica Superior IQS**

y en el Departamento **Química Orgánica**

Dirigida por **Dr. José Ignacio Borrell Bilbao**

A mi madre

¿Qué me quieres decir con tu mirada?

A veces, fijas tu mirada como perdida en la mía y me haces hasta llorar pues yo penetro hasta el fondo de tu alma y te veo envuelta en una neblina y como no sé qué decirte me enternezco y lloro por ti y por mí. Cuando me preguntas alguna evidencia y te contesto con el mayor cariño, quiero perderme en ti. Veo como flotar tu cerebro como buscando una luz, entonces yo entro en ese suave torbellino y me fundo contigo, sin rumbo pero como en un manso vaivén. Perdona, mi amor, que el corazón vuelve a hacerme una jugada. Cuando esté más sereno, te diré muchas cosas. ¿Te parece bien en el paseo que damos a la orilla del río para que él lleve nuestra imagen hasta el mar?

Victorino Berzosa

Agradecimientos

En primer lugar tengo que agradecer al Dr. Borrell por haberme dado la oportunidad de disfrutar durante cuatro años de la química orgánica en el Laboratorio de Síntesis del IQS. Considero que la tesis doctoral es una etapa de maduración no solo a nivel profesional si no a nivel personal y creo que en el Laboratorio de Síntesis he tenido la posibilidad de mejorar en ambos aspectos. Gracias Iñaki, por encima de todo por ser persona.

A la Generalitat de Catalunya por la beca predoctoral FI que ha permitido la realización de esta tesis doctoral.

He de agradecer también al Dr. Teixidó y al Dr. Sánchez por las buenas ideas que me aportaron en diferentes momentos de la tesis.

Al departamento de espectroscopía del IQS, especialmente al Dr. Batllori por todos los quebraderos de cabeza que le he dado con estereoisomerías varias. Gracias también a Nuria y Mari Carmen por su dedicación.

Si he disfrutado durante cuatro años de la química orgánica ha sido principalmente culpa de mis compañeros del Laboratorio de Síntesis. Han sido muchos y espero no olvidarme de nadie: Ofir, Marta, Miriam, Juan, Lyhen, Laia, Llorenç, Irene, Rubén, Adaya, María, Ignasi, Montse... aunque he de agradecer especialmente a Xavi (tu ayuda fue crucial en el momento más importante de la tesis), a dos mis compañeras de mesa de estos cuatro años (Gemma y Maia), a mis compañeros de batallas (Rai e Inyaki) y a Sofía. Gracias a todos por hacer que cada día durante cuatro años me levantase con ganas de ir al laboratorio, incluso en los momentos en los que la química no acompañaba.

También dentro del IQS tengo que agradecer a mucha gente por haberme hecho pasar muy buenos momentos: el Dr. Díaz y todos los líos en los que me ha metido (Blanquerna, Campus d'Estiu y las auxiliarías de 2º con las que tanto he disfrutado y aprendido), la gente del almacén (Chema, Paco y Antonio), fotoquímicos, computacionales, Ana y Tere que me han aguantado todas las comidas durante tantos años,... A todos, gracias.

Al P. Victori que tantos buenos consejos me ha dado durante mi andadura en el IQS. No tengo ninguna duda de que me ayudarán a ser mejor profesional y mejor persona.

A todas aquellas personas con las que me he cruzado en la vida y puedo llamar amigos: gente de O Barco, IQS, penyatas, piltras, gente de Pineta, alumnos... soy afortunado de poder considerarme vuestro amigo. Si tengo que destacar a alguien, esos son los "habitantes de Can Serra" (Edu, Albert, Nestor y Diego), mis compañeros de travesía durante los casi 10 años en

el IQS: los señores Quintela y Ragás y mi buen amigo Miki.

A toda mi familia que desde pequeño me ha apoyado en todo momento: toda la gente de Barrios, mi tío Javier en Venezuela, mis primos de Barcelona, mi padrino Andreu, a mi "tía" Beni y a toda mi familia de Liñarán, mi hogar. Especialmente a los "niños" (mis "hermanos") y a Cheles (mi segunda madre).

También quiero agradecer a mis abuelos todo lo que hicieron por mí. Allá dónde estéis, gracias.

A Marta. Si por algo tengo que dar gracias al IQS es por haberme permitido estar en el lugar y momento adecuados para conocerte. La verdad es que soy muy afortunado.

Por último gracias a las dos personas a las que más cosas tengo que agradecer en este mundo: a mis padres. Sinceramente no tengo palabras para expresar mi gratitud por todo lo que habéis hecho por mí.

Abreviaturas.

| | |
|---------------------|---|
| ACN | acetonitrilo |
| AcOH | ácido acético |
| Alk | alquilo |
| Ar | arilo |
| ATP | adenosintrifosfato |
| BuLi | butil litio |
| CCF | cromatografía de capa fina |
| CDCl ₃ | cloroformo deuterado |
| CML | leucemia crónica mieloide |
| COSY | <i>correlation spectroscopy</i> |
| ¹³ C-RMN | resonancia magnética de carbono-13 |
| δ | desplazamiento químico |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMSO-d ₆ | dimetilsulfóxido deuterado |
| EGFR | receptor de factor de crecimiento epidermial |
| EM | espectroscopía de masas |
| Et | etilo |
| EtOH | etanol |
| FGFR | receptor de factor de crecimiento de fibroblastos |
| GIST | tumor del estroma gastrointestinal |
| GPR40 | <i>orphan G protein-coupled receptor</i> |
| HETCOR | <i>heteronuclear correlation spectroscopy</i> |
| HGFR | receptor de factor de crecimiento hepatocitario |

| | |
|------------------|---|
| $^1\text{H-RMN}$ | resonancia magnética nuclear de protón |
| HRMS | espectrometría de masas de alta resolución |
| HSQC | <i>heteronuclear single quantum coherence</i> |
| Hz | hertz |
| IC ₅₀ | concentración máxima de inhibición al 50% |
| <i>i</i> -PrBr | bromuro de isopropilo |
| IR | espectroscopía de infrarrojo |
| <i>J</i> | constante de acoplamiento |
| KDR | <i>kinase insert domain receptor</i> |
| LiHMDS | bis(trimetilsilil)amiduro de litio |
| M | molar |
| Me | metilo |
| MeOH | metanol |
| MS | espectrometría de masas de baja resolución |
| <i>m/z</i> | relación masa/carga |
| MW | microondas |
| NaHMDS | bis(trimetilsilil)amiduro sódico |
| P | presión |
| PDGFR | receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas |
| Ph | fenilo |
| Py | piridina |
| RTK | receptor con actividad tirosina quinasa |
| s | singlete |
| t | tiempo |
| T | temperatura |
| T _{amb} | temperatura ambiente |
| T _{eb} | temperatura de ebullición |

Abreviaturas

| | |
|----------------|--|
| T _f | temperatura de fusión |
| TAFIa | <i>activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor</i> |
| <i>t</i> -BuLi | <i>terc</i> -butil litio |
| <i>t</i> -BuOK | <i>terc</i> -butóxido potásico |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| TK | tirosina quinasa |
| TKI | inhibidor de tirosina quinasa |
| VEGFR | receptor de factor de crecimiento vascular endotelial |

Sumario

Las Tirosina Quinasas (TKs) son un grupo de Proteína Quinasas claves en la señalización celular. Dichas quinasas están implicadas, entre otros, en procesos de crecimiento tumoral, por lo que la búsqueda de inhibidores de TKs es un área de investigación muy importante en química médica.

En este contexto se desarrolla el presente trabajo en el que se pretenden sintetizar inhibidores potenciales de Tirosina Quinasas con estructura 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidínica. Moléculas con dicha estructura han presentado elevada actividad como inhibidores de TKs por lo que en primer lugar se aborda la síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. Dicho compuesto es análogo a una de las estructuras piridopirimidínicas que ha presentado mejores resultados de actividad inhibidora de TKs.

Por otro lado se desarrolla un nuevo procedimiento para la obtención de sistemas 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidínicos 4-hidrógeno sustituidos basado en una adición de Michael inusual. Se utiliza como metileno activo el 3,3-dimetoxipropionitrilo, no usado previamente en adiciones de este tipo. Dicho nitrilo, por adición sobre un acrilato de metilo 2-aril sustituido rinde ésteres 4-cianopentanoicos o 4-cianopentenoicos en función de la temperatura de reacción. La posterior reacción de estos aductos de Michael con guanidinas desemboca en los sistemas 6-aril-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidínicos 4-hidrógeno sustituidos deseados.

Aprovechando la experiencia obtenida con el 3,3-dimetoxipropionitrilo se desarrolla un procedimiento de obtención de pentanodioatos sustituidos por adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo sobre ésteres α,β -insaturados. La posterior reacción de dichos pentanodioatos con guanidina rinde 3-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidin-5-il)propanoatos de metilo que pueden ser considerados como análogos de cadena abierta de los sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos.

Summary

Tyrosine Kinases (TKs) are a group of Protein Kinases key in cell signaling. These kinases are involved in tumor growth processes, so the search for TK inhibitors is a very important research area in medicinal chemistry.

Present work is developed in this context, so the aim of the work is to synthesize potential inhibitors of TKs with a 4-unsubstituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidinic structure. Molecules with this structure have presented high activity as TKs inhibitors. Therefore the synthesis of 6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenylamino)-8-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one is addressed. This is an analogous compound to a one of the most active pyridopyrimidine systems described as TK inhibitors.

On the other hand, a new procedure for obtaining 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidinic systems is described. Such process is based on an unusual addition in which 3,3-dimethoxypropanenitrile is used as an active methylene compound. This compound had not previously been used in this kind of additions. The reaction of this nitrile with methyl 2-arylacrylates yields 4-cyanopentanoic esters or 4-cyanopentenoic esters depending on the reaction temperature. The subsequent reaction of these Michael adducts with guanidines leads to desired 4-unsubstituted 6-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine systems.

Using the experience obtained with 3,3-dimethoxypropionitrile a procedure for obtaining new substituted alkyl pentanedioates by Michael addition of methyl 3,3-dimethoxypropionate on α,β -unsaturated esters has been developed. The subsequent reaction with guanidine yields methyl 3-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-pyrimidin-5-yl)propanoates that can be considered as open-chain analogues of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Sumari

Les Tirosina Cinases (TKs) són un grup de Proteïna Cinases claus en la senyalització cel·lular. Aquestes Cinases estan implicades, entre d'altres, en processos de creixement tumoral, fet que fa que la recerca d'inhibidors de TKs sigui una àrea d'investigació molt important en química mèdica.

En aquest context es desenvolupa el present treball en el qual es pretenen sintetitzar inhibidors potencials de Tirosina Cinases amb estructura 4-hidrogenpirido[2,3-*d*]pirimidínica. Molècules amb aquesta estructura han presentat elevada activitat com inhibidors de TKs pel que en primer lloc s'aborda la síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. Aquest compost és anàleg a una de les estructures piridopirimidíniques que ha presentat millors resultats d'activitat inhibidora de TKs.

D'altra banda, es desenvolupa un nou procediment per a l'obtenció de sistemes 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidínics 4-hidrogen substituïts basat en una addició de Michael inusual. S'utilitza com metilè actiu el 3,3-dimetoxipropionitril, no utilitzat prèviament en addicions d'aquest tipus. L'esmentat nitril, per addició sobre un acrilat de metil 2-aril substituït rendeix èsters 4-cianopentanoics o 4-cianopentenoics en funció de la temperatura de reacció. La posterior reacció d'aquests adductes de Michael amb guanidines desemboca en els sistemes 6-aril-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidínics 4-hidrogen substituïts desitjats.

Aprofitant l'experiència obtinguda amb el 3,3-dimetoxipropionitril es desenvolupa un procediment d'obtenció de pentanodioats substituïts per addició de Michael de 3,3-dimetoxipropionat de metil sobre èsters α,β -insaturats. La posterior reacció d'aquests pentanodioats amb guanidina rendeix 3-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidin-5-il)propanoats de metil que poden ser considerats com anàlegs de cadena oberta dels sistemes pirido[2,3-*d*]pirimidínics

Índice

| | |
|--|-----------|
| 0. Introducción..... | 1 |
| 0.1. Señalización celular. Transducción de señales | 3 |
| 0.2. Proteína Quinasas. Tirosina Quinasas..... | 5 |
| 0.3. Inhibidores de Tirosina Quinasas | 9 |
| 0.4. Síntesis de sistemas pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidínicos en el Grup d'Enginyeria Molecular (GEM) | 13 |
| 0.5. Objetivos..... | 19 |
| 0.6 Bibliografía..... | 20 |
| 1. Capítulo 1: Síntesis del sistema pirido[2,3-<i>d</i>]pirimidínic 25{1,1,2} y desarrollo de una ruta sintética para la obtención de 4-hidrógenopirido[2,3-<i>d</i>]pirimidinas..... | 23 |
| 1.1. Síntesis de 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-((dietilamino)etoxi)fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3- <i>d</i>] pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona (25{1,1,2}). | 25 |
| 1.2. Síntesis de sistemas 4-oxopirido[2,3- <i>d</i>]pirimidínicos (23{x,y}). | 39 |
| 1.3. Síntesis de sistemas pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidínicos no sustituidos en C4 (25{x,y}) por adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3})..... | 43 |
| 1.4. Bibliografía..... | 60 |
| 2. Capítulo 2: Síntesis de una quimioteca de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-<i>d</i>]pirimidínicos. | 61 |
| 2.1. Síntesis de una quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-onas (25{x,2})..... | 63 |
| 2.2. Síntesis de una quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-onas <i>N</i> - alquil o aril sustituidas (25{x,y}). | 83 |
| 2.3. Funcionalización del nitrógeno lactámico de las 5,6-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)- onas (25{x,y}). | 89 |
| 2.4. Bibliografía..... | 95 |
| 3. Capítulo 3: Adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo 17{5} a acrilatos de metilo sustituidos 16{x}. | 97 |
| 3.1. Adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}). | 99 |
| 3.2. Obtención de 3-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidin-5-il)propanoatos de metilo (48{x,y}). | 105 |

| | |
|--|------------|
| 3.3. Bibliografía | 109 |
| 4. Capítulo 4: Publicaciones derivadas del presente trabajo. | 111 |
| 4.1. Patente..... | 113 |
| 4.2. Artículo Journal of Organic Chemistry..... | 118 |
| 4.3. Artículo <i>Molecular Diversity</i> (pendiente de aceptación). | 119 |
| 4.4. Bibliografía | 120 |
| 5. Parte Experimental. | 121 |
| 6. Conclusiones. | 163 |
| 7. Anexos. | 167 |

Introducción.

0.1. Señalización celular. Transducción de señales

En los últimos años se ha descubierto el papel crucial que tiene la transmisión de información intercelular en muchas enfermedades. Fallos en la señalización celular (también conocida como transducción de señales) pueden conducir a enfermedades diversas como por ejemplo arterioesclerosis, asma, cáncer, desórdenes neurodegenerativos, diabetes, diarrea, enfermedades endocrinas, reuma, etc.

La transducción de señales hace referencia al movimiento de señales (en forma de mensajeros químicos) desde el exterior de una célula a su interior.¹

La señalización celular puede dividirse en tres etapas (**Figura 0.1**):

Recepción.

Es la detección de una molécula señal proveniente del exterior de la célula por célula diana. Una señal química es detectada cuando se une al receptor adecuado. Un receptor es una proteína situada en la membrana celular, en el citoplasma o en el interior del núcleo de una célula, que se une a una molécula específica (ligando), tal como un neurotransmisor, una hormona u otra sustancia, iniciando la respuesta celular al ligando. Los cambios en el comportamiento de la proteína receptora inducidos por el ligando se traducen en cambios fisiológicos que son las acciones biológicas de los ligandos.

Transducción.

La unión de la molécula señal altera la proteína receptora, iniciando el proceso de transducción. La etapa de transducción convierte la señal en una forma que puede ocasionar una respuesta celular específica. La transducción puede darse en un único paso, pero generalmente requiere una secuencia de cambios en una serie de moléculas, es decir, una vía de transducción de señales. Las moléculas de estas vías normalmente se denominan moléculas transmisoras.

Respuesta.

Finalmente, la señal transducida desencadena una respuesta celular específica. Esta respuesta puede ser casi cualquier actividad celular imaginable. El proceso de señalización celular garantiza que estas actividades cruciales tengan lugar en las células apropiadas, en el momento apropiado y en coordinación con el resto de células del organismo.²

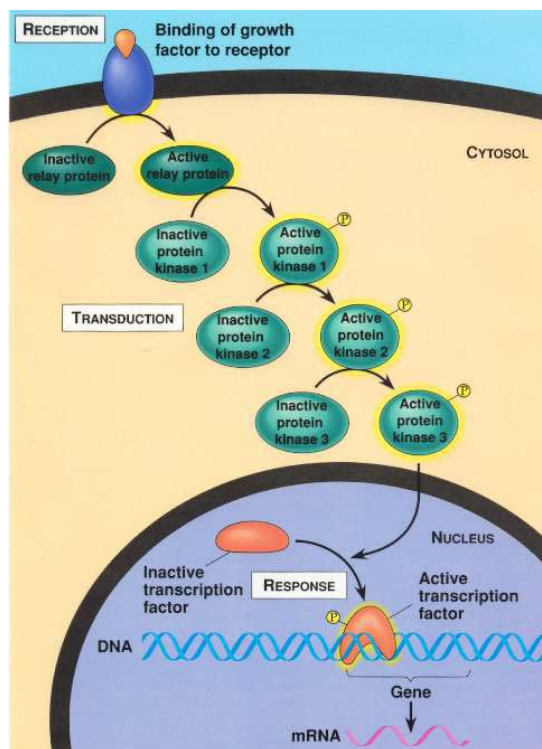


Figura 0.1. Etapas de señalización celular: recepción, transducción y respuesta.³

0.2. Proteína Quinasas. Tirosina Quinasas

Uno de los principales tipos de proteínas implicadas en la transducción de señales son las Proteína Quinasas. Las Proteína Quinasas son enzimas que transfieren grupos fosfato desde el ATP a otras proteínas en el interior de las células en respuesta a señales extracelulares. La fosforilación/defosforilación de aminoácidos es un potente mecanismo de regulación de la transmisión de la información.

Según el tipo de aminoácido que fosforilan, las proteína quinasas pueden dividirse en dos tipos: Tirosina Quinasas y Serina / Treonina Quinasas.

A su vez, las Tirosina Quinasas pueden clasificarse en:⁴

- Tirosina Quinasas asociadas a un receptor (nRTKs).

Se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo y juegan papeles importantes en la señalización celular ya que amplifican y transmiten la señal que reciben las RTKs hasta las dianas bioquímicas pertinentes.

- Receptores con actividad Tirosina Quinasa (RTKs).

Son las más numerosas y de las que existe un mayor número de subfamilias. En todas las células eucariotas existe un gran número de genes que codifican para proteína quinasas que funcionan como receptores celulares de superficie. Las subfamilias más importantes son:

- Familia Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR).
- Familia Receptor de Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR).
- Familia Receptor de Factor de Crecimiento Epidermial (EGFR).
- Familia Receptor de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR).
- Familia Receptor de Factor de Crecimiento Hepatocitario (HGFR).
- Familia Receptor de Factor de Crecimiento de Insulina (IR).

Los factores de crecimiento son un tipo de proteínas que estimulan la proliferación y diferenciación celular tras su unión a los receptores de la superficie celular. Por este motivo el mal funcionamiento de las diferentes Tirosina Quinasas puede desembocar en diferentes tipos de cáncer.

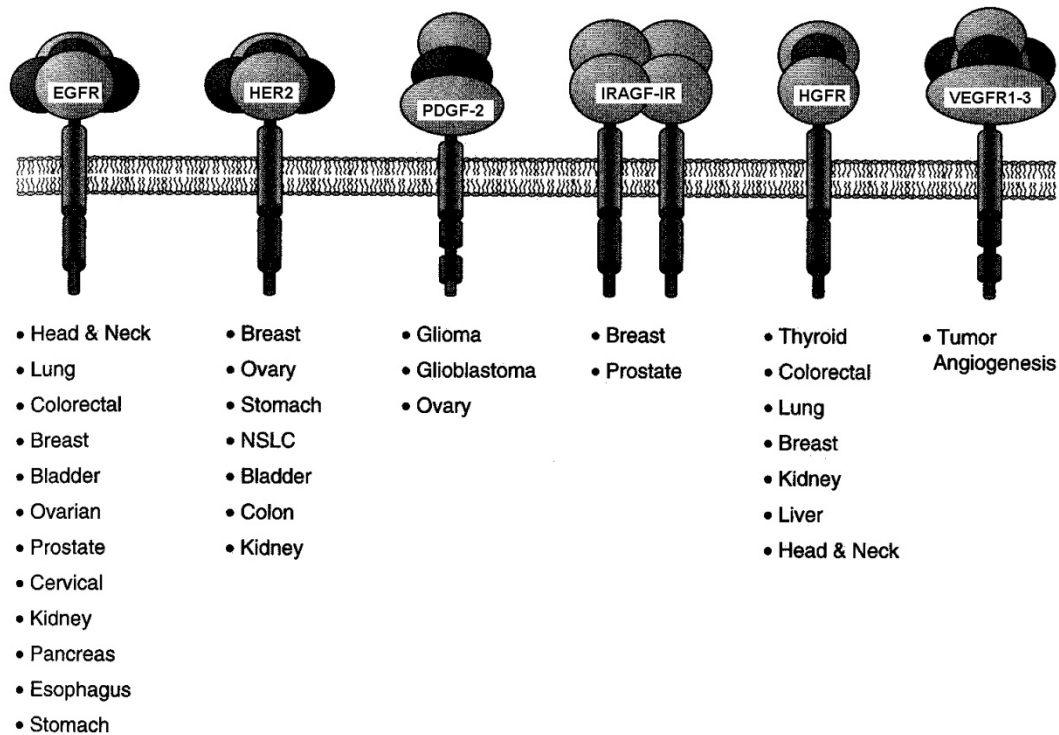


Figura 0.2. RTKs mutados o sobreexpresados en los diferentes tipos de cáncer.²

Como se puede apreciar en la **Figura 0.2** los diferentes Receptores con actividad Tirosina Quinasa están implicados en numerosos tipos de cáncer, siendo la familia del Receptor de Factor de Crecimiento Epidermial la que está implicada en un mayor número de ellos. También se puede observar como una misma familia de RTKs puede estar implicada en cánceres en localizaciones tan diversas como pulmón, ovarios, estómago,...

0.2.1. Mecanismo de acción de las Tirosina Quinasas

La estructura de un Receptor con actividad Tirosina Quinasa (RTK) consta de un dominio extracelular donde se unen los ligandos, un dominio transmembrana hidrofóbico y un dominio citoplasmático, tal como se muestra en la **Figura 0.3**.

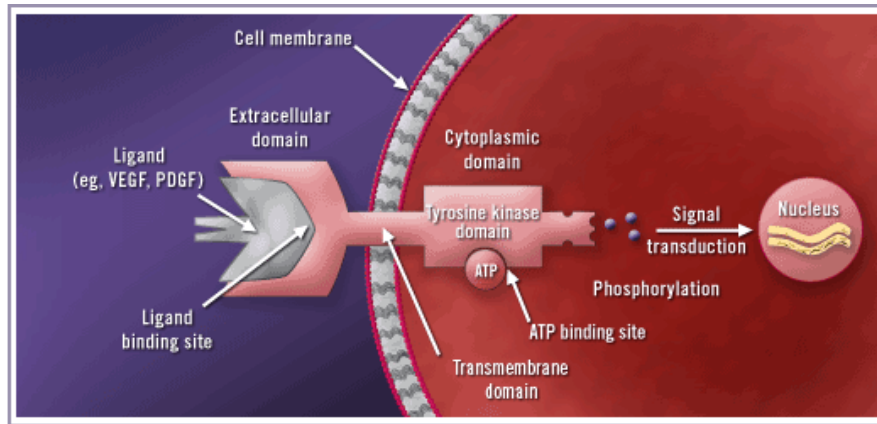


Figura 0.3. Estructura de un RTK.⁵

Exceptuando los receptores de factor de crecimiento de insulina (IR), todos los RTKs son monómeros en la membrana celular. El ligando se une al receptor por el dominio extracelular, lo que induce la dimerización del receptor y una fosforilación cruzada en *trans* (los 6 grupos fosfato transferidos a los residuos tirosina provienen de 6 moléculas de ATP). Después de la autofosforilación del receptor (receptor activo), éste es capaz de fosforilar diversos sustratos intracelulares, lo que finalmente conduce a la activación de vías de transducción de señales (**Figura 0.4**).

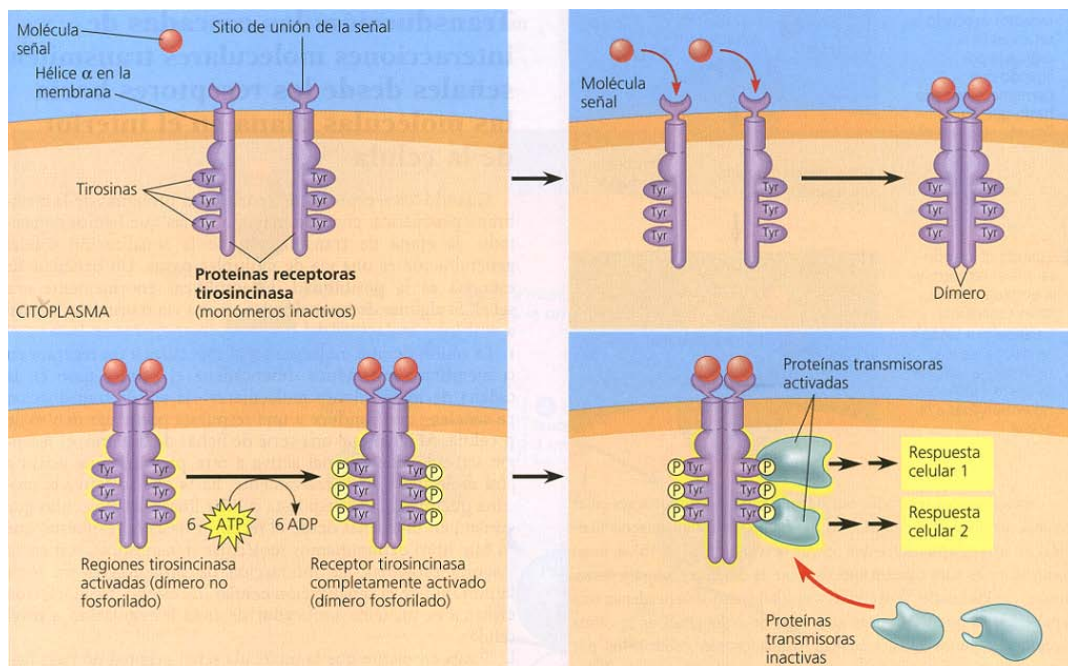


Figura 0.4. Activación de un RTK y comienzo de la transducción de señales.³

Cada uno de estos sustratos (proteínas) intracelulares activados desencadena una vía de transducción. Muchas de las moléculas transmisoras en las vías de transducción de señales son otras Proteína Quinasas. Éstas se van activando (fosforilando) entre sí dando lugar a una

“cascada de fosforilación” con lo que la señal se va transmitiendo para finalmente generar una respuesta celular a esa señal.

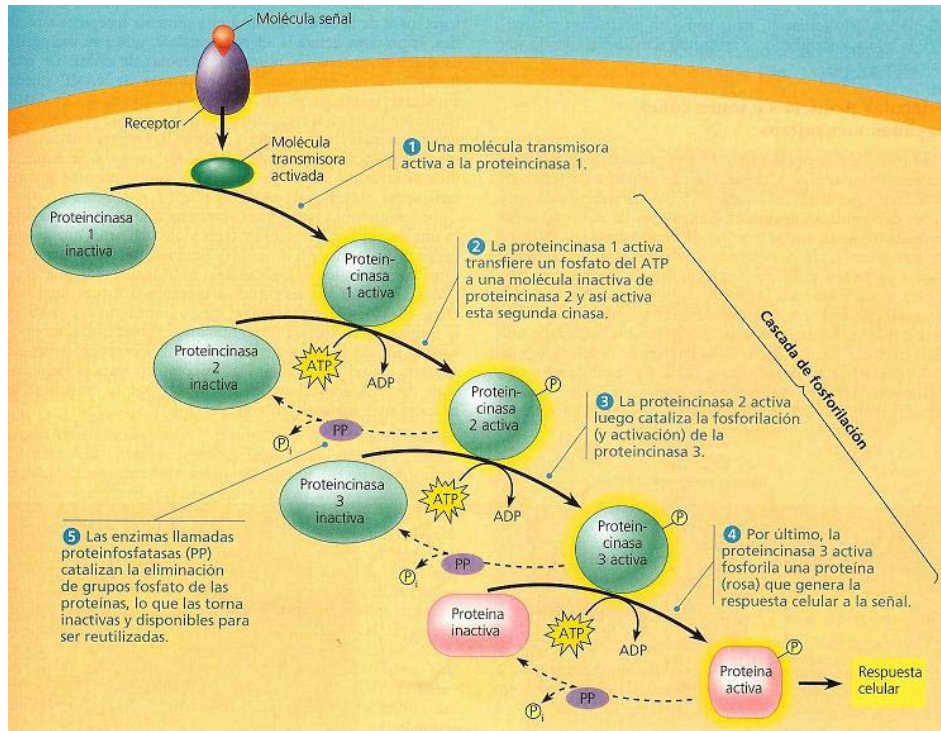


Figura 0.5. Cascada de fosforilación.³

0.3. Inhibidores de Tirosina Quinasas

Durante los últimos años el desarrollo de productos con la capacidad de inhibir la actividad enzimática de las quinasas ha sido una de las áreas de investigación médica más importantes. Concretamente en la actualidad las proteín-quinasas suponen un 30% del total de I+D+i invertido en el estudio de dianas terapéuticas.⁶

Para conseguir inhibir esta actividad enzimática se han llevado a cabo diferentes estrategias. Dentro de las distintas etapas del proceso de transducción de la señal una de las estrategias de inhibición que mejores resultados está dando es la inhibición del dominio quinasa.

Un inhibidor del dominio quinasa debe ser capaz de inhibir totalmente la autofosforilación de las RTKs, ser permeable a través de la membrana citoplasmática, ser biodisponible a pH fisiológico y no presentar toxicidad, tanto él como los metabolitos a los que de lugar.⁷

El dominio quinasa presenta un lugar de unión para el ATP y otro para el sustrato, uniéndose estos de manera independiente.⁸ Se han desarrollado inhibidores de tirosina quinasas tanto análogos al sustrato como análogos al ATP.

Diferentes estudios y modelizaciones computacionales de las enzimas han permitido establecer la estructura del centro activo del dominio quinasa. Se ha podido observar que el ATP se une a residuos internos de la enzima que están muy conservados, mientras que el sustrato se une a residuos más externos y altamente variables. Esto podría llevar a pensar a que los inhibidores análogos al sustrato podrían ser selectivos mientras que los inhibidores análogos al ATP no. Sin embargo dentro de la región de unión del ATP hay zonas que éste no utiliza que pueden aportar un perfil de interacción diferencial que permita a los inhibidores análogos al ATP ser selectivos.⁹ En la **Figura 0.6** pueden observarse dichas zonas coloreadas en amarillo para el receptor de EGF quinasas.

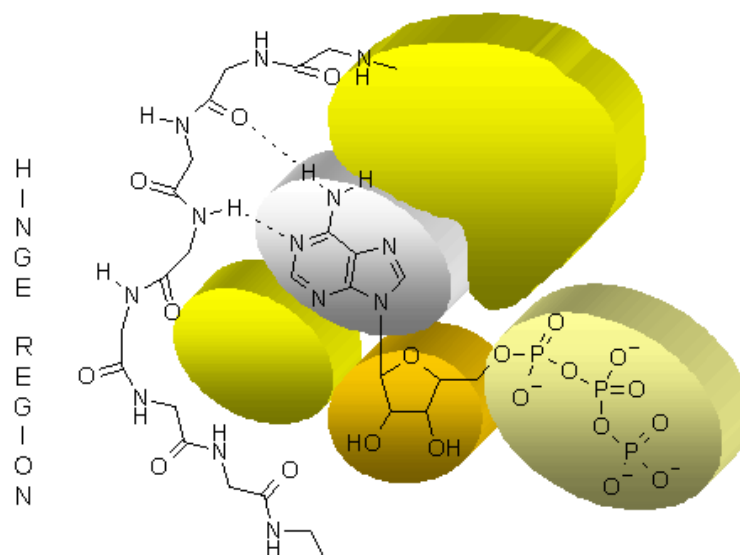


Figura 0.6. Modelo farmacofórico del receptor de EGF quinasas.¹⁰

Dentro de los inhibidores análogos al ATP la primera familia de compuestos de este tipo presentaba una estructura 4-anilinoquinazolínica **1**. Con este tipo de core se han aprobado diferentes fármacos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer como son el erlotinib (**2**, Tarceva®, cáncer de pulmón), gefitinib (**3**, Iressa®, cáncer de pulmón), lapatinib (**4**, Tykerb®, cáncer de mama) o vandetanib (**5**, Zactima®, cáncer de pulmón).¹¹

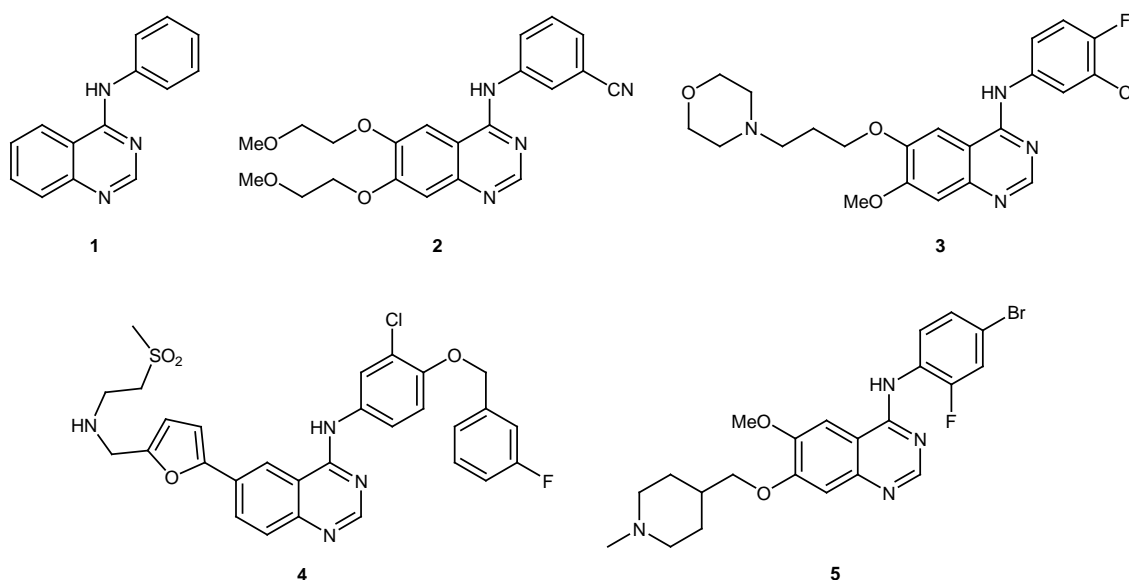


Figura 0.7. Core 4-anilinoquinazolínico **1** e inhibidores de tirosina quinasas aprobados con dicho core.

Posteriormente se desarrolló una segunda familia de inhibidores de tirosina quinasas análogos al ATP con estructura 2-fenilaminopirimidínica **6**. Dentro de esta familia destaca el mesilato de imatinib (**7**) comercializado por Novartis con el nombre de Glivec®. Dicho compuesto se utiliza

en el tratamiento de algunos tipos de cáncer como la CML (leucemia crónica mieloide) o el GIST (tumores del estroma gastrointestinal).¹²

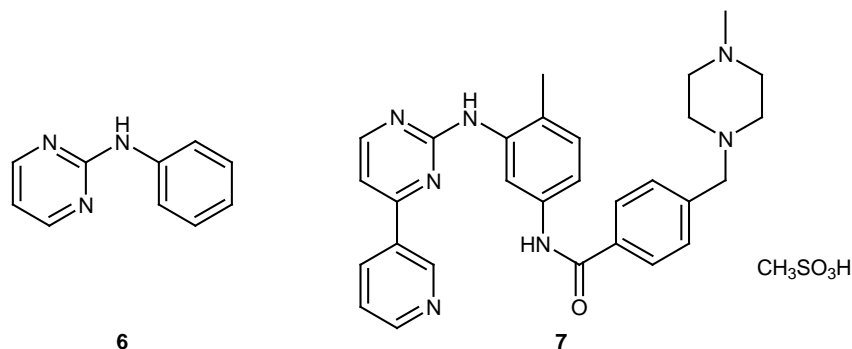


Figura 0.8. Core 2-fenilaminopiridina **6** y estructura del mesilato de imatinib **7**.

Una tercera familia de inhibidores análogos al ATP con estructura oxindólica **8** ha dado como resultado la comercialización por parte de Pfizer del sunitinib **9** (Sutent®) contra el cáncer renal y el GIST.¹³

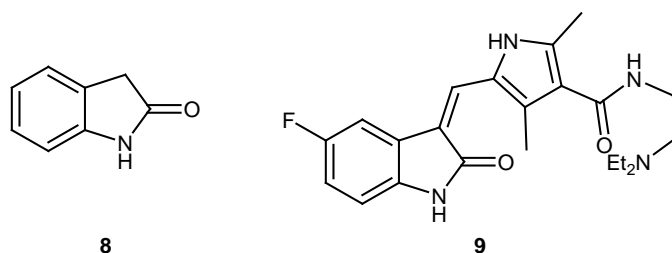


Figura 0.9. Core oxindólico **8** y estructura del sunitinib **9**.

Finalmente, las familias más recientes de inhibidores de tirosina quinasas análogos al ATP presentan anillos de pirimidina fusionados con pirazoles, pirroles o piridinas.

Dentro de los compuestos piridopirimidínicos los primeros compuestos en presentar actividad como inhibidores de tirosina quinasas fueron los compuestos **10** y **11**.^{14,15}

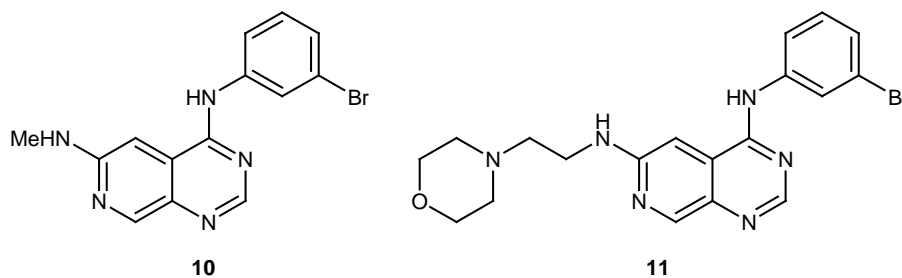


Figura 0.10. Primeros compuestos piridopirimidínicos con actividad inhibitora de TK.

Dichos compuestos (**10** y **11**) presentaban una elevada actividad inhibitoria de tirosina quinasas (del orden de nanomolar) pero al llegar a fases clínicas se descartó su uso.

Posteriormente Parke-Davis desarrolló nuevas familias de piridopirimidinas que presentaban como principal novedad una estructura pirido[2,3-*d*]pirimidínica frente a la estructura pirido[3,4-*d*]pirimidínica de los compuestos **10** y **11** previamente desarrollados. Dichas familias presentaban sustituyentes amino (**12**) u oxo (**13**) en C7.^{16,17,18}

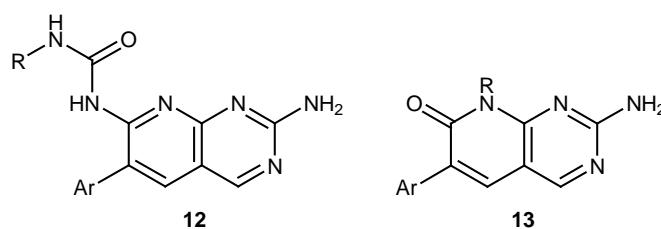


Figura 0.11. Familias de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidínicos desarrolladas por Parke-Davis.

Dichas familias presentaban perfiles de inhibición muy amplios y baja solubilidad a pH fisiológico.

Tras diferentes estudios y modificaciones se obtuvo el sistema piridopirimidínico **14** como lead de la familia **13**.

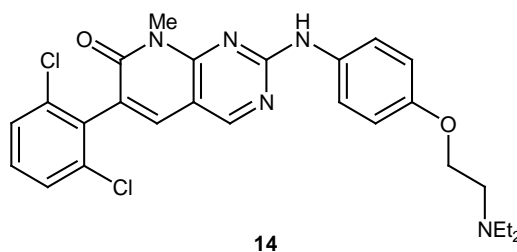


Figura 0.12. Compuesto lead de la familia de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidínicos **13**.

El compuesto **14** presenta una elevada actividad inhibitoria frente a una gran variedad de receptores de tirosina quinasas como son PDGFR, FGFR o EGFR (en todos los casos del orden de nM).¹⁸

Observando la elevada actividad inhibitoria de tirosina quinasas de las estructuras pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas **13** obtenidas por Parke-Davis, y aprovechando la experiencia del Grup d'Enginyeria Molecular (GEM) del IQS en la obtención de sistemas 5,6-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, se inició el estudio de este tipo de sistemas piridopirimidínicos como inhibidores potenciales de tirosina quinasas.

0.4. Síntesis de sistemas pirido[2,3-d]pirimidínicos en el Grup d'Enginyeria Molecular (GEM)

Los sistemas 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **15**{x,y} obtenidos previamente en el Grup d'Enginyeria Molecular del IQS difieren fundamentalmente de las piridopirimidinas desarrolladas por Parke-Davis **13** en la ausencia de un doble enlace entre C5 y C6.

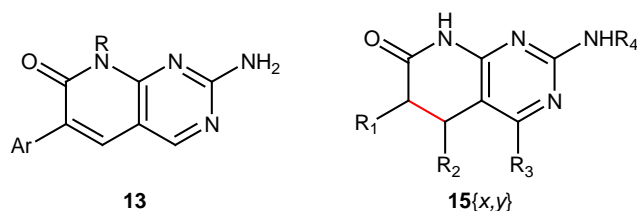


Figura 0.13. Compuestos obtenidos por Parke-Davis **13** frente a compuestos obtenidos en el GEM **15**{x,y}.

El punto de partida para la obtención de estas estructuras **15**{x,y} es la síntesis, por adición de Michael entre un éster α,β -insaturado (**16**{x}) y malononitrilo (**17**{1}) o cianacetato de metilo (**17**{2}), de compuestos cíclicos¹⁹ **18**{x} o de cadena abierta²⁰ **19**{x} (cuando G=CN) o **20**{x} (cuando G=COOMe) que por adición de sistemas guanidínicos **21**{y} rinden el correspondiente sistema piridopirimidínico **15**{x,y}.

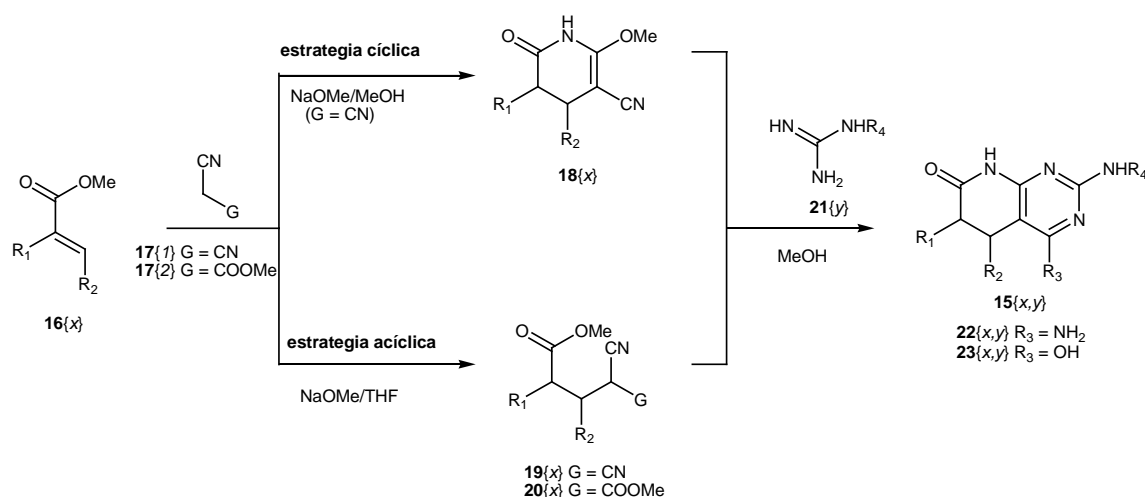


Figura 0.14. Rutas para la obtención de pirido[2,3-d]pirimidinas **15**{x,y} desarrolladas por el GEM.

En la **Figura 0.14**, se muestran dos de las vías de obtención de piridopirimidinas **15**{x,y} desarrolladas en nuestro grupo. La variabilidad de los restos R_1 y R_2 dependerá del éster de

partida utilizado, siendo normalmente restos alquílicos, arílicos o heteroarílicos. El sustituyente en posición C2 (R_4), variará en función de la guanidina **21**{ y } utilizada. El sustituyente en posición C4 del sistema piridopirimidínico (R_3) será una amina o un carbonilo (representado como su tautómero enólico), en función de si el metileno activo utilizado es malononitrilo (**17**{ 1 }) o cianacetato de metilo (**17**{ 2 }) respectivamente. La estrategia cíclica²¹ conduce únicamente a compuestos con un grupo amino en C4 (**22**{ x,y }) mientras que la estrategia acíclica²² puede conducir tanto a sistemas 4-oxo (**23**{ x,y }) como 4-amino (**22**{ x,y }).

Posteriormente, y apoyándose en estas rutas sintéticas, se desarrolló una reacción multicomponente, con el fin de obtener los sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos en un solo paso. Para ello, además se comenzó a utilizar química de microondas con el fin de reducir los tiempos de reacción, obteniéndose en este caso rendimientos muy elevados con tiempos de reacción de 10 min.²³

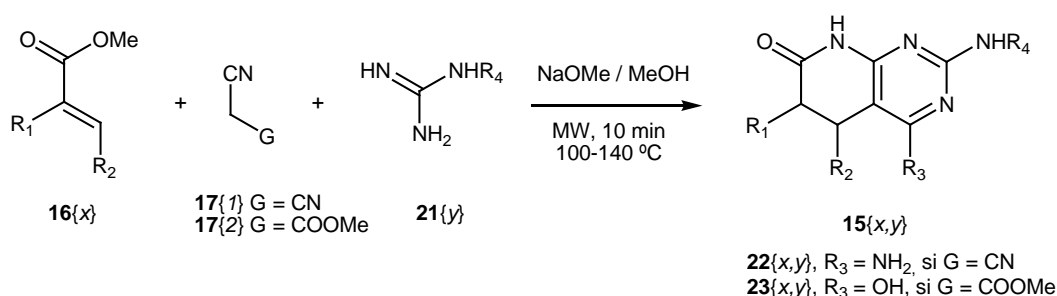


Figura 0.15. Obtención de sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos **22**{ x,y } o **23**{ x,y } por reacción multicomponente.²³

A esta reacción multicomponente se le denominó Reacción de Victory, en honor a Pedro Victory (Madrid, 1928-Barcelona, 1994), quien comenzó a desarrollar estas rutas sintéticas con la obtención de sistemas 2-metoxi-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrílicos (**18**{ x }) por adición de Michael de malononitrilo (**17**{ 1 }) sobre ésteres α,β -insaturados (**16**{ x }).¹⁹

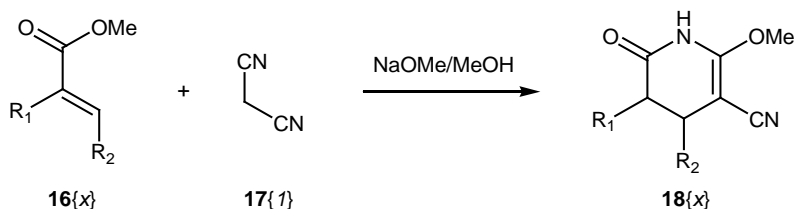


Figura 0.16. Obtención de sistemas piridin-3-carbonitrílicos (**18**{ x }) por adición de Michael.

El descubrimiento de la reacción de Victory facilitó la síntesis de quimiotecas de sistemas 4-oxo y 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidínicos, debido a la gran reducción de tiempo de reacción.²³ Cabe destacar que por reacción de Victory se obtienen mejores rendimientos para la obtención de sistemas 4-amino (**22**{ x,y }) que para sistemas 4-oxo (**23**{ x,y }), particularmente cuando los

sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 comienzan a tener cierta complejidad.

También dentro de nuestro grupo se desarrolló un método de transformación de los sistemas 4-oxopiridopirimidínicos (**23**{x,y}) en 4-cloropiridopirimidinas (**24**{x,y}) a través de la captura de la forma enólica del compuesto 4-oxo **23**{x,y} por calefacción a reflujo del mismo en exceso de POCl_3 .²⁴

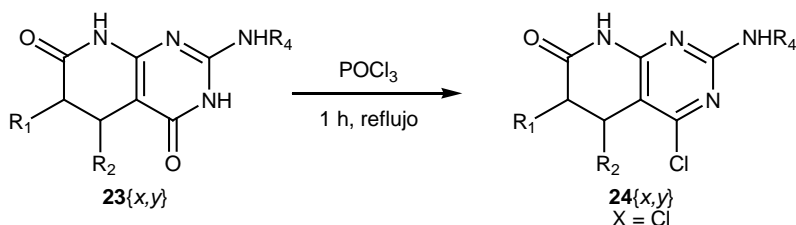


Figura 0.17. Obtención de sistemas 4-cloropirido[2,3-d]pirimidínicos **24**{x,y}.

La reducción del sustituyente halogenado en C4 de los sistemas **24**{x,y} por tratamiento con Zn/AcOH podría conducir al sistema 4-hidrógenopiridopirimidínico (**25**{x,y}) correspondiente.

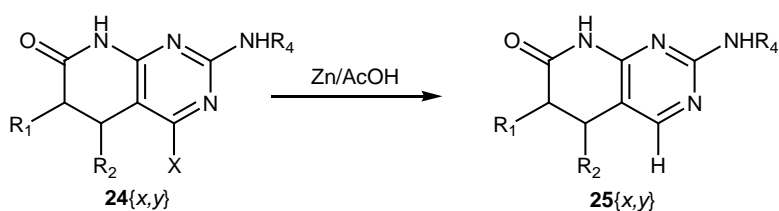


Figura 0.18. Obtención de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidínicos **25**{x,y}.

Dicha reducción había sido llevada a cabo previamente para la obtención del sistema 4-hidrógeno sustituido **25**{13,2} a partir del compuesto 4-bromo **24**{13,2}.²⁵

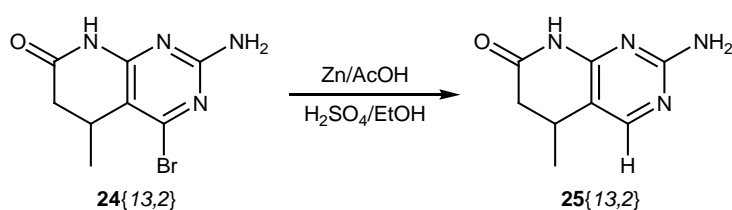


Figura 0.19. Sustitución de Br por H en la piridopirimidina **24**{13,2}.

Por otro lado se había desarrollado previamente la alquilación del nitrógeno lactámico N8. Dicha alquilación había sido llevada a cabo con diferentes haluros de alquilo (MeI, BuBr, *i*-PrBr,...) por reacción de éstos con la correspondiente piridopirimidina **15**{x,y} en presencia de NaH/DMSO .²⁶

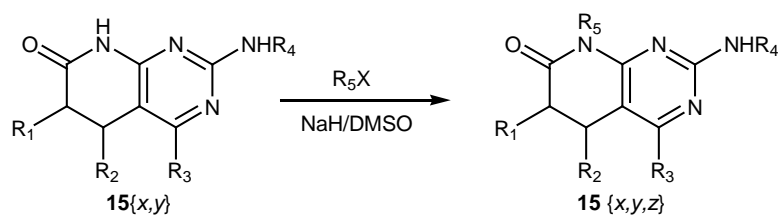


Figura 0.20. Alquilación del nitrógeno lactámico de pirido[2,3-*d*]pirimidinas **15**{*x,y*}.

Con todos estos elementos se pretende abordar la síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{1,1,2}) como análogo del compuesto piridopirimidínico **14** sintetizado por Parke-Davis y ver así la influencia del doble enlace entre C5 y C6 en la actividad inhibidora de tirosina quinasas.

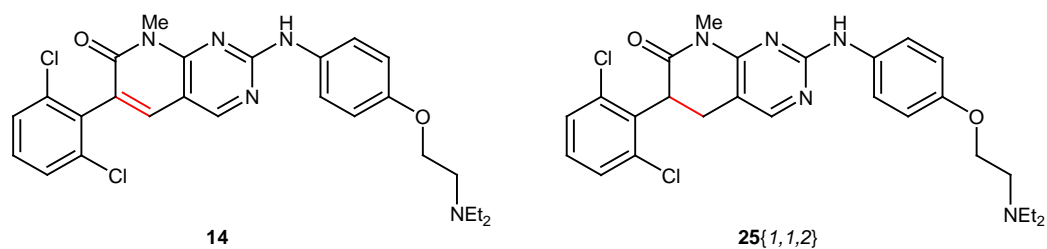


Figura 0.21. Diferencia estructural entre los compuestos **14** y **25**{1,1,2}.

Para la síntesis del compuesto **25**{1,1,2} se realiza el siguiente análisis retrosintético:

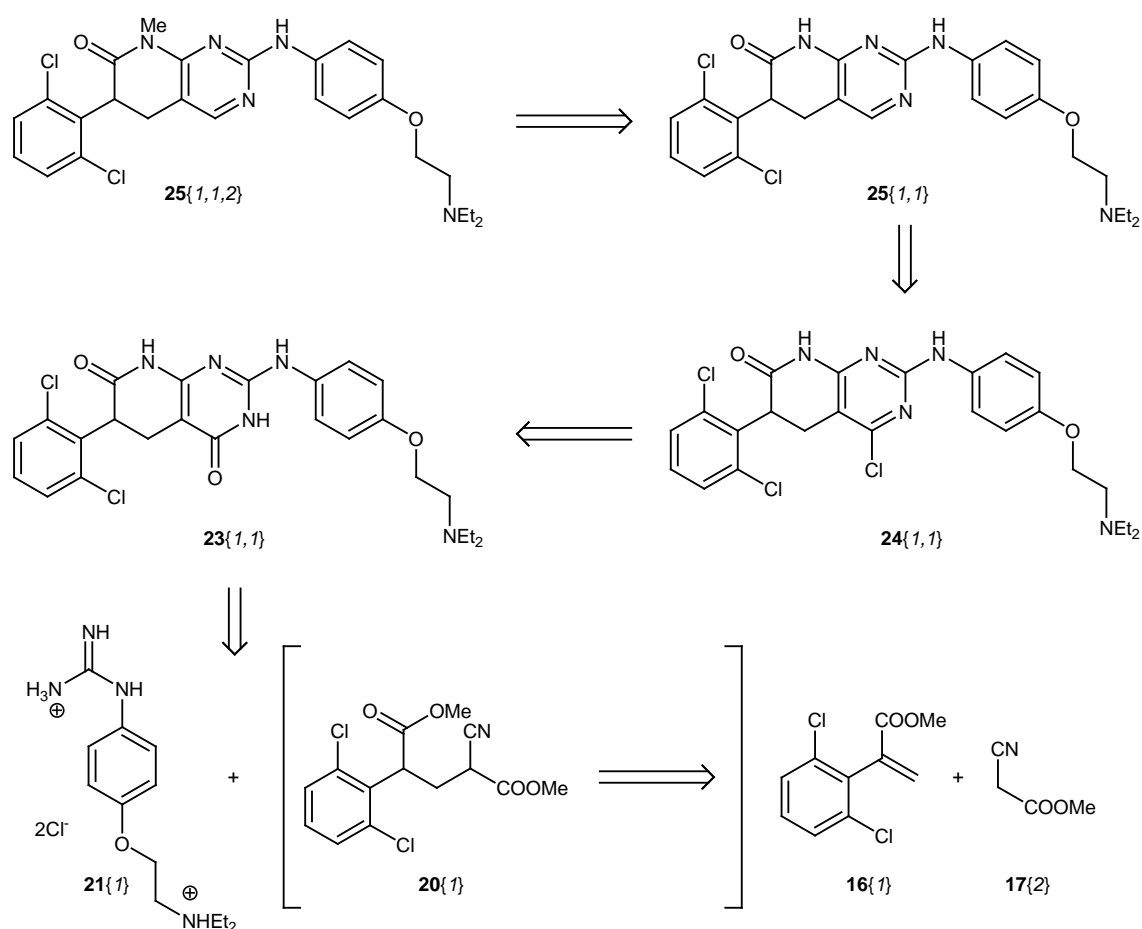


Figura 0.22. Análisis retrosintético para la obtención de **25**{1,1,2}.

Como se muestra en la **Figura 0.22** en primer lugar se realizará la reacción de Victory entre la guanidina **21**{1}, el acrilato **16**{1} y el cianacetato de metilo **17**{2}. En caso de ser necesario se procederá en dos etapas vía aducto de Michael **20**{1}. Una vez obtenida la piridopirimidina **23**{1,1} se llevará a cabo la cloración en posición C4 (**24**{1,1}). Posteriormente se reducirá dicho cloro a hidrógeno (**25**{1,1}) y finalmente se procederá a la metilación del nitrógeno lactámico obteniendo el sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico deseado **25**{1,1,2}.

Es esperable que el Cl presente en el anillo pirimidínico presente una mayor reactividad frente a la reducción con Zn/AcOH que los Cl del anillo fenílico y por lo tanto sea posible la reducción selectiva de éste. En caso de no ser posible se intentaría obtener el derivado bromado análogo a **24**{1,1} ya que la reducción selectiva de un Br aromático respecto un Cl aromático es viable.²⁷

Una vez verificada la validez de este análisis retrosintético como método de obtención de la piridopirimidina **25**{1,1,2} se procederá a la síntesis de una quimioteca de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidínicos no sustituidos en C4 (**25**{x,y}).

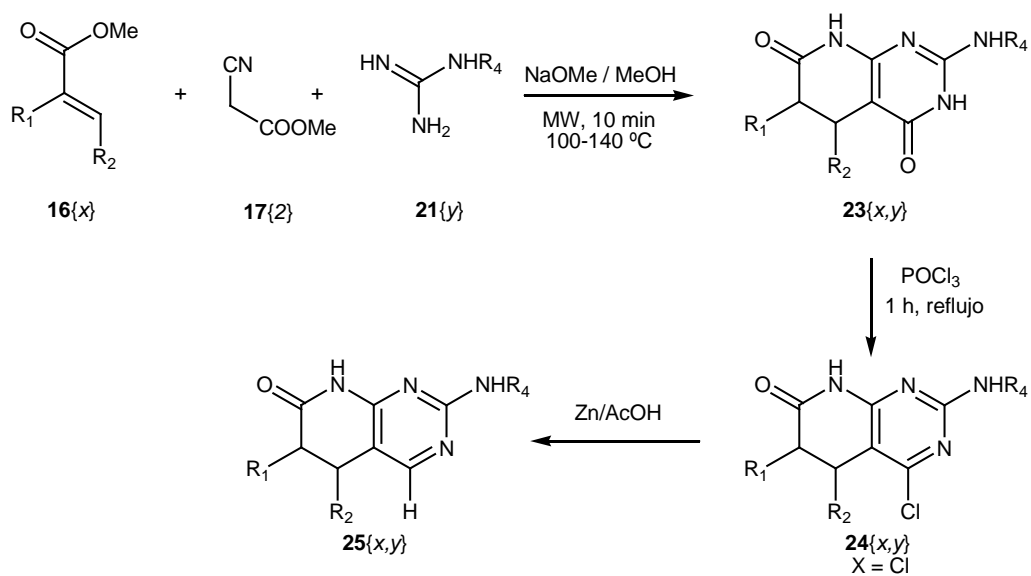


Figura 0.23. Ruta sintética propuesta para la obtención de una quimioteca de pirido[2,3-d]pirimidinas no sustituidas en C4 (25{x,y}).

0.5. Objetivos

Por lo tanto, tras todo lo comentado previamente, los objetivos de esta tesis doctoral son:

- Síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido [2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{1,1,2}).
- Síntesis de una quimioteca de sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos no sustituidos en C4 (**25**{*x*,*y*}).

0.6 Bibliografía

- (1) King, M. W. <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/signaltransduction>.
- (2) Finkel, T.; Gutkind, J. S. In *Signal Transduction and Human Disease*. **2003**.
- (3) Campbell, N.; Reece, J. In *Biología 7th ed*. **2006**.
- (4) Anonymous Protein Kinase and Related Products. <http://www.calbiochem.com>.
- (5) Anonymous www.multi-targetedtherapy.com/rtkCancer.asp.
- (6) Giamas, G.; Stebbing, J.; Vorgias, C. E.; Knippschild, U. *Pharmacogenomics* **2007**, *8*, 1005-1016.
- (7) Levitzki, A.; Gazit, A. *Science (Washington, D. C.)* **1995**, *267*, 1782-1788.
- (8) Levitzki, A. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *211*, 1-15.
- (9) Levitzki, A. *Eur J Cancer* **2002**, *38 Suppl 5*, S11-8.
- (10) Kinases as therapeutic targets.
<http://www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/jagfin/jagfin/contents/tgerap.htm>.
- (11) Noonberg, S. B.; Benz, C. C. *Drugs* **2000**, *59*, 753-767.
- (12) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 493-502.
- (13) Al-Obeidi, F. A.; Lam, K. S. *Oncogene* **2000**, *19*, 5690-5701.
- (14) Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3780-3788.
- (15) Thompson, A. M.; Murray, D. K.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Nelson, J. A.; Showalter, H. D. H.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3915-3925.
- (16) Connolly, C. J. C.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Barvian, M.; Lu, G. H.; Panek, R. L.; Amar, A.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Klohs, W. D.; Doherty, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2415-2420.
- (17) Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Showalter, H. D. H.; Panek, R. L.; Major, T. C.; Olsewski, B.; Ryan, M. J.; Dahring, T.; Lu, G. H.; Keiser, J.; Amar, A.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Slintak, V.; Nelson, J. M.; Fry, D. W.; Bradford, L.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2296-2303.
- (18) 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.; Elliott, 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. K.; Hallak, H.; Bradford, L. A.; Showalter, H. D. H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3276-3292.
- (19) Diago, J. Contribución a la síntesis de glutarimidas. IQS, Barcelona, **1975**.

- (20) Borrell, J. I.; Teixido, J.; Martinez-Teipel, B.; Serra, B.; Matallana, J. L.; Costa, M.; Batllori, X. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 901-909.
- (21) Victory, P.; Garriga, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1947-1950.
- (22) Matallana, J. L. Síntesi i activitat biològica d'anàlegs 7-oxosubstituïts de l'àcid 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofòlic (DDATHF), IQS, Barcelona, **1998**.
- (23) Mont, N. Diseño y síntesis combinatoria de estructuras heterocíclicas como inhibidores potenciales de tirosina quinasas, IQS, Barcelona, **2005**.
- (24) Mont, N.; Fernandez-Megido, L.; Teixido, J.; Kappe, C. O.; Borrell, J. I. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 836-849.
- (25) Garriga, M. Nueva Síntesis de Pirido[2,3-*d*]pirimidinas. II. Ciclació de Dinitrilos con Halogenuros de Hidrógeno. IQS, Barcelona, **1987**.
- (26) Marsellés, A. *N*-Alquilació de sistemes pirido[2,3-*d*]pirimidínic: Síntesi d'anàlegs de nucleòtids. IQS, Barcelona, **1997**.
- (27) Mewshaw, R. E.; Edsall, R. J., Jr.; Yang, C.; Manas, E. S.; Xu, Z. B.; Henderson, R. A.; Keith, J. C., Jr.; Harris, H. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953-3979.

Capítulo 1: Síntesis del sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico 25{1,1,2} y desarrollo de una ruta sintética para la obtención de 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas.

1.1. Síntesis de 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-((dietilamino)etoxi)fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (25{1,1,2}).

Como se ha indicado previamente el primer objetivo de este trabajo consiste en la síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,1,2}**) con la finalidad de observar la influencia de la presencia de un doble enlace entre los carbonos C5 y C6 en la actividad inhibidora de Tirosina Quinasas.

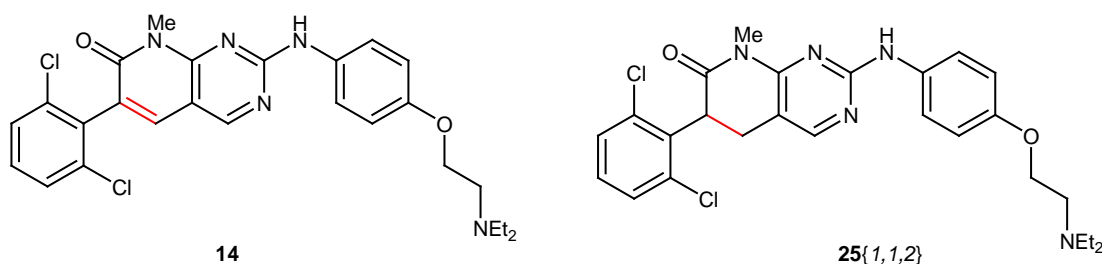


Figura 1.1. Diferencia estructural entre **14** y **25{1,1,2}**.

Para la síntesis de **25{1,1,2}**, a partir del análisis retrosintético mostrado en la **Figura 0.22**, se ha diseñado una ruta sintética convergente de 8 pasos de síntesis. Las primeras etapas sintéticas tienen como objetivo la obtención del sistema 4-oxopiridopirimidínico **23{1,1}** a partir de la guanidina **21{1}** y del aducto de Michael **20{1}**. La obtención del sistema **23{1,1}** también puede llevarse a cabo por reacción de Victory entre la guanidina **21{1}** el acrilato **16{1}** y el cianacetato de metilo **17{2}**. Una vez obtenida la piridopirimidina **23{1,1}**, se transformará el carbonilo en posición C4 en cloro (**24{1,1}**), se sustituirá dicho cloro por hidrógeno (**25{1,1}**) y finalmente se metilará el nitrógeno lactámico en posición N8 (**25{1,1,2}**).

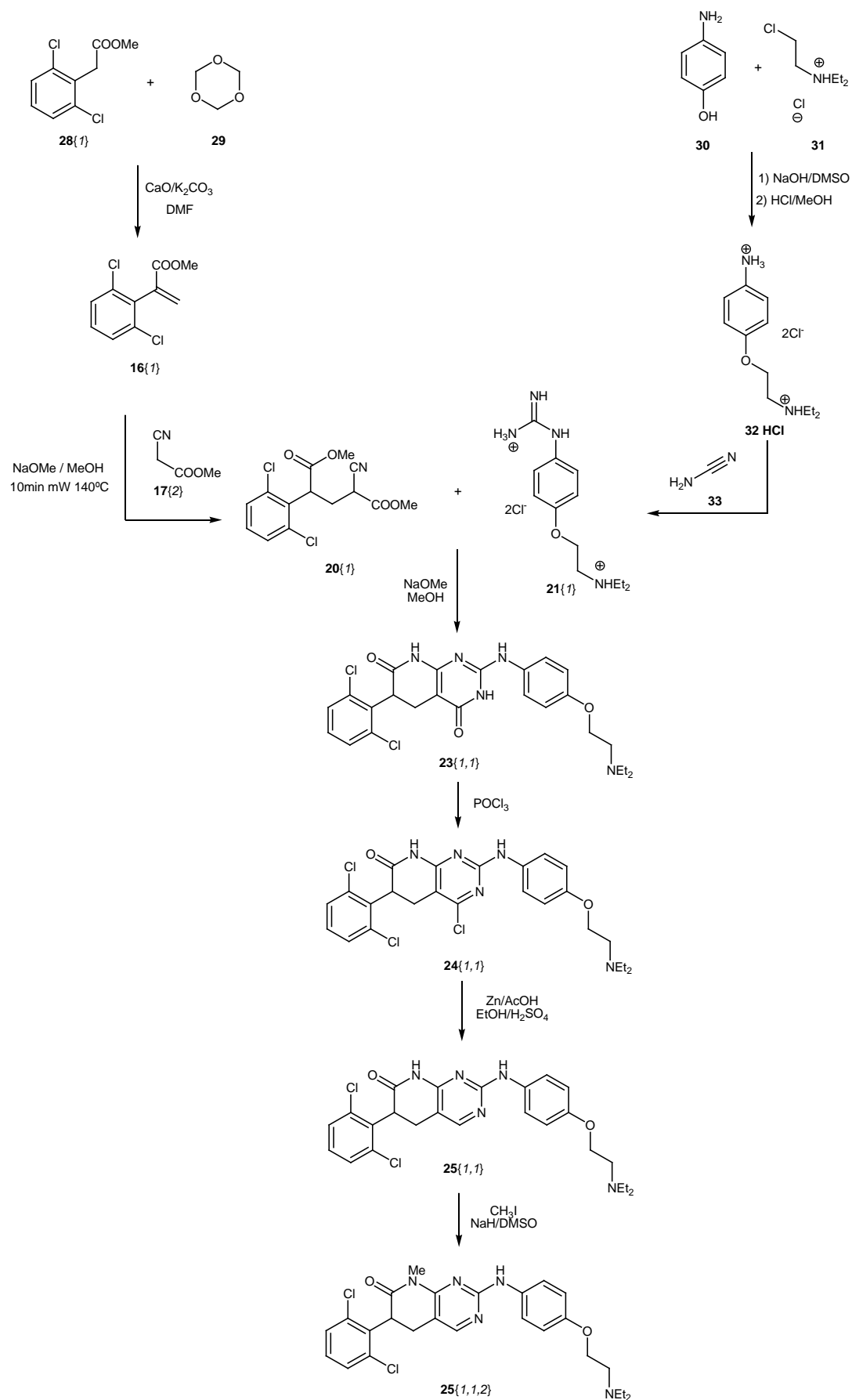


Figura 1.2. Ruta sintética para la obtención de **25(1,1,2)**.

A continuación se procederá a detallar cada una de las etapas sintéticas para la obtención del sistema 4-hidrogenopiridopirimidínico **25**{1,1,2}.

1.1.1. Obtención de la guanidina 21{1}.

En primer lugar se procede a la síntesis del dihidrocloruro de (4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)guanidina (**21**{1}) en dos pasos de síntesis a partir de *p*-aminofenol (**30**) e hidrocloreuro de 2-cloro-*N,N*-dietiletanamina (**31**).

1.1.1.1. Síntesis de la 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (32**).**

La obtención de la 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (**32**) se realizará a partir del *p*-aminofenol (**30**) y del hidrocloreuro de 2-cloro-*N,N*-dietiletanamina (**31**) en presencia de una base. Una búsqueda bibliográfica reveló que podía obtenerse 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina con un rendimiento del 92% partiendo de *p*-aminofenol (**30**) usando como base NaOH en DMF.¹

Tomando como punto de partida las condiciones descritas en la bibliografía se hicieron diversas modificaciones de cara a optimizar la obtención de **32**. En primer lugar se determinó que la relación óptima de reactivos era 2 moles de *p*-aminofenol (**30**) por mol de hidrocloreuro de 2-cloro-*N,N*-dietiletanamina (**31**) siendo así la reacción cuantitativa. El exceso de fenol **30** se elimina fácilmente por medio de extracciones agua-CHCl₃ (o Et₂O) ya que al realizarse la reacción usando como base NaOH el *p*-aminofenol (**30**) queda en la fase acuosa como fenolato. Las extracciones acuosas servían además para eliminar la DMF del medio. El problema es que en estas condiciones de extracción (agua-disolvente orgánico en medio básico) la DMF formaba emulsiones muy difíciles de separar. Para solventar este problema se sustituyó la DMF por DMSO. Usando DMSO como disolvente la reacción seguía siendo cuantitativa y se evitaba el problema de las emulsiones (el DMSO se elimina de la misma manera que la DMF).

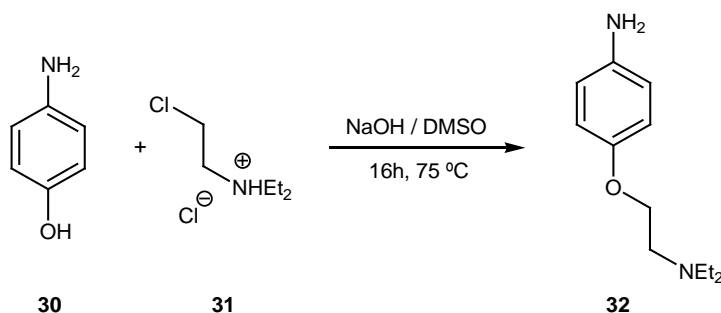


Figura 1.3. Obtención de 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (**32**) a partir de *p*-aminofenol (**30**).

Así, finalmente se obtuvo la 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (**32**) con un rendimiento del 92%. Por espectroscopía de $^1\text{H-RMN}$ se observa claramente la obtención del compuesto deseado **32** debido a la coherencia de integrales entre los protones aromáticos y alifáticos y a la variación del desplazamiento del metileno que en el producto de partida **31** estaba unido a cloro y en el compuesto **32** unido a oxígeno.

1.1.1.2. Síntesis del dihidrocloruro de (4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)guanidina (**21{1}**).

Mediante una búsqueda bibliográfica se encontró que a partir del hidrocloreto de una anilina sustituida se podía obtener la correspondiente guanidina por tratamiento con cianamida (**33**).²

Por lo tanto, en primer lugar se procede a la obtención del dihidrocloruro de 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (**32HCl**) por tratamiento de la correspondiente anilina **32** con HCl/MeOH. Para la obtención del dihidrocloruro **32HCl** se hacen reaccionar 4 equivalentes de disolución 1,25 M de HCl en MeOH por equivalente de anilina **32** durante 1,5 h a T_{amb} , obteniéndose el dihidrocloruro **32HCl** con un rendimiento del 98%.

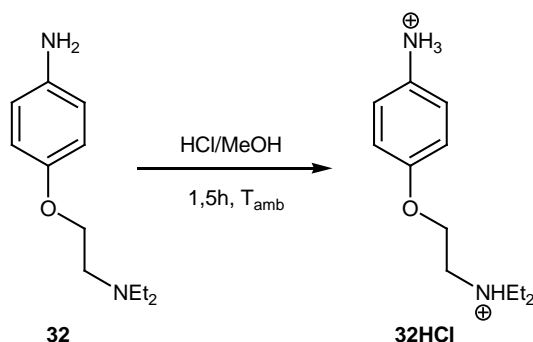


Figura 1.4. Obtención del dihidrocloruro de 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina (**32HCl**).

Una vez obtenido el dihidrocloruro de la amina se procede a la síntesis de la guanidina **21{1}**. Esta síntesis se realiza en ausencia de disolvente haciendo reaccionar 1,2 equivalentes de cianamida (**33**) con 1 equivalente de dihidrocloruro de guanidina (**32HCl**) 16 h a 130 °C.

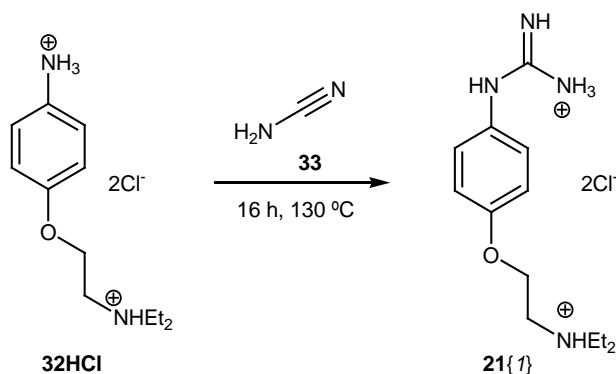


Figura 1.5. Obtención del dihidrocloruro de (4-(2-(diethylamino)etoxi)fenil)guanidina (**21{1}**).

Tras 16 h de reacción a $130\text{ }^\circ\text{C}$ se observa que la conversión es completa. Se intenta recristalizar la guanidina resultante para eliminar el ligero exceso de cianamida **33**. En la bibliografía² este tipo de guanidinas cristalizan como nitratos tras adicionar $\text{HNO}_{3(\text{c})}$ al crudo disuelto en agua. En este caso no se ha conseguido recristalizar el producto ni como nitrato, ni como clorhidrato. Tras eliminar el disolvente a presión reducida después de haber añadido $\text{HCl}_{(\text{c})}$ se obtiene el diclorhidrato de la guanidina **21{1}** ligeramente impurificado con urea con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La presencia de urea se aprecia claramente por ^{13}C -RMN y es debida a que es un término de descomposición de la cianamida (**33**) en disoluciones acuosas ácidas.³

Los datos espectroscópicos más importantes de la guanidina **21{1}** son la presencia de un carbono a 156 ppm en el espectro de ^{13}C -RMN correspondiente al carbono guanidínico y las señales deuterables a 9.91, 7.45 y 6.69 ppm en el espectro de ^1H -RMN, que corresponden a los protones enlazados a nitrógeno del grupo guanidina.

Cabe destacar la importancia de que la reacción se lleve a cabo con la anilina **32** en forma de dihidrocloruro. Se probó la reacción usando 4-(2-(diethylamino)etoxi)anilina (**32**) en lugar del diclorhidrato **32HCl** observándose que se tras las 16 h de reacción se recuperaba exclusivamente el reactivo de partida. Esto nos hace pensar que la reacción pasa por una primera etapa en la que se transfiere un protón del hidrocloreuro a la cianamida aumentando así el carácter electrófilo del nitrilo y facilitando el posterior ataque del nitrógeno del grupo amino aromático sobre éste.

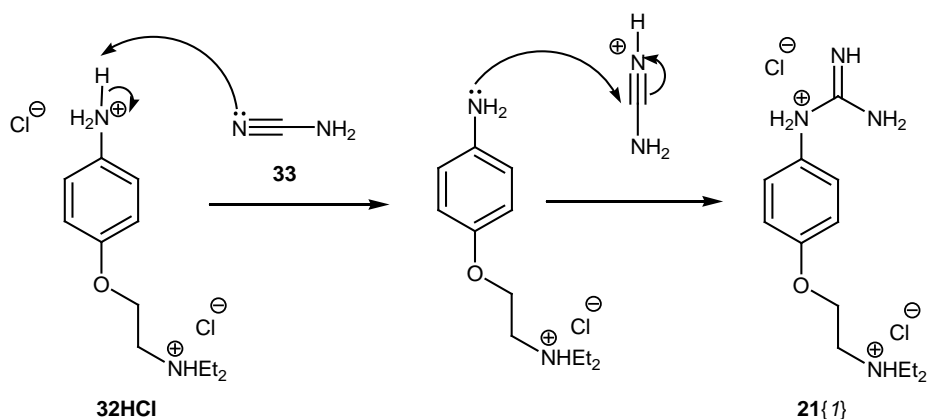


Figura 1.6. Propuesta de mecanismo de obtención de la fenilguanidina **21{1}**.

1.1.2. Síntesis del aducto de Michael **20{1}**.

Por otra parte se lleva a cabo la obtención del 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo (**20{1}**) en dos pasos de síntesis a partir de 2-(2,6-diclorofenil)acetato de metilo (**16{1}**) y paraformaldehído (**29**).

1.1.2.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**).

Para la obtención del 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**) se parte de 2-(2,6-diclorofenil)acetato de metilo (**28{1}**). Se ioniza en α de éster utilizando como base $\text{CaO}/\text{K}_2\text{CO}_3$ en DMF y se hace condensar con paraformaldehído **29** (2 equivalentes por equivalente de acetato **28{1}**).⁴

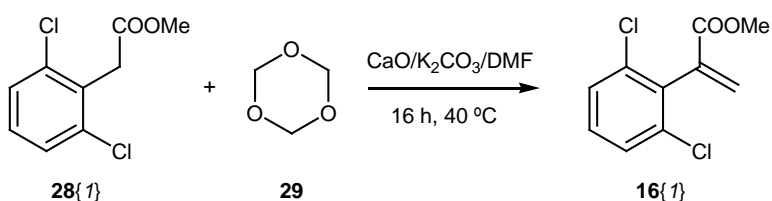


Figura 1.7. Obtención de 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**).

Tras 16 h a 40 °C se aísla el producto deseado **16{1}** por medio de extracciones agua- CHCl_3 obteniéndose en forma de sólido cristalino con un rendimiento del 94%.

En este caso por ^1H -RMN se observa perfectamente la obtención de **16{1}** debido a la presencia de dos singletes de integral 1 a 6.79 y 5.83 ppm correspondientes a los hidrógenos etilénicos.

1.1.2.2. Síntesis de 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo (**20{1}**).

La obtención de 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo (**20{1}**) se llevará a cabo mediante reacción de Michael entre el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**) y cianoacetato de metilo (**17{2}**) usando como base NaOMe en MeOH. En nuestro grupo había experiencia previa en la obtención de compuestos similares por calefacción en microondas 10 min a 140 °C. Para este caso concreto se ajustan las condiciones de reacción obteniéndose que las condiciones óptimas para la obtención del compuesto **20{1}** son 10 min de irradiación por microondas a 100 °C. De cara a escalar la reacción se prueba a utilizar NaOH/DMSO como base observándose que en 15 min a T_{amb} la conversión es completa, obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros del producto deseado **20{1}** con un 83% de rendimiento (tras realizar extracciones agua- $CHCl_3$ para aislar el producto puro). Los datos espectroscópicos más característicos de **20{1}** son la presencia del carbono del grupo CN a 116 ppm en el espectro de ^{13}C -RMN así como la presencia en el espectro de 1H -RMN de los protones metínicos y metilénicos (siendo éstos diastereotópicos) entre 2 y 5 ppm.

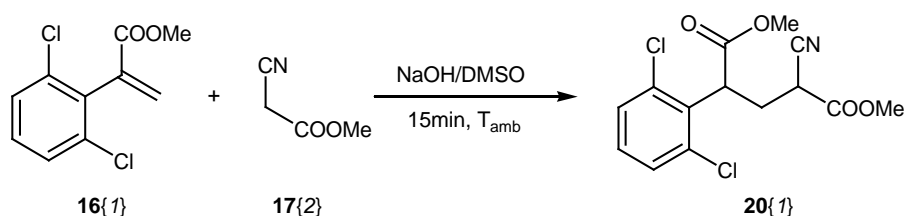


Figura 1.8. Obtención de 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo (**20{1}**).

Sorprendentemente al escalar la reacción de 1 mmol de reactivo limitante (acrilato **16{1}**) a 20 mmoles el rendimiento de obtención del producto **20{1}** bajaba al 47%. Se observó que se obtenía una gran cantidad de un producto soluble en la fase acuosa básica. El espectro de 1H -RMN era muy similar al de **20{1}**, pero no aparecía una de las señales correspondientes a los grupos metilo de los ésteres.

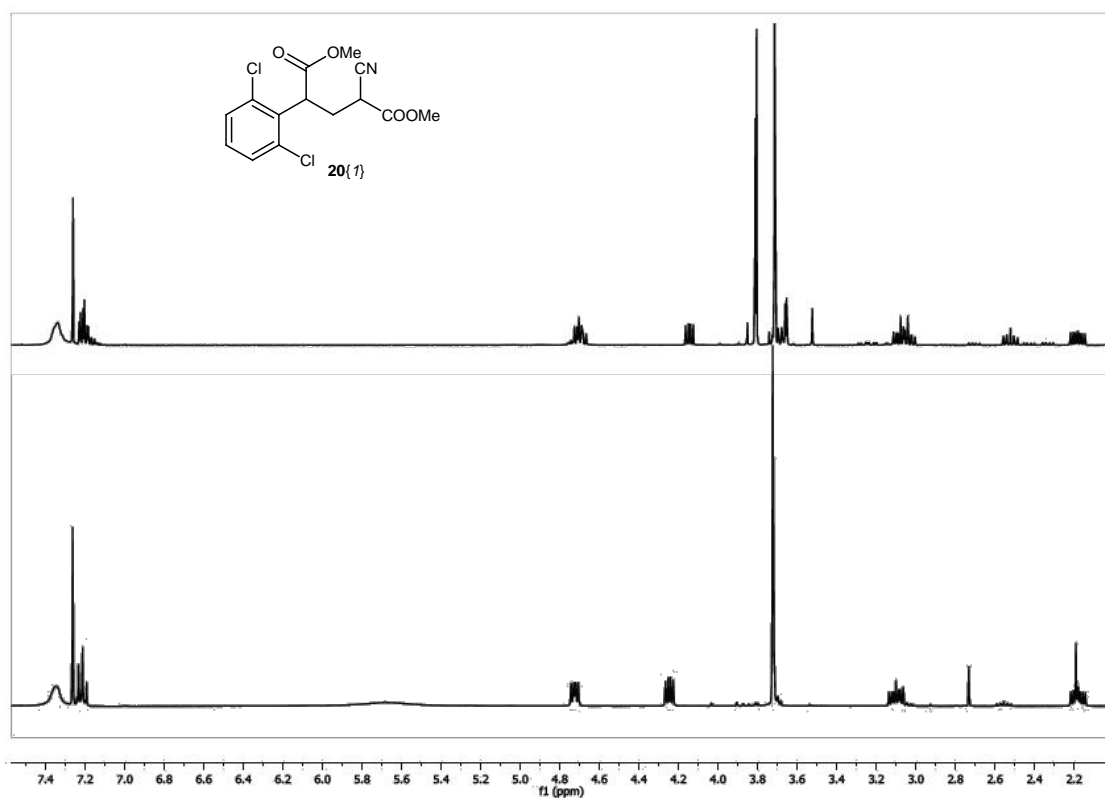


Figura 1.9. ¹H-RMN de 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo (20{1}) y del producto desconocido.

Tanto el ¹H-RMN como el hecho de su solubilidad en agua básica hacen pensar en que uno de los grupos ésteres se ha hidrolizado rindiendo el correspondiente ácido carboxílico. Mediante IR, ¹³C-RMN y EM se confirma la presencia del grupo –COOH. Para saber cuál de los dos ésteres es el que se ha hidrolizado se recurre a espectroscopía bidimensional de protón-carbono LR-HETCOR que permite observar las interacciones entre carbono e hidrógeno a distancias de varios enlaces.

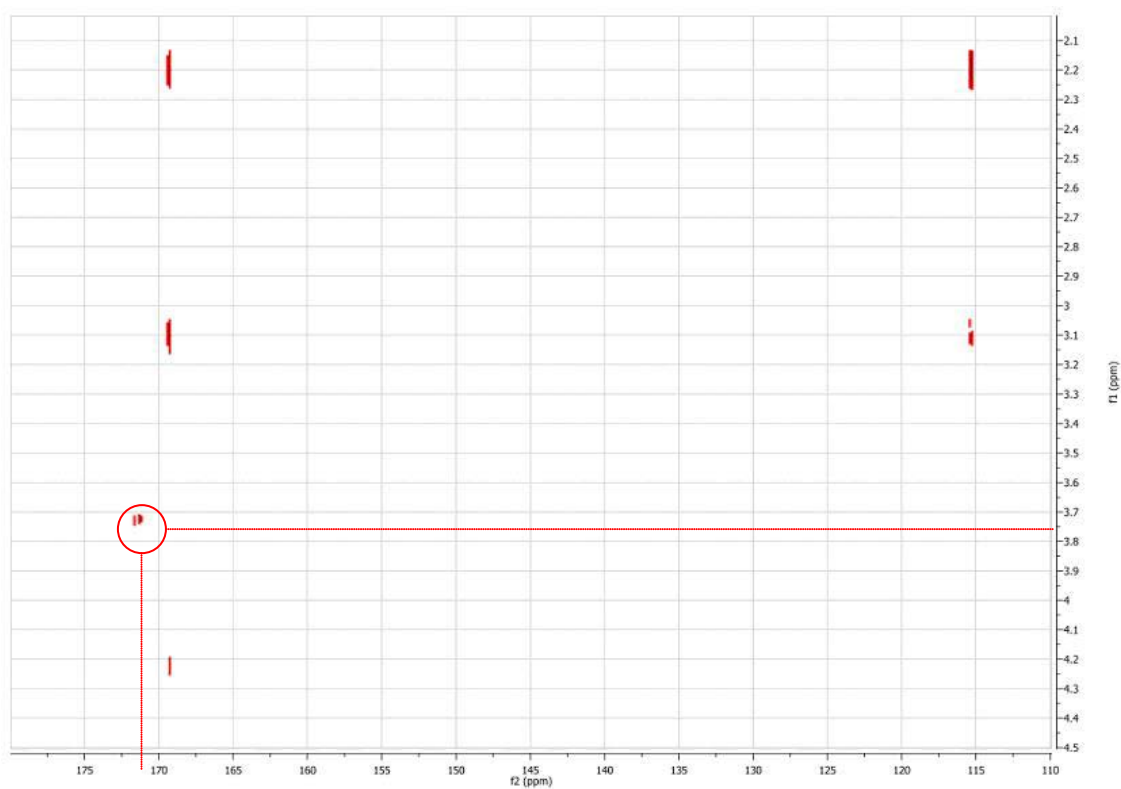


Figura 1.10. LR-HETCOR (constante de acoplamiento 4 Hz).

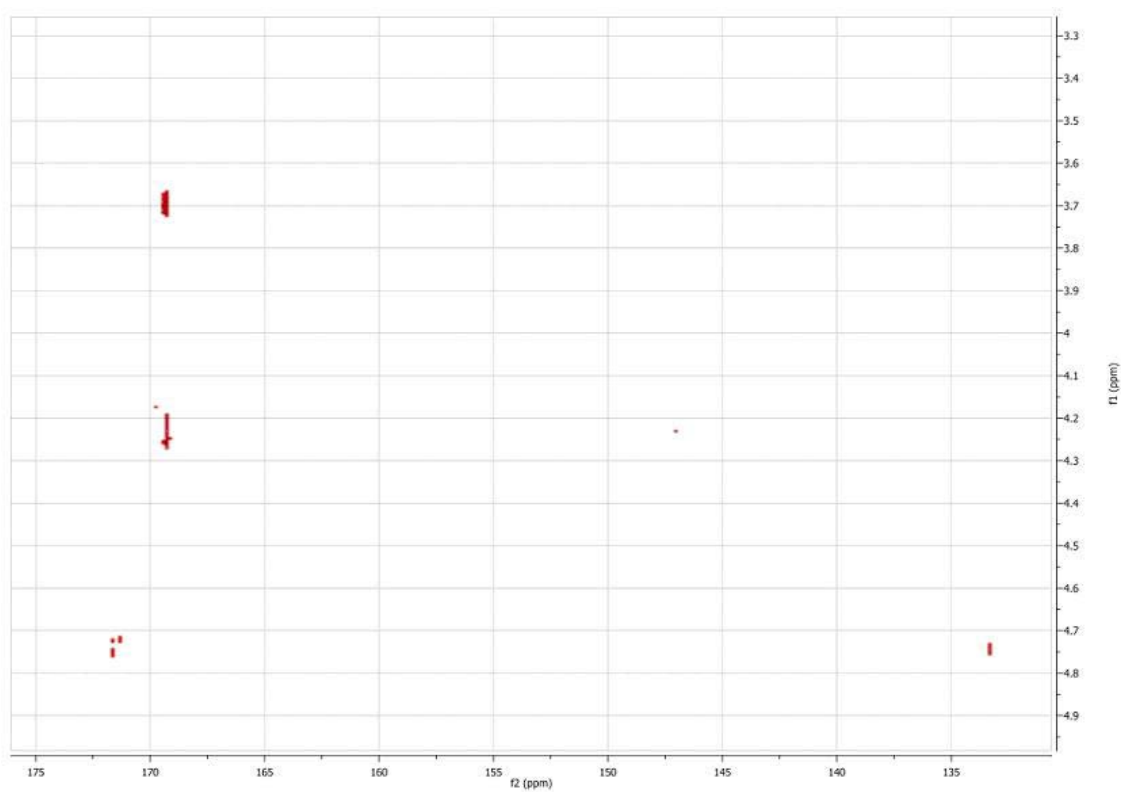


Figura 1.11. LR-HETCOR (constante de acoplamiento 6 Hz).

Por ^{13}C -RMN se sabe que los dos carbonos cuaternarios correspondientes a los carbonilos éster y ácido carboxílico aparecen a 168 y 171 ppm. Buscando qué carbono tiene acoplamiento con los hidrógenos del grupo metilo del éster se podrá determinar cuál es el carbono del éster y cuál es el del ácido carboxílico. Finalmente, observando el acoplamiento de cada uno de estos carbonos con el resto de protones de la molécula se podrá elucidar la estructura de la misma.

Como se puede apreciar en el espectro LR-HETCOR (constante de acoplamiento de 4 Hz) de la **Figura 1.10** el carbono que presenta acoplamiento con los hidrógenos del metilo del grupo éster (desplazamiento en ^1H -RMN igual a 3,7 ppm) es el que tiene un desplazamiento de ^{13}C -RMN de 171 ppm.

Una vez confirmado que el carbono a 171 ppm es el del carbonilo del grupo éster, sólo queda ver con qué otros hidrógenos se acopla. Como se puede observar en las **Figuras 1.10 y 1.11**, el carbono del éster se acopla con los hidrógenos del metilo y con el hidrógeno presente a 4,7 ppm que corresponde al protón en α del anillo aromático, mientras que el carbono del ácido carboxílico se acopla con el resto de hidrógenos. Por lo tanto se confirma que el producto obtenido es el ácido 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)-5-metoxicarbonilpentanoico (**34**).

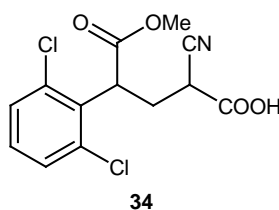


Figura 1.12. Ácido 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)-5-metoxicarbonilpentanoico (**34**).

Esto implica que durante la reacción de Michael en NaOH/DMSO se ha producido la hidrólisis selectiva del grupo éster proveniente del cianacetato de metilo (**17{2}**) sin que, sorprendentemente, se haya producido su descarboxilación. Esto parece señalar que dicho grupo éster es más reactivo frente al ataque de un nucleófilo como en este caso es hidróxido.

Aumentando el tiempo de reacción se maximiza la formación del compuesto **34**, llegando a 89% tras 18 h de reacción a T_{amb} .

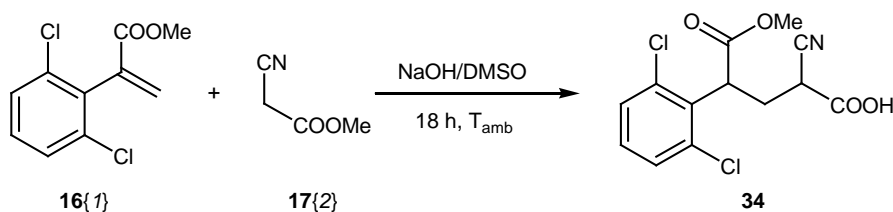


Figura 1.13. Síntesis del ácido 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)-5-metoxicarbonilpentanoico (**34**).

En la bibliografía no se ha encontrado ningún ejemplo de hidrólisis selectiva sin descarboxilación como la ocurrida en este caso. Se realizaron pruebas con diferentes ésteres α,β -insaturados para ver si el proceso era generalizable. Se utilizaron cinamato de metilo (**16{11}**), metacrilato de metilo (**16{12}**) y 2-(naftalen-1-il)acrilato de metilo (**16{2}**) (sintetizado a partir del 2-(naftalen-1-il)acetato de metilo (**28{2}**) con un rendimiento del 84%), no obteniéndose en ningún caso el correspondiente ácido pentanoico. Solamente en el caso del 2-(naftalen-1-il)acrilato de metilo (**16{2}**), se obtuvo el aducto de Michael **20{2}** con un rendimiento del 20% (aislado mediante cromatografía de columna). En el resto de casos se obtuvieron crudos complejos.

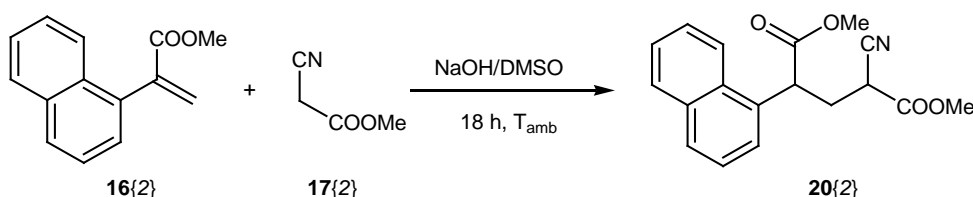


Figura 1.14. Obtención de 2-ciano-4-(naftalen-1-il)succinato de dimetilo (**20{2}**).

1.1.3. Síntesis de 2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (23{1,1}).

Una vez obtenidos el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo **16{1}**, el 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo **20{1}** y el dihidrocloruro de (4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)guanidina **21{1}** se procederá a la obtención de la 4-oxopiridopirimidina **23{1,1}**. Dicha obtención se llevará a cabo tanto por reacción entre el aducto de Michael **20{1}** y la guanidina **21{1}** como por reacción de Victory entre dicha guanidina, el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo **16{1}**, y el cianacetato de metilo (**17{2}**).

En primer lugar se procederá a la síntesis de **23{1,1}** mediante el acoplamiento entre el 2-cianosuccinato **20{1}** y el diclorhidrato de la guanidina **21{1}**. Como se ha comentado previamente en nuestro grupo hay experiencia previa en la obtención de sistemas 4-oxopiridopirimidínicos por reacción entre un 2-cianosuccinato y una guanidina por calefacción en MeOH usando como base NaOMe.⁵ La presencia de la base es necesaria para desprotonar las guanidinas que siempre se utilizan en forma de sal (carbonato, clorhidrato,...).

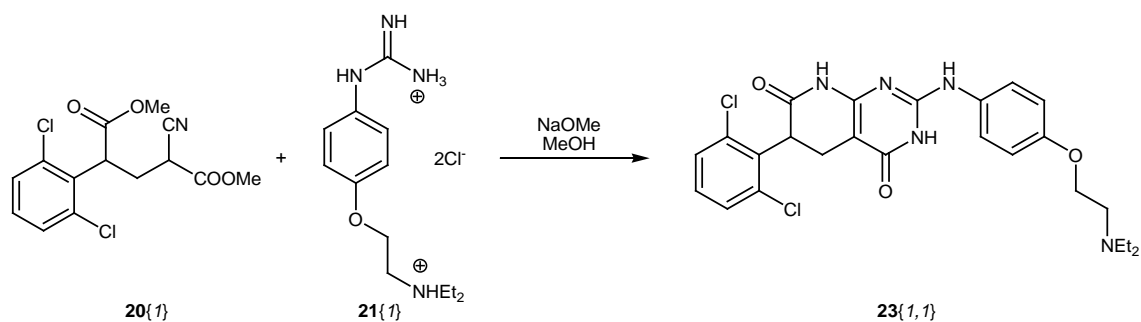


Figura 1.15. Síntesis de la 4-oxopirido[2,3-d]pirimidina **23{1,1}**.

Se realizaron diversas pruebas variando proporciones de reactivos (en la mayoría de los casos exceso de guanidina), t y T de reacción usando tanto calefacción convencional (hasta 48 h en vial sellado) como calefacción por microondas (desde 10 min a 100 °C hasta 4 h a 140 °C). En ningún caso se obtuvo la piridopirimidina deseada **23{1,1}** por precipitación al acabar la reacción. En la mayoría de casos se recuperaban los productos de partida. Solamente en un caso tras dejar el crudo de reacción durante tres semanas en la nevera apareció una pequeña cantidad de precipitado (rendimiento inferior al 1%) del que solamente pudo hacerse un espectro de ^1H -RMN que parece ser el producto deseado **23{1,1}**.

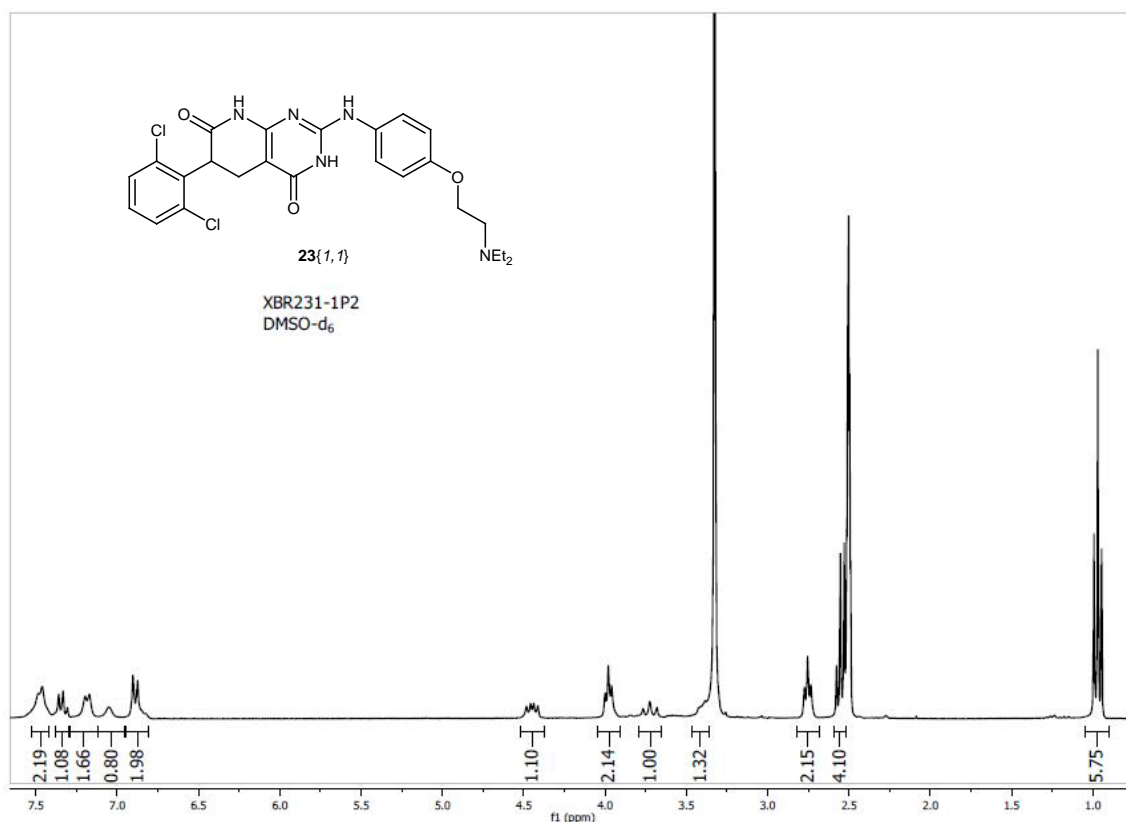


Figura 1.16. ^1H -RMN de la 4-oxopirido[2,3-d]pirimidina **23{1,1}**.

El hecho de presentar una amina terciaria hace que **23**{1,1} pueda presentar una mayor solubilidad que otros sistemas 4-oxo **23** previamente sintetizados en nuestro grupo. Esta amina terciaria puede estar protonada en medio ácido lo que confiere a la molécula un carácter anfótero ya que en **23**{1,1} hay también presentes hidrógenos ácidos que en medio básico están ionizados. Este carácter anfótero hace que la molécula pueda ser mucho más soluble en disolventes muy polares como el MeOH si el medio no es completamente neutro. En todas las pruebas realizadas se neutralizaba con AcOH al finalizar la reacción, por lo que un ligero exceso de ácido podría haber provocado que **23**{1,1} no precipitase en mayor cantidad. De todas formas, la posible presencia del producto deseado en el crudo de reacción sería minoritaria debido a la cantidad de reactivo sin reaccionar, que además dificulta mucho la apreciación de **23**{1,1} tanto por ¹H-RMN como por CCF.

Por otro lado se trató de obtener el sistema 4-oxo **23**{1,1} por reacción de Victory. Como se ha comentado anteriormente la reacción de Victory se trata de una reacción multicomponente entre un éster α,β-insaturado **16**{x}, cianacetato de metilo (**17**{2}) o malononitrilo (**17**{1}) y una guanidina **21**{y} que rinde un sistema 4-oxopirido[2,3-d]pirimidinico **23**{x,y} (cuando G=COOMe) o 4-aminopirido[2,3-d]pirimidinico **22**{x,y} (cuando G=CN).

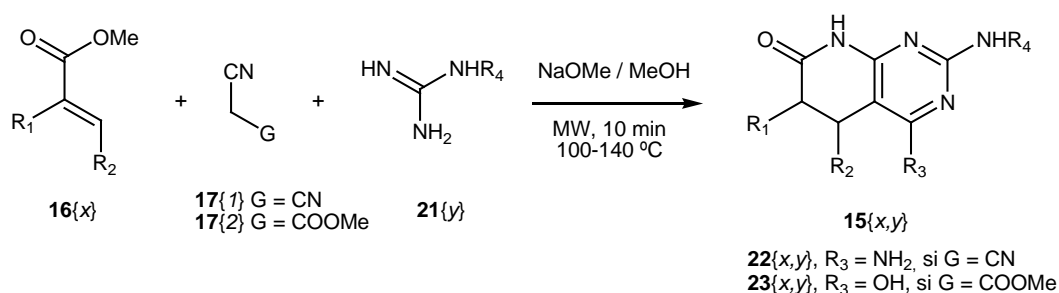


Figura 1.17. Reacción de Victory.

Previamente se habían estudiado las cantidades óptimas de cada uno de los reactivos para la obtención de sistemas 4-oxo **23**{x,y} por reacción de Victory. Se determinó que por cada mol de éster α,β-insaturado **16**{x} debían adicionarse 1,2 moles de metileno activo **17**{2} y 3 moles de guanidina **21**{y}. También se determinó que las condiciones idóneas de T y t son la irradiación por microondas durante 10 min a T entre 100 y 140 °C. Las sales de guanidina usadas previamente se desprotonan por calefacción a reflujo en NaOMe/MeOH durante 15 min.⁶

Utilizando esta experiencia previa se lleva a cabo la reacción de Victory entre la guanidina **21**{1}, el acrilato **16**{1} y el cianacetato de metilo (**17**{2}) con el fin de obtener la piridopirimidina **23**{1,1}.

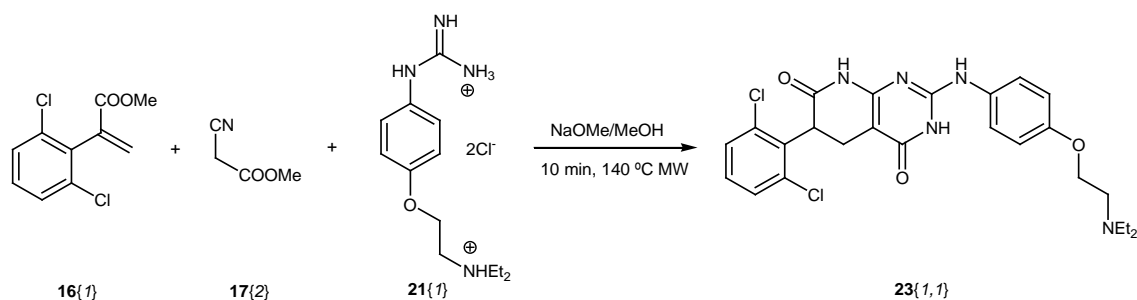


Figura 1.18. Preparación de **23**{1,1} por síntesis de Victory.

Desafortunadamente, tras realizar la reacción tanto en las condiciones óptimas descritas para la obtención de sistemas 4-oxo **23**{x,y},⁶ como variando proporciones de reactivos, t y T de reacción, no se obtuvo el producto deseado **23**{1,1} en ningún caso.

Dada la falta de reproducibilidad a la hora de obtener el compuesto **23**{1,1} y su bajo rendimiento se descarta esta vía sintética para la obtención de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25**{1,1,2}).

Los sistemas 4-oxopirido[2,3-d]pirimidinicos **23**{x,y} sintetizados anteriormente en nuestro grupo presentaban rendimientos de obtención elevados⁶ por lo que se procederá a estudiar la síntesis de este tipo de sistemas **23**{x,y} para analizar las causas de la falta de reactividad en la obtención de **23**{1,1}.

1.2. Síntesis de sistemas 4-oxipirido[2,3-d]pirimidínicos (**23**{x,y}).

De entre las vías de obtención de sistemas 4-oxipirido[2,3-d]pirimidínicos **23**{x,y} desarrolladas previamente en nuestro grupo se comenzará utilizando la reacción de Victory.⁶ El rendimiento descrito para la reacción de Victory en sistemas 4-oxipiridopirimidínicos **23**{x,y} cuando se emplea carbonato de guanidina **21**{2} es superior al 87%.⁷

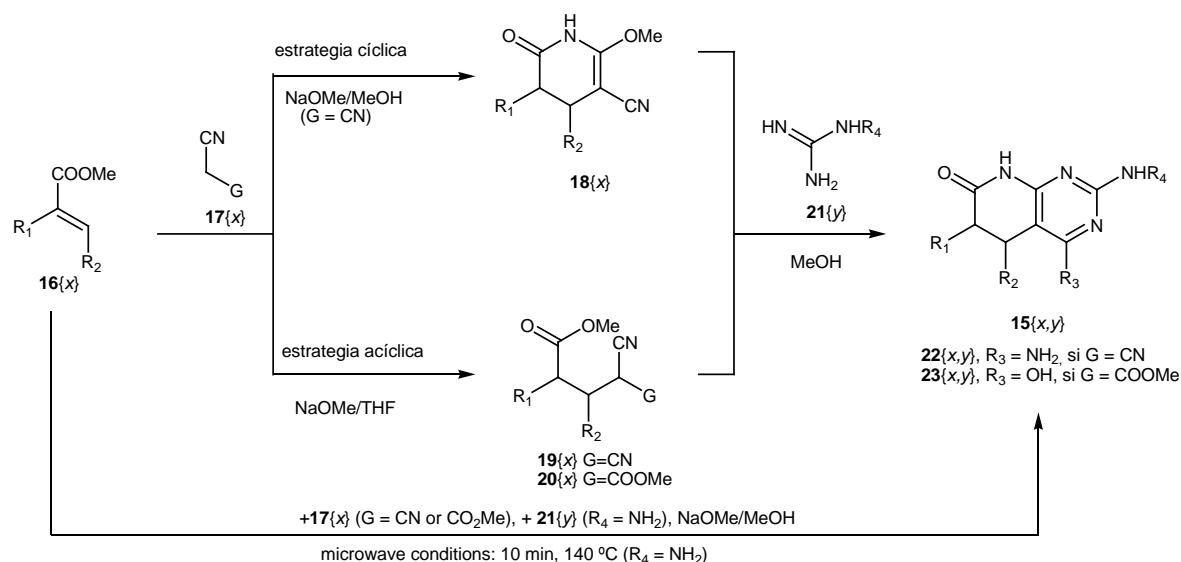
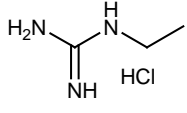
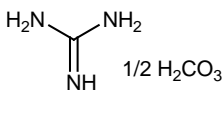
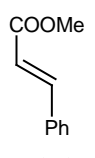
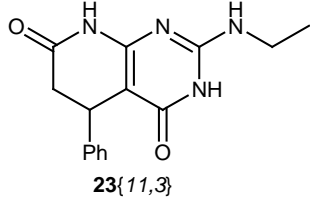
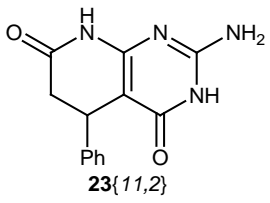
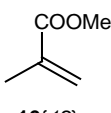
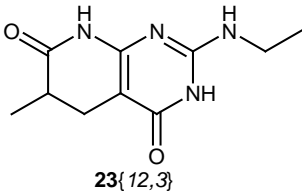
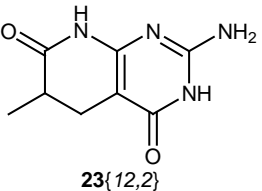
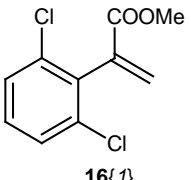
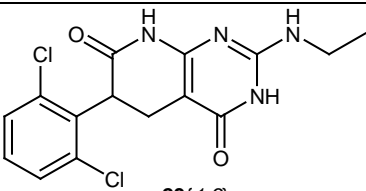


Figura 1.19. Esquema de obtención de 4-amino **22**{x,y} y 4-oxopirido[2,3-d]pirimidinas **23**{x,y}.

Se sintetizaron por reacción de Victory diversos sistemas 4-oxo **23**{x,y} utilizando como ésteres α,β -insaturados: cinamato de metilo (**16**{11}), metacrilato de metilo (**16**{12}) y 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16**{1}), como guanidinas: hidrocloreuro de *N*-etilguanidina (**21**{3}) y carbonato de guanidina (**21**{2}). En la **Tabla 1.1** se presentan los sistemas 4-oxo **23**{x,y} sintetizados así como los rendimientos obtenidos.

Tabla 1.1. Sistemas 4-oxo **23**_{x,y} sintetizados.

| | Guanidina | |
|--|--|---|
| Éster |  21 _{3} |  21 _{2} |
|  16 _{11} |  23 _{11,3} |  23 _{11,2} |
| | 16% | 19% |
|  16 _{12} |  23 _{12,3} |  23 _{12,2} |
| | 16% | 16% |
|  16 _{1} |  23 _{1,3} | - |
| | 46% | |

Los rendimientos indicados en la **Tabla 1.1** son los valores más altos obtenidos tras realizar varias pruebas variando proporciones entre los reactivos, T, t de reacción y forma de generar la base (Na en MeOH, NaOMe(s) en MeOH y disolución preparada de NaOMe en MeOH). Estos rendimientos distan mucho de los rendimientos descritos.⁷

Para estudiar el motivo de estos rendimientos anómalos se realizaron diversas pruebas detalladas a continuación.

1.2.1. Síntesis de 2,4-diamino-5,6-dihidro-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**22**_{12,2}).

En primer lugar se procede a sintetizar un sistema 4-aminopirido[2,3-d]pirimidínico **22**_{x,y} para comprobar si los bajos rendimientos obtenidos en los sistemas 4-oxo **23**_{x,y} son exclusivos de éstos o son debidos a una realización experimental inadecuada. Se procede a sintetizar la 2,4-

diamino-5,6-dihidro-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**22**{12,2}) como ejemplo de sistema 4-amino **22**{x,y}. Para ello se irradiará en microondas una mezcla de metacrilato de metilo (**16**{12}), carbonato de guanidina (**21**{2}) y malononitrilo (**17**{1}) durante 10 min a 140 °C y usando como base NaOMe/MeOH.

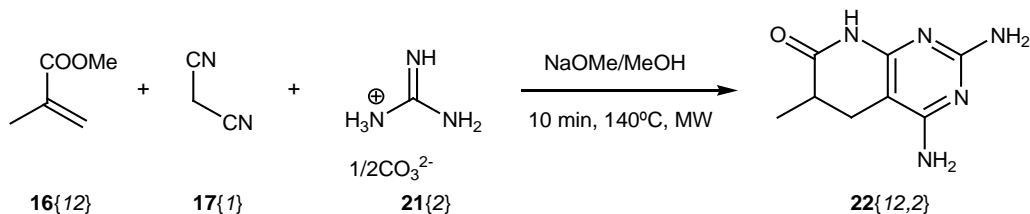


Figura 1.20. Síntesis de 2,4-diamino-5,6-dihidro-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**22**{12,2}).

En este caso en la primera prueba realizada ya se obtiene el producto deseado **22**{12,2} con un rendimiento del 80%. Se concluye entonces que los bajos rendimientos obtenidos en este trabajo para los sistemas 4-oxo **23**{x,y} empleando la reacción de Victory no parecen ser achacables a una realización experimental inadecuada.

El siguiente paso para averiguar el motivo de estos bajos rendimientos para los sistemas 4-oxo **23**{x,y} es realizar la síntesis de éstos en dos pasos, obteniendo primero el aducto de Michael **20**{x} y a continuación hacer la ciclación con una guanidina **21**{y}. Así se podrá determinar si el problema está en la adición de Michael, en la ciclación con la guanidina o en la propia reacción multicomponente de Victory.

1.2.2. Síntesis de 2-ciano-3-fenilpentanodioato de dimetilo (**20**{11}).

En primer lugar se procede a la síntesis del 2-ciano-3-fenilpentanodioato de dimetilo (**20**{11}) por reacción de Michael entre el cinamato de metilo (**16**{11}) y el cianacetato de metilo (**17**{2}) en NaOMe/MeOH. Se utiliza cinamato de metilo (**16**{11}) como éster α,β -insaturado debido a que es comercial y permite seguir fácilmente la reacción por CCF.

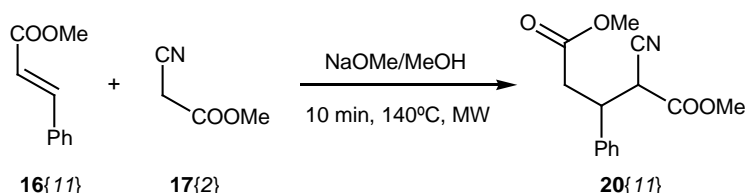


Figura 1.21. Síntesis de 2-ciano-3-fenilpentanodioato de dimetilo (**20**{11}).

Tras 10 min de irradiación por microondas a 140 °C, se observa por ^1H -RMN que se obtiene la mezcla de diastereómeros del producto deseado **20**{11} con un rendimiento del 85%.

Por lo tanto, se comprueba que la adición de Michael entre cinamato de metilo (**16**{11}) y cianacetato de metilo (**17**{2}) parece no ser la etapa problemática de la reacción de Victory para la obtención de piridopirimidinas 4-oxo **23**{x,y}. Se procede entonces a la síntesis de la 2-amino-5,6-dihidro-5-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (**23**{11,2}) en dos etapas, primero la citada adición de Michael y posteriormente sin aislar el aducto de Michael **20**{11} la adición de la guanidina (**21**{2}).

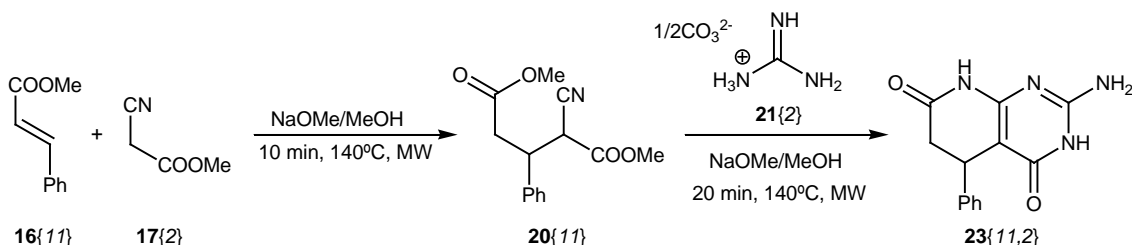


Figura 1.22. Síntesis de 2,4-diamino-5,6-dihidro-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8*H*)-ona (**23**{11,2}) en dos etapas.

La obtención del aducto de Michael **20**{11} se realiza en las mismas condiciones que anteriormente. La guanidina **21**{2} se adiciona disuelta en disolución de NaOMe/MeOH (en cantidad estequiométrica para que **21**{2} esté desprotonada). Tras 20 min de calefacción por MW a 140 °C se obtiene la piridopirimidina deseada **23**{11,2} con un rendimiento del 25%. Esto demuestra que la etapa que está presentando problemas es la formación del sistema bicíclico por adición de una guanidina **21**{2} sobre el aducto de Michael **20**{11}. En nuestro grupo existen precedentes de la obtención del sistema 4-oxo **23**{11,2} por ciclación con carbonato de guanidina (**21**{2}) sobre el aducto de Michael aislado por calefacción a reflujo en NaOMe/MeOH con rendimientos que oscilan entre el 36% y el 91%.⁸ Esto parece indicar que el tiempo de reacción (10-20 min) es insuficiente y que la reproducibilidad a la hora de obtener este tipo de sistemas es baja.

La baja reproducibilidad a la hora de obtener sistemas 4-oxopirido[2,3-d]pirimidínicos **23**{x,y} por reacción de Victory podría ser debida al uso de un microondas diferente ya que el desarrollo de dicha reacción se llevo a cabo en el laboratorio del Dr. Kappe en Graz. Por otro lado se ha observado que la etapa de ciclación con guanidina es muy sensible ya que su rendimiento oscila entre valores muy diferentes (25-91%).

Todos estos motivos hacen pensar que el proceso de obtención de sistemas 4-oxopirido[2,3-d]pirimidínicos **23**{x,y} es poco robusto por lo que se descarta su uso para la obtención de 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas (**25**{x,y}). Se tratará por tanto de desarrollar una nueva ruta sintética para la obtención de sistemas 4-hidrogenopirido[2,3-d]pirimidínicos (**25**{x,y}).

1.3. Síntesis de sistemas pirido[2,3-d]pirimidínicos no sustituidos en C4 (25{x,y}) por adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}).

Para la obtención de sistemas pirido[2,3-d]pirimidínicos sin sustituyente en C4 **25{x,y}** se hace un análisis retrosintético apoyándose en la experiencia previa que había en nuestro grupo. Dicho análisis (**Figura 1.23**) propone la obtención de la piridopirimidina **25{x,y}** por reacción entre la guanidina **21{y}** y la piridona **35{x}** o su equivalente de cadena abierta **36{x}**. El compuesto **35{x}** (o **36{x}**), a su vez, se obtendría a partir del éster α,β -insaturado **16{x}** y del 3-oxopropanonitrilo (**17{4}**).

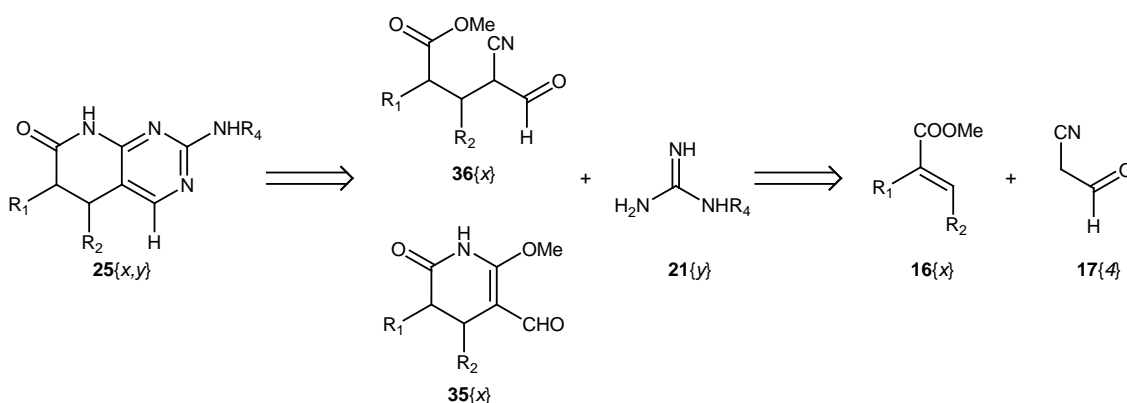


Figura 1.23. Análisis retrosintético para la obtención de sistemas **25{x,y}**.

Una búsqueda bibliográfica posterior reveló la dificultad de obtener el 3-oxopropanonitrilo (**17{4}**) debido a que los procedimientos para su obtención son complejos (oxidaciones anódicas u ozonólisis) o rinden mezclas de compuestos.^{9,10,11} Se realizaron algunas pruebas para la obtención de **17{4}** por reacción entre acetonitrilo y formiato de etilo en presencia de bases pero en ningún caso se obtuvo el producto deseado.

Por estos motivos se pensó en utilizar un equivalente sintético al 3-oxopropanonitrilo (**17{4}**), eligiéndose para tal fin el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**).

Por lo tanto la ruta sintética propuesta para la obtención de sistemas pirido[2,3-d]pirimidínicos sin sustituyente en C4 (**25{x,y}**) es la que se muestra a continuación (**Figura 1.24**).

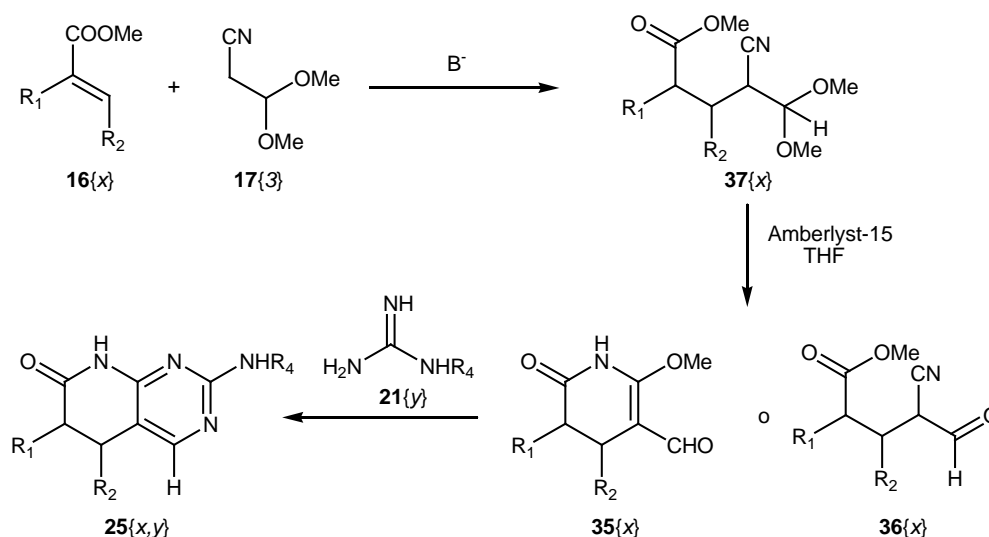


Figura 1.24. Ruta sintética para la obtención de sistemas no sustituidos en C4 **25{x,y}** a partir de 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**).

En un primer paso de síntesis se pretende utilizar el compuesto **17{3}** como metileno activo, para dar una adición de Michael sobre un éster α,β -insaturado **16{x}**. En segundo lugar se desea hidrolizar el acetal presente en el aducto de Michael **37{x}** mediante una resina ácida Amberlyst-15. Finalmente se trata el aducto de Michael **36{x}** (o piridona **35{x}**) resultante con una guanidina **21{y}**, para la obtención del sistema 4-hidrogeno sustituido **25{x,y}**.

En primer lugar se procederá a desarrollar la adición tipo Michael entre el 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**) y el éster α,β -insaturado **16{x}**.

1.3.1. Adición de Michael entre un éster α,β -insaturado (**16{x}**) y el 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**).

La primera consideración a tener en cuenta es que el pK_a del metileno de **17{3}** es mucho mayor que en el caso del malononitrilo (**17{1}**) y cianacetato de metilo (**17{2}**) utilizados previamente en el grupo CN para este tipo de adiciones.^{7,8} El pK_a calculado para el metileno del 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**) es de 25.99 frente a 10.50 en el caso del cianacetato de metilo (**17{2}**) y 10.87 para el malononitrilo (**17{1}**).¹² Esto es debido, a la presencia de un solo aceptor mesómero en α del metileno en el caso del compuesto **17{3}** frente a los dos presentes en **17{1}** o **17{2}**.

Debido a esto, el uso de NaOMe/MeOH como base (utilizado comúnmente para ionizar este tipo de compuestos) puede ser insuficiente. Se realiza una búsqueda bibliográfica y se encuentra que una base que da buenos resultados para ionizar metilenos con solo un nitrilo como aceptor en α es el NaHMDS (bis(trimetilsilil)amiduro sódico) en THF.¹³

1.3.1.1 Adición de Michael entre el cinamato de metilo (16{11}) y el 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}) con LiHMDS.

Por lo tanto, para realizar el primer paso de síntesis, se utilizará como base LiHMDS (disponible en el laboratorio y muy similar al NaHMDS) y como éster α,β -insaturado cinamato de metilo (16{11}).

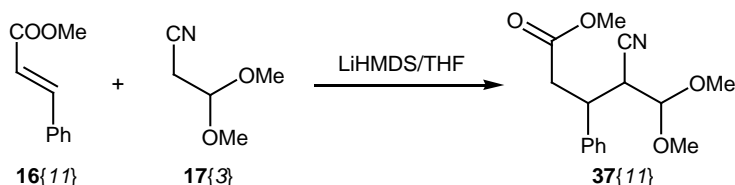


Figura 1.25. Propuesta para la síntesis del Aducto de Michael 37{11} usando LiHMDS como base.

Se realiza la reacción siempre con cantidades equimolares de todos los reactivos, variando el margen de temperaturas entre -78°C y T_{amb} (-78°C , -45°C , 0°C y T_{amb}) y el tiempo entre 30 min y 3 días (dejando evolucionar la reacción hasta T_{amb}). En todos los casos se observa por CCF que el cinamato de metilo (16{11}) no ha reaccionado.

Se comprobó que el 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}) reaccionaba con el LiHMDS en tiempos cortos (menos de 30 min) a T_{amb} dando una eliminación y conduciendo, por lo tanto, a la mezcla de isómeros *E/Z* del 3-metoxiacrilonitrilo 38. Esto se observaba claramente por ^1H -RMN ya que aparecen dos pares de dobletes correspondientes a los protones del doble enlace en los dos isómeros. Uno de los pares de dobletes que aparece a 4.90 y 7.43 ppm y presenta una $J = 13$ Hz corresponde al isómero (*E*)-38. El otro par de dobletes aparece a 4.52 y 6.98 ppm, presenta un $J = 6$ Hz y corresponde al isómero (*Z*)-38.¹⁴

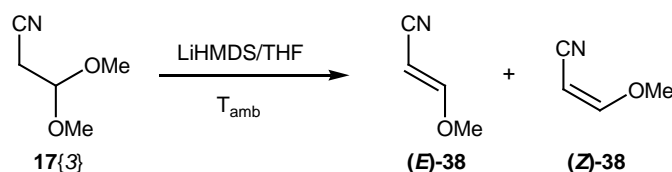


Figura 1.26. Eliminación del 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}) rindiendo 3-metoxiacrilonitrilo (38).

1.3.1.2 Adición de Michael entre el cinamato de metilo (16{11}) y el 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}) con NaOMe.

En una búsqueda bibliográfica posterior, se encontró una patente en la que se realizaba una

condensación entre benzaldehído (**39**) y 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) a T_{amb} utilizando NaOMe/alcohol como base y siendo el tiempo de reacción entre 5 y 20 h para rendir, después de la hidrólisis del acetal intermedio, el sistema nitrílico α,β -insaturado **40** con buen rendimiento (valor no descrito).¹⁵

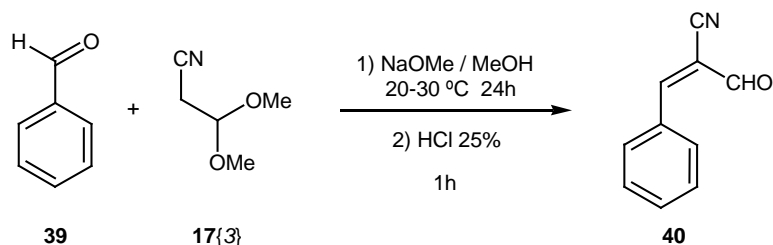


Figura 1.27. Condensación de 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) sobre benzaldehído (**39**) y posterior desprotección del acetal.

Para confirmar que el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) puede ser ionizado en α de nitrilo con NaOMe/MeOH y actuar como nucleófilo, se reproduce la patente obteniéndose el 2-formilcinamonitrilo (**40**) con un rendimiento del 35%.

A pesar de que el rendimiento obtenido es bajo, se demuestra que el NaOMe/MeOH es suficientemente básico para ionizar el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**), por lo que se repite la reacción con cinamato de metilo (**16{11}**) usando NaOMe/MeOH como base. La disolución de NaOMe/MeOH se ha realizado de tres formas diferentes: disolviendo Na metálico en MeOH, disolviendo NaOMe sólido en MeOH, y utilizando una disolución preparada de NaOMe en MeOH 0,5M.

Se realizaron diversas pruebas a T_{amb} y a reflujo (aproximadamente 75°C) con tiempos de reacción de entre 20 h y 4 días. También se realizó una prueba con calefacción por microondas (20 min a 100 °C). Las proporciones de reactivos fueron tanto equimolares como ligeros excesos de base y de nitrilo **17{3}**. En todos los casos, tras neutralizar la muestra con disolución de HCl/MeOH 1,25 M y eliminar el disolvente a presión reducida, por ¹H-RMN se observaba que el nitrilo **17{3}** no había reaccionado. Además, en los casos de tiempos de reacción más prolongados con ligeros excesos de base, el cinamato de metilo (**16{11}**) acababa convirtiéndose en cinamato sódico (**41{11}**) que precipitaba en el medio de reacción.

Se comprobó que el cinamato de metilo (**16{11}**) en contacto con disolución de NaOMe/MeOH a T_{amb} se transformaba en cinamato sódico (**41{11}**) al cabo de pocos minutos. Dado que la transformación es completa y que la cantidad de agua que pueda estar presente en el medio de reacción debe ser prácticamente despreciable, no puede tratarse de una hidrólisis del éster, sino que es probable que el proceso que tenga lugar sea el representado en la **Figura 1.28**.

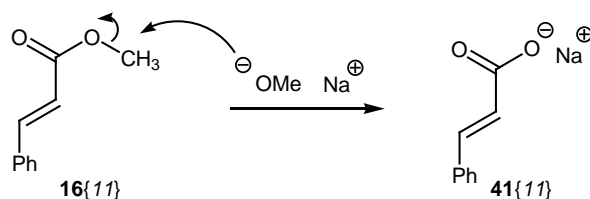


Figura 1.28. Mecanismo de sustitución nucleófila sobre el grupo metilo de **16{11}**.

Una sustitución nucleófila sobre el metilo del éster por parte del NaOMe no es el comportamiento esperable, pero existen evidencias bibliográficas¹⁶ que demuestran que este tipo de sustitución se da sobre el benzoato de metilo. Por tanto, puede ser extrapolable al caso del cinamato de metilo (**16{11}**), ya que la única diferencia entre el benzoato de metilo y el cinamato de metilo es un doble enlace que prolonga la conjugación, por lo que su reactividad puede ser similar.

En la reacción con el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) precipitaba cinamato sódico (**41{11}**) más lentamente debido a que en el medio de reacción había poca cantidad de NaOMe como tal, ya que no se ponía gran exceso y la mayoría debería estar en forma de MeOH tras haber ionizado el metileno en α de nitrilo.

Por este motivo se decidió realizar pruebas con metacrilato de metilo (**16{12}**) en lugar de cinamato de metilo (**16{11}**).

1.3.1.3 Adición de Michael entre el metacrilato de metilo (**16{12}**) y el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) con NaOMe.

Para intentar evitar las reacciones secundarias que se producían en el caso del cinamato de metilo (**16{11}**) se cambia de éster α,β -insaturado, pasando a utilizar metacrilato de metilo (**16{12}**).

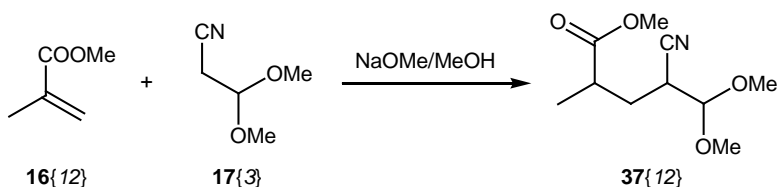


Figura 1.29. Propuesta para la síntesis del Aducto de Michael **37{12}** usando NaOMe como base.

Se han realizado pruebas variando T y t (desde 10 min a 140°C por irradiación con microondas hasta 119 h a T_{amb}) y las proporciones de reactivos (cantidades equimolares o 2 moles de base y nitrilo **17{3}** por mol de éster **16{12}**). En todos los casos se observa por $^1\text{H-RMN}$ que el

3,3-dimetoxipropionitrilo no reacciona mientras que el metacrilato parece reaccionar dando un término de adición tipo Michael (desaparecen las señales de los hidrógenos del doble enlace y el singulete correspondiente al metilo en posición 2 y aparece un doblete de integral 3 muy característico de adiciones sobre el doble enlace del metacrilato).

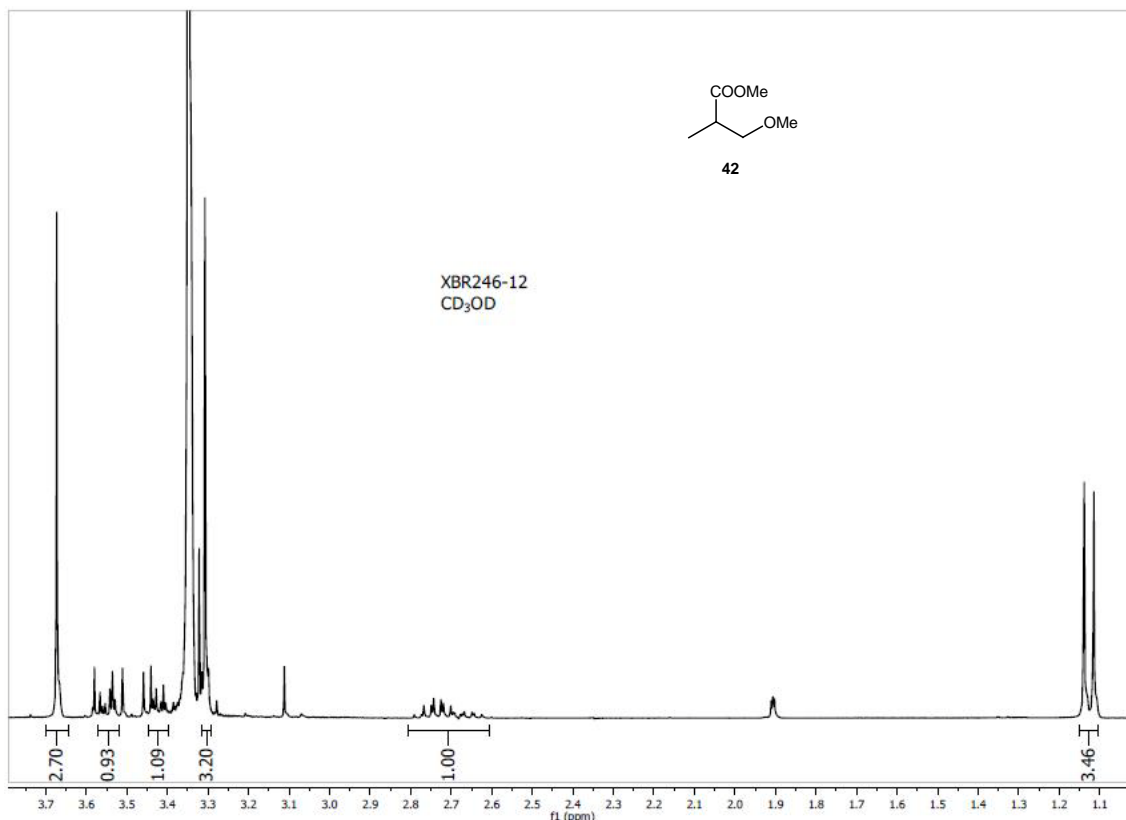


Figura 1.30. ^1H -RMN del crudo de reacción entre metacrilato de metilo (**16{12}**) y NaOMe.

Se comprueba que, ya a T_{amb} , el NaOMe da adición tipo Michael sobre el metacrilato de metilo rindiendo el 3-metoxi-2-metilpropanoato de metilo **42**.

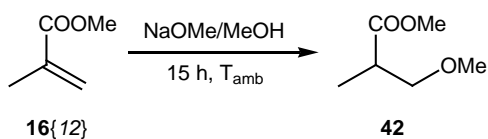


Figura 1.31. Adición tipo Michael del NaOMe sobre el metacrilato de metilo (**16{12}**).

1.3.1.4 Adición de Michael entre el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**) y el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) con NaOH/DMF.

Finalmente se decide usar como éster α,β -insaturado el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo **16{1}** debido a que presenta una mayor reactividad frente a adiciones de Michael que el

cinamato de metilo (**16{11}**) y se espera no presente las reacciones secundarias que daba el metacrilato de metilo (**16{12}**). Además el seguimiento de la reacción se puede hacer fácilmente por CCF (cosa que no ocurría con el metacrilato de metilo). Dados los buenos resultados obtenidos previamente en adiciones de Michael con este éster **16{1}** se decide usar como base NaOH en DMF (disolución 0,1 M). En este caso el protón a ionizar es más básico que en el cianacetato de metilo (**17{2}**), pero esta base también dio buenos resultados a la hora de alquilar el *p*-aminofenol (**30**) y en aquel caso el protón del grupo hidroxilo también presentaba un pK_a elevado.

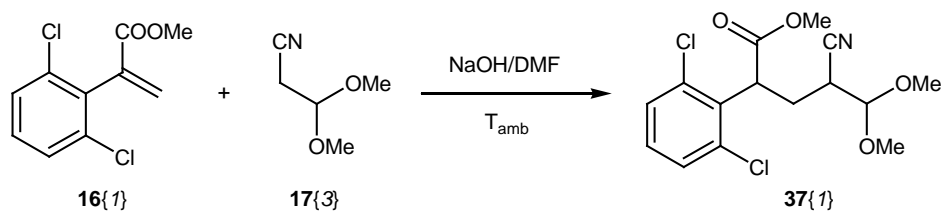


Figura 1.32. Propuesta para la síntesis del aducto de Michael **37{1}** usando NaOH/DMF como base.

Por CCF se observa que en 30 min a T_{amb} todo el éster de partida **16{1}** ha reaccionado obteniéndose dos manchas muy mayoritarias con un R_f casi igual. Se esperaba que fuesen la mezcla de diastereoisómeros del aducto de Michael deseado **37{1}**, pero el espectro de 1H -RMN no correspondía con lo previsto.

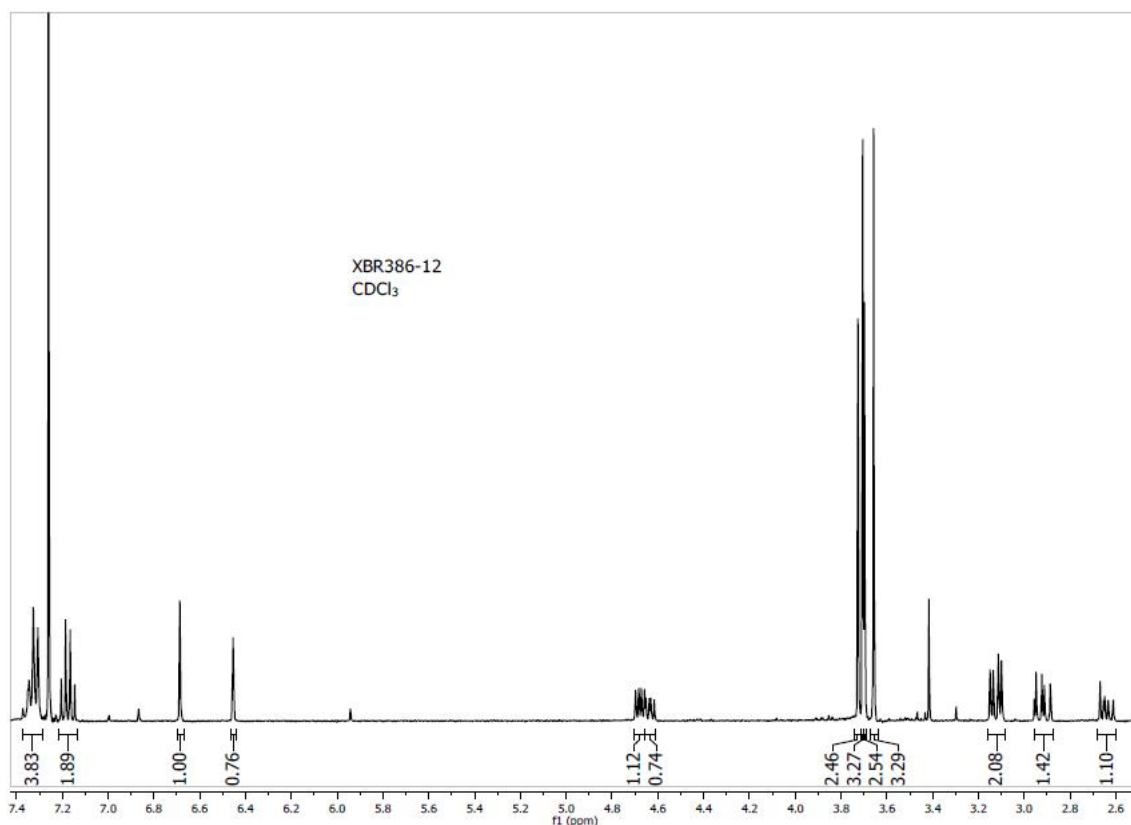


Figura 1.33. ^1H -RMN del crudo de reacción entre **16**{1} y **17**{3}.

En el ^1H -RMN mostrado en la **Figura 1.33**, se puede observar la mezcla de dos productos que no corresponden con la mezcla de diastereoisómeros del producto deseado **37**{1}. Parece tratarse también de una mezcla de diastereoisómeros ya que todas las señales están por duplicado pero con desplazamientos ligeramente distintos en algunas. No puede tratarse del acetal esperado **37**{1} por dos motivos fundamentales: la presencia de dos singuletes entre 6.4 y 6.7 ppm y la ausencia de uno de los metilos correspondiente a los grupos metoxilo del acetal. Además también se aprecia la ausencia de la señal correspondiente a uno de los protones de la cadena alifática.

Por espectroscopía de ^{13}C -RMN se observan dos pares de señales a 87, 89 y 161, 162 ppm que hacen pensar en la presencia de un éter enólico en lugar del acetal esperado. Además no se aprecia ninguna señal entorno a 110 ppm que es dónde debería aparecer el carbono que sustenta los dos grupos metoxilos del acetal. Finalmente el HRMS revela la presencia de un pico de masa 313.0271 que corresponde con la masa de la estructura presentada en la **Figura 1.34**. El análisis elemental acaba por confirmar que el compuesto es la mezcla de diastereoisómeros del éter enólico **43**{1}.

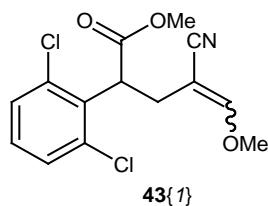


Figura 1.34. 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo **43{1}**.

Para que se haya obtenido el éter enólico **43{1}** en lugar del acetal esperado **37{1}**, tiene que haberse producido una eliminación del tipo E1cB, después de la adición tipo Michael. La eliminación tiene que ser del tipo E1cB ya que el grupo metoxilo es un mal grupo saliente, en β de metoxilo hay un grupo aceptor de electrones (nitriilo) que estabilizará el carbanión y la reacción se da en medio básico. Por lo tanto la reacción probablemente transcurra a través del mecanismo que se describe a continuación (**Figura 1.35**).

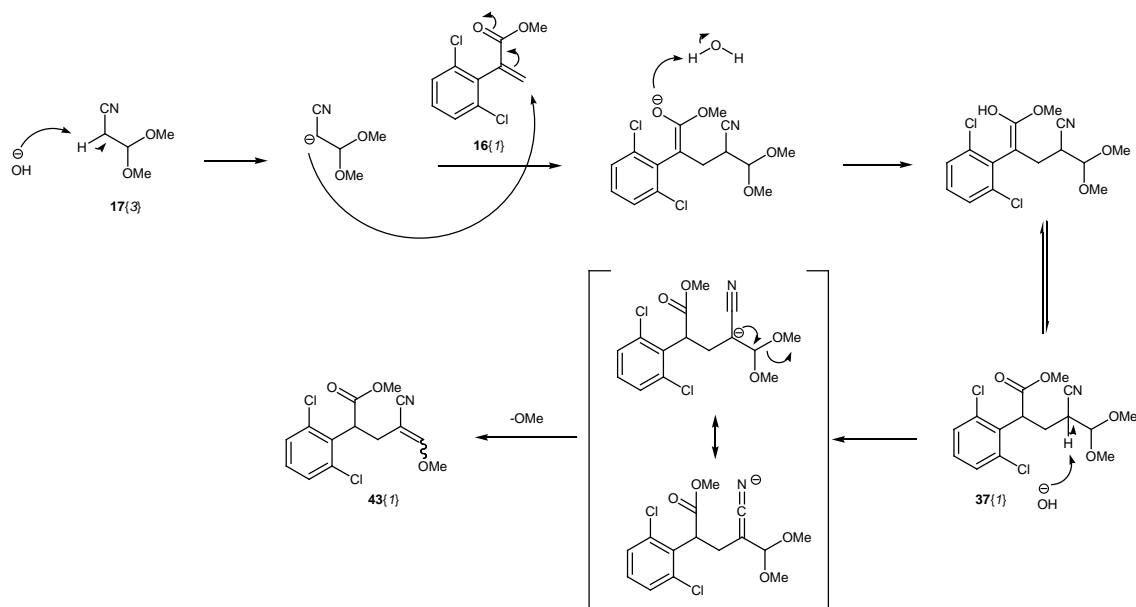


Figura 1.35. Mecanismo de formación de **43{1}**.

El hecho de haber obtenido un éter enólico en lugar de un acetal no modifica para nada la utilidad de ruta sintética diseñada para la obtención de sistemas piridopirimidínicos sin sustituyente en C4 **25{x,y}** (**Figura 1.36**), ya que ambos son equivalentes sintéticos a un aldehído.

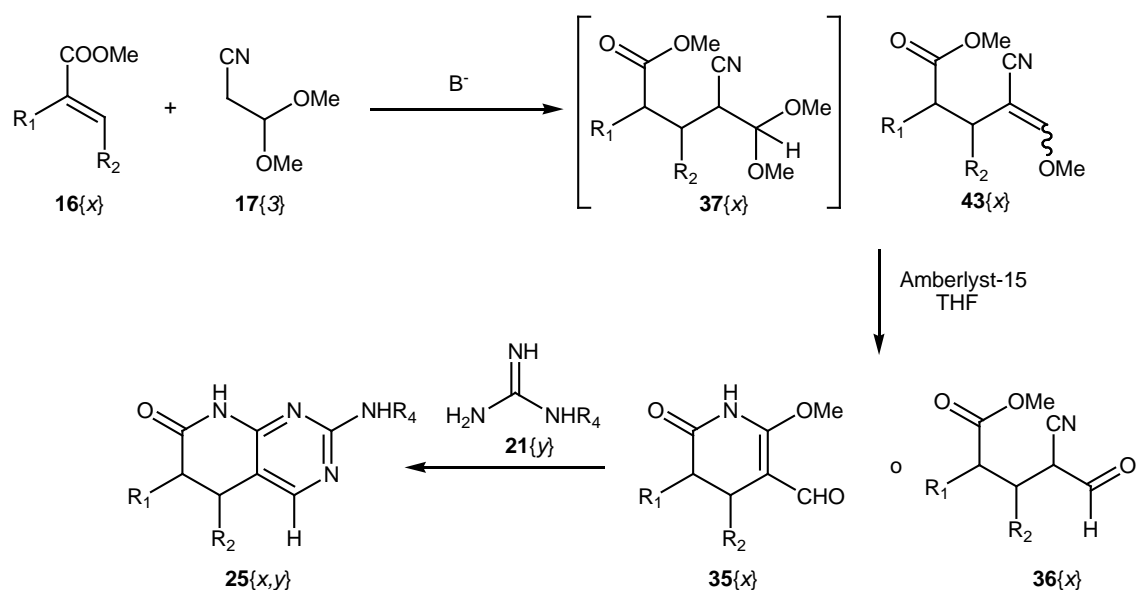


Figura 1.36. Ruta sintética para la obtención de sistemas no sustituidos en C4 **25{x,y}** a partir de 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**).

Una vez se ha comprobado que la adición tipo Michael con 3,3-dimetoxipropanonitrilo (**17{3}**) y 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo **16{1}** es posible se procederá a optimizar las condiciones de reacción. En primer lugar se probarán otras combinaciones de base-disolvente para intentar sustituir la DMF por otro disolvente con una T_{eb} menor y que, por lo tanto, permita ser eliminado a P reducida.

Después de diferentes pruebas se observa que usando una disolución 0.1 M de *t*-BuOK en THF se obtienen resultados equivalentes al uso de NaOH/DMF. Se observa también que a T_{amb} se obtiene un compuesto minoritario que podría corresponder a la mezcla de diastereoisómeros del acetal **37{1}**. Como consecuencia de esta observación se hace un estudio de la reacción en función de la temperatura observándose que a medida que se baja la temperatura aumenta la proporción del supuesto acetal. Se aísla éste obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros de un producto que por 1H -RMN no presenta los singuletes a 6.4 y 6.7 ppm del producto **43{1}** y si las señales correspondientes a los dos metoxilos del acetal. Además por ^{13}C -RMN se observan dos señales a 103 ppm que pueden corresponder al carbono que sustenta el grupo acetal y no aparecen las señales atribuibles al éter enólico del compuesto **43{1}**. Por HRMS y análisis elemental se confirma que se trata de la mezcla de diastereoisómeros del acetal **37{1}**.

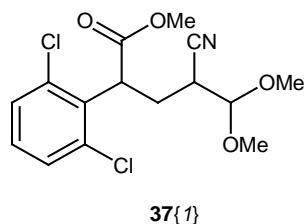


Figura 1.37. 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5,5-dimetoxipentanoato de metilo **37{1}**.

El hecho de obtener el acetal **37{1}** a bajas temperaturas refuerza la idea de que el mecanismo de reacción transcurre de la forma indicada en la **Figura 1.35**.

Finalmente se optimizan las condiciones de reacción para obtener la mezcla de diastereómeros del éter enólico **43{1}** o del acetal **37{1}** a voluntad. En ambos casos la reacción se hace con un ligero exceso de 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) (1.5 moles de nitrilo **17{3}** por mol de éster **16{1}**) y disolución 0.1 M de *t*-BuOK en THF (1 mol de *t*-BuOK por mol de éster **16{1}**).

Para la obtención de la mezcla de diastereómeros del éter enólico **43{1}** se lleva a cabo la reacción 5 min a 60 °C obteniéndose dicha mezcla con un 61% de rendimiento. Se aísla cada par de diastereómeros por cromatografía de columna y se elucidan las parejas *E* y *Z* por espectroscopía NOESY-1D obteniéndose un 66% de pareja *E* y un 34% de *Z*.

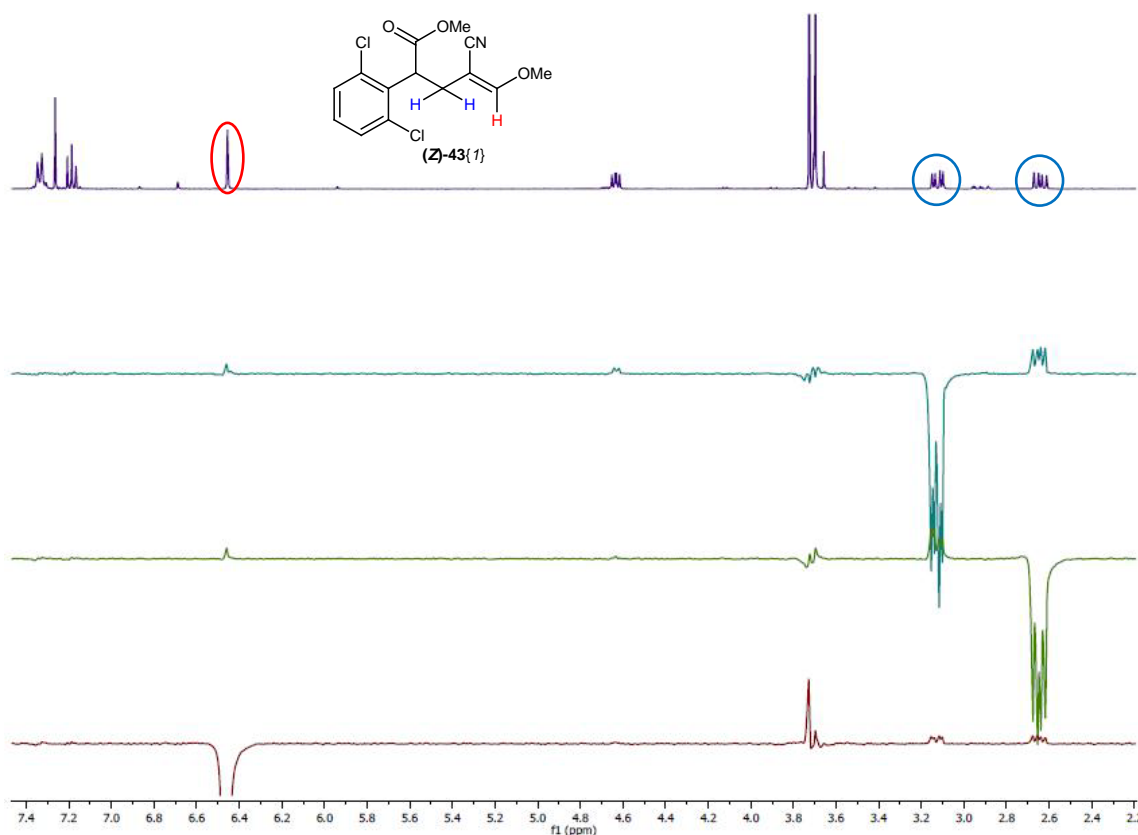


Figura 1.38. ¹H-RMN y NOESYs del compuesto (**Z**)-**43{1}**.

En la **Figura 1.38** se muestra el espectro de ^1H -RMN y tres espectros de NOESY-1D de la molécula (**Z**)-**43**{1}. En cada uno de los tres espectros de NOESY-1D se irradia uno de los tres hidrógenos indicados (los dos del metileno, que son diastereotópicos en azul y el del éter enólico en rojo). Si estos protones están cercanos en el espacio, al irradiar uno de ellos (señal más intensa y hacia abajo en el espectro de NOESY-1D) se observará una señal en el espectro de NOESY-1D con un desplazamiento igual al correspondiente en el espectro de ^1H -RMN. Si se observa por ejemplo el NOESY-1D de la parte inferior de la **Figura 1.38** (color rosa) se ve como al irradiar el hidrógeno a 6.4 ppm, correspondiente al éter enólico, se observan señales a 2.6 y 3.1 ppm, correspondientes al metileno de la molécula. Esto indica que estos protones están cercanos en el espacio y por lo tanto el doble enlace debe ser *E*. Se realizan los espectros de NOESY-1D del otro par de diastereoisómeros (**E**)-**43**{1} y no se observa correlación entre el protón del éter enólico y los protones metilénicos.

Para la obtención de la mezcla de diastereómeros del acetal **37**{1} se lleva a cabo la reacción 5 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ obteniéndose dicha mezcla con un 68% de rendimiento.

En todos los casos la mezcla entre éter enólico **43**{1} y acetal **37**{1} supone alrededor de un 80% de rendimiento.

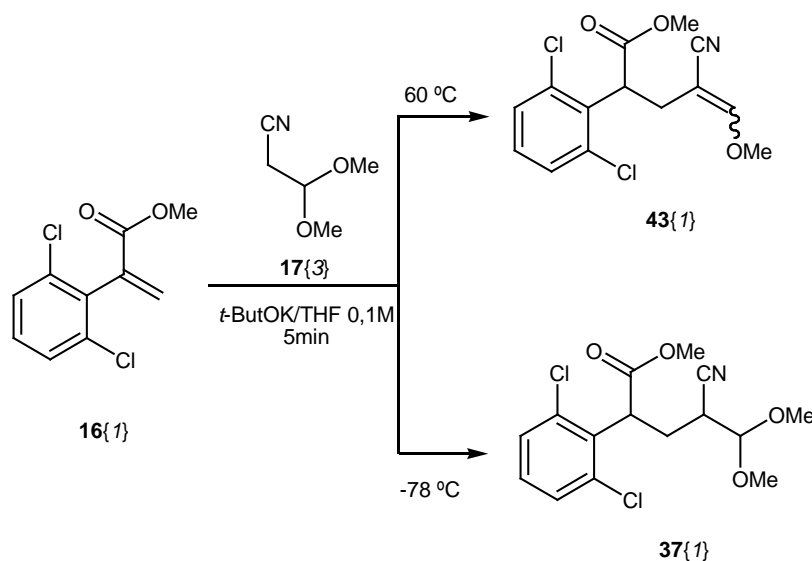


Figura 1.39. Síntesis de **43**{1} y **37**{1}.

A continuación se muestran los espectros de ^1H -RMN de los pares de diastereómeros del éter enólico **43**{1} (pareja *E* y pareja *Z*) así como la mezcla de diastereómeros del acetal **37**{1}.

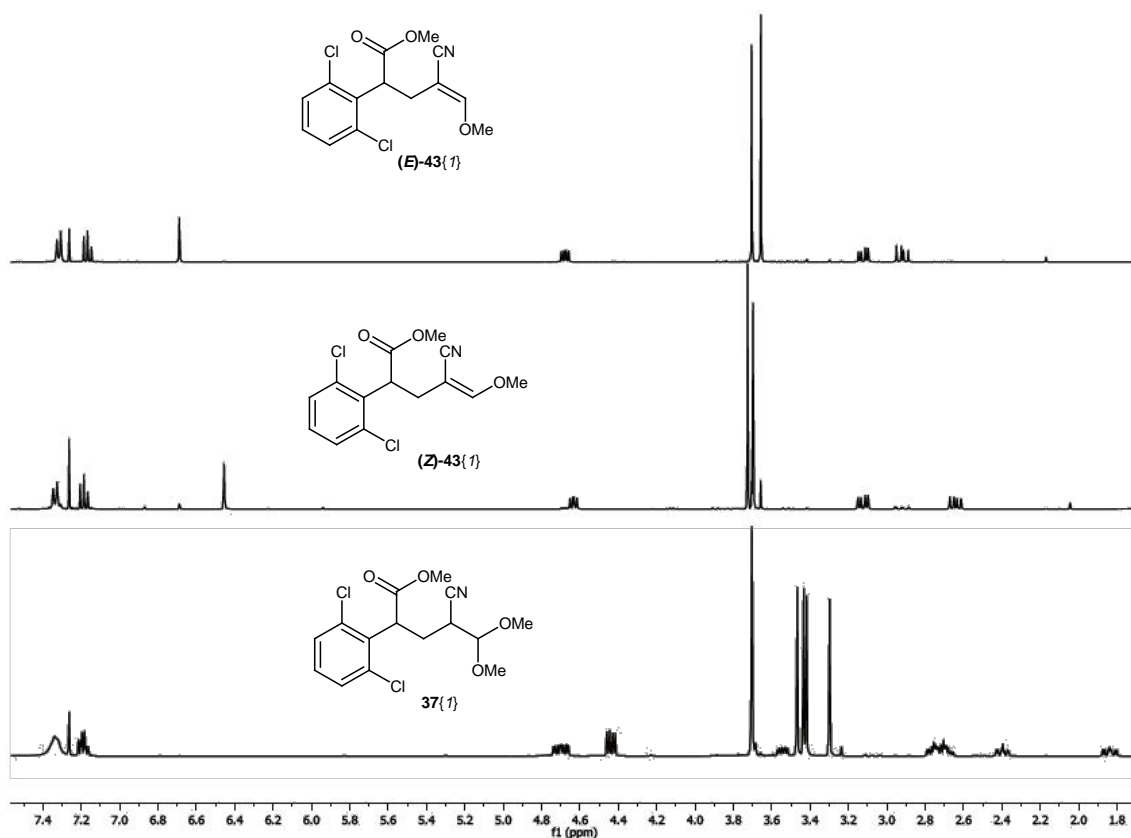


Figura 1.40. ^1H -RMN de (E)-43{1}, (Z)-43{1} y 37{1}.

Cabe resaltar que el 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17**{3}) que no ha reaccionado no se consigue separar por cromatografía de columna de la mezcla de diastereómeros tanto de **43**{1} como de **37**{1}. Su eliminación se lleva a cabo mediante calefacción a presión reducida (1h a 80 °C y 30 mbar). También hay que destacar la importancia de neutralizar el crudo tras los 5 minutos de reacción ya que se ha comprobado que en las condiciones de reacción tanto el acetal **37**{1} como el éter enólico **43**{1} descomponen con el tiempo. En este caso se neutraliza con AcOH.

Una vez se ha obtenido el término de adición de Michael **43**{1} se procede a estudiar la viabilidad del siguiente paso de síntesis. Debido a la eliminación inesperada de MeOH que se ha producido el sistema resultante es equivalente a los piridin-carbonitrilos **18**{x} obtenidos previamente en nuestro grupo. Por lo tanto se intentará la ciclación con guanidina (**21**{2}) obviando el paso de desprotección del acetal (o éter enólico).

1.3.2. Ciclación del 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43**{1}) con carbonato de guanidina (**21**{2}).

Demostrada la viabilidad sintética de la adición tipo Michael del 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17**{3}) sobre el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16**{1}) se procede a la ciclación con carbonato de

guanidina (**21**{2}) del 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43**{1}) resultante.

Como se ha comentado previamente en nuestro grupo hay una gran experiencia previa en la ciclación de sistemas piridin-carbonitrilos **18**{x} con guanidina (**21**{2}) por calefacción en NaOMe/MeOH. También en esas condiciones se habían ciclado previamente 2-cianosuccinatos de dimetilo **20**{x} rindiendo los correspondientes sistemas 4-oxopirido[2,3-d]pirimidínicos **23**{x,y}.

El 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43**{1}) obtenido podría considerarse un compuesto intermedio entre los piridin-carbonitrilos **18**{x} y los 2-cianosuccinatos **20**{x} ya que por un lado presenta el sistema conjugado metoxilo-doble enlace-nitrilo (zona de la molécula que reacciona con la guanidina) de los primeros y por otro lado es una estructura de cadena abierta como los segundos. El hecho de que se trate de un sistema lineal hace que en la etapa de ciclación con guanidina sea necesaria la formación de dos ciclos y por lo tanto más compleja que en el caso de los piridin-carbonitrilos **18**{x}.

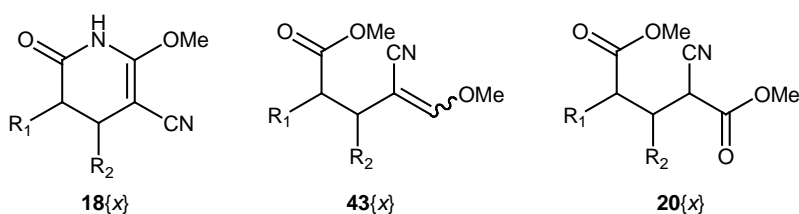


Figura 1.41. Sistemas **18**{x}, **43**{x} y **20**{x}.

Por lo tanto inicialmente se prueba la ciclación del 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43**{1}) con carbonato de guanidina (**21**{2}) usando NaOMe/MeOH como base. Como en las anteriores pruebas de ciclación con carbonato de guanidina, se utilizará un exceso de éste y de NaOMe (3 moles de guanidina (**21**{2}) y de NaOMe por mol de **43**{1}). Tras diversas pruebas por calefacción en microondas se obtiene finalmente la 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25**{1,2}) deseada. El rendimiento de obtención es de aproximadamente un 20% y el tiempo de calefacción es de en torno 2 h a 140 °C.

Se confirma la identidad de la piridopirimidina **25**{1,2} mediante ¹H-RMN, ¹³C-RMN, HRMS y análisis elemental.

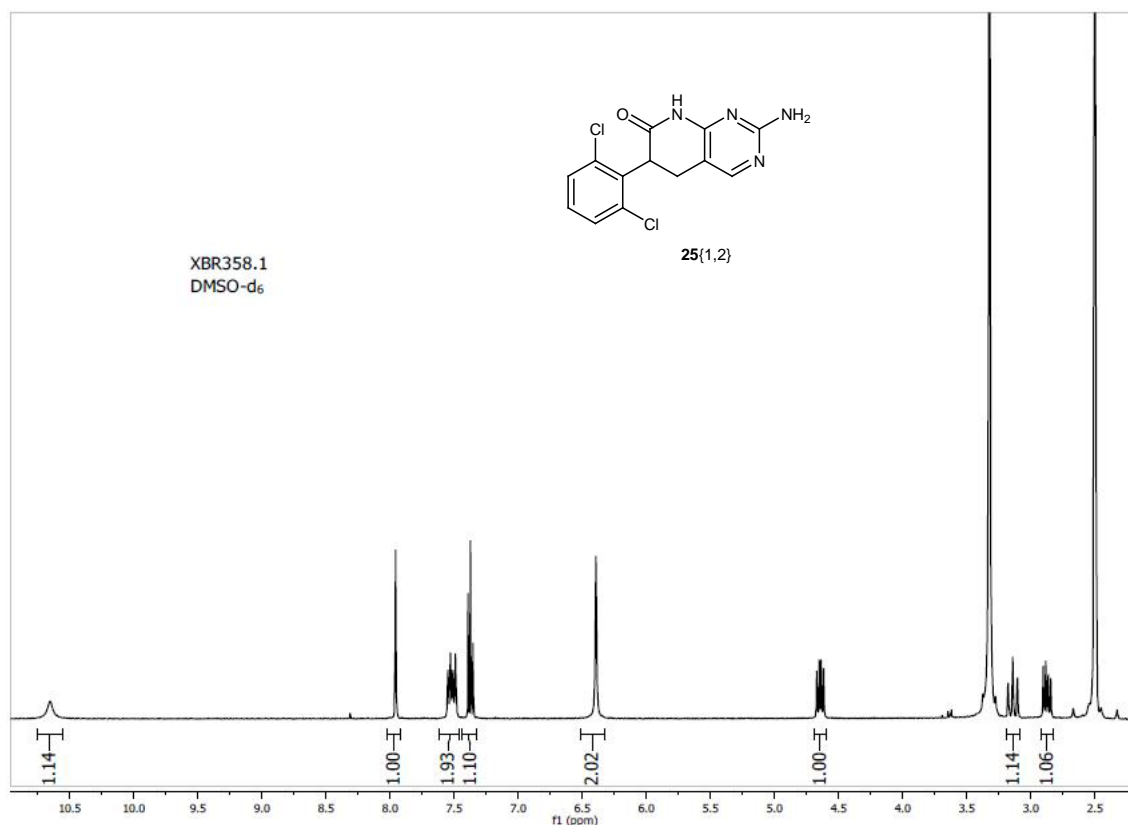


Figura 1.42. ^1H -RMN de 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,2}**).

En el ^1H -RMN mostrado en la **Figura 1.42** puede observarse la señal del hidrógeno en posición 4 de la piridopirimidina como un singulete de integral 1 a 8 ppm muy característico.

Al analizar las causas de este rendimiento tan bajo parece apreciarse la presencia del acetal **37{1}** en el crudo de reacción. Además hay una gran cantidad de éter enólico **43{1}** sin reaccionar. Esto hace pensar en una posible interacción entre el NaOMe y **43{1}** como se observó anteriormente en el caso del metacrilato de metilo (**16{12}**) (**Figura 1.30**) y en la necesidad de aumentar la T de reacción. El hecho de usar MeOH como disolvente limita el aumento de T de reacción, ya que a 140 °C el sistema ya alcanza presiones muy elevadas (alrededor de los 15 bar) y el microondas no permite presiones mucho mayores. Por estos motivos se decide probar un disolvente con una T_{eb} mayor, que a la vez sea base y no nucleófilo como el NaOMe. Una sustancia que reúne todas estas condiciones es la piridina (py) cuyo punto de ebullición es de 115 °C frente a los 65 °C del MeOH.

Se realizan por tanto pruebas sustituyendo el NaOMe/MeOH por piridina. Tras calefacción por MW de una disolución de 0.5 mmol de **43{1}** con 1.5 mmol de **21{2}** en 4 mL de piridina 1 h a 180 °C se obtiene la pirido[2,3-d]pirimidina no sustituida en C4 deseada **25{1,2}** por precipitación en el medio de reacción al añadir agua. El rendimiento de formación de la piridopirimidina es del 70% demostrándose así que la piridina es una base-disolvente más adecuada para la ciclación con guanidina (**21{2}**) en este caso.

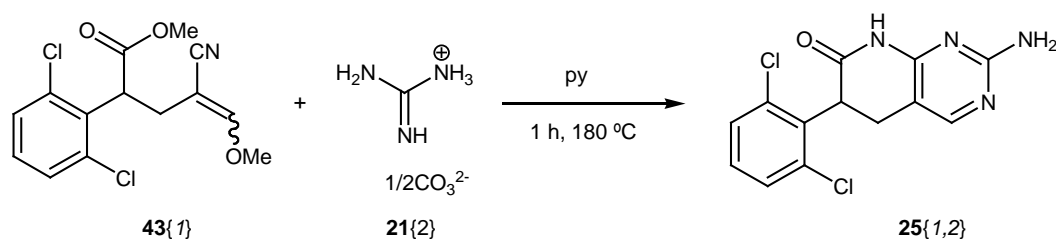


Figura 1.43. Síntesis de la pirido[2,3-d]pirimidina no sustituida en C4 **25{1,2}**.

Al usar piridina como base y disolvente se elimina la etapa previa de desprotonación del carbonato de guanidina (**21{2}**) ya que los resultados obtenidos indican que no es necesaria.

Posteriormente se hicieron pruebas usando en lugar del éter enólico **43{1}** puro una mezcla de éste con el acetal **37{1}**. La calefacción en piridina a 180 °C 1 h conducía a resultados similares. Se concluyó que en estas condiciones el acetal **37{1}** reacciona también con la guanidina (**21{2}**) rindiendo el sistema piridopirimidínico **25{1,2}**.

Este hecho hace innecesaria la purificación del éter enólico **43{1}** tras la etapa de adición del 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**), ya que dicha reacción rinde como productos muy mayoritarios la mezcla de diastereoisómeros del acetal **37{1}** y del éter enólico **43{1}**. Debido a esto se desarrolla un proceso de obtención de la 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,2}**) sin aislar el compuesto intermedio **43{1}**.

La etapa de adición de 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) se realiza en las condiciones detalladas anteriormente pero a T_{amb} en lugar de 60 °C ya la proporción entre acetal **37{1}** y éter enólico **43{1}** es irrelevante. Una vez transcurridos los 5 minutos se neutraliza con AcOH y se hace un filtrado cromatográfico. Se elimina el disolvente a P reducida, se añaden el carbonato de guanidina (**21{2}**) y la piridina y se calienta 1 h a 180 °C en microondas. Transcurrida la hora de reacción se añade agua sobre el crudo y se obtiene la piridopirimidina deseada **25{1,2}** por precipitación con un rendimiento del 54%.

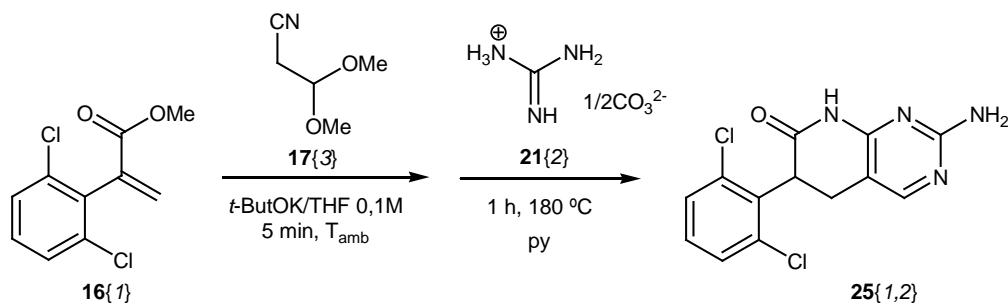


Figura 1.44. Síntesis de la pirido[2,3-d]pirimidina no sustituida en C4 **25{1,2}** en dos etapas de síntesis concatenadas.

Como conclusión en este primer capítulo se ha desarrollado una nueva metodología que debe permitir la obtención de sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos sin sustituyente en posición C4 **25**{*x,y*} como demuestra la obtención de la 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{1,2}). Además se trata de una ruta sintética corta (dos etapas de síntesis concatenadas desde el sistema acrílico **16**{*x*}) y muy simple, que en el caso del sistema **25**{1,2} tiene un rendimiento global del 54%.

En el capítulo siguiente se detallará la obtención de una quimioteca de sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos no sustituidos en C4 (**25**{*x,y*}).

1.4. Bibliografía

- (1) Furet, P.; Bold, G.; Meyer, T.; Roesel, J.; Guagnano, V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4451-4454.
- (2) Braunerova, G.; Buchta, V.; Silva, L.; Kunes, J.; Palat, K. *Farmaco* **2004**, *59*, 443-450.
- (3) Kirk, R. E.; Othmer, D. F. In *Encyclopedia of Chemical Technology*. **1979**; Vol. 7, pp 291-306.
- (4) Holan, G.; Walser, R. A. EP0003670A1, **1979**.
- (5) Borrell, J. I.; Teixido, J.; Martinez-Teipel, B.; Serra, B.; Matallana, J. L.; Costa, M.; Batllori, X. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 901-909.
- (6) Mont, N.; Teixido, J.; Kappe, C. O.; Borrell, J. I. *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 153-159.
- (7) Mont, N. Diseño y síntesis combinatoria de estructuras heterocíclicas como inhibidores potenciales de tirosina quinasas, IQS, Barcelona, **2005**.
- (8) Matallana, J. L. Síntesi i activitat biològica d'anàlegs 7-oxosubstituïts de l'àcid 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofòlic (DDATHF), IQS, Barcelona, **1998**.
- (9) Wermeckes, B.; Beck, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3771-3780.
- (10) Ben Cheikh, A.; Chucho, J.; Manisse, N.; Pommelet, J. C.; Netsch, K. P.; Lorencak, P.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 970-975.
- (11) Jachak, M.; Mittelbach, M.; Kriessmann, U.; Junek, H. *Synthesis* **1992**, 275-276.
- (12) Hilal, S. H.; Karickhoff, S. W.; Carreira, L. A. *Quant. Struct. -Act. Relat.* **1995**, *14*, 348-355.
- (13) Okugawa, S.; Takeda, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2973-2975.
- (14) Noguchi, M.; Ota, A. JP2004026652A, **2004**.
- (15) Goehring, W.; Harrington, P. J. WO2005014549, **2005**.
- (16) Smith, M. B.; March, J. In *MARCH'S Advanced Organic Chemistry 5th Ed.* **2001**; pp 473.

**Capítulo 2: Síntesis de una quimioteca de sistemas
4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidínicos.**

2.1. Síntesis de una quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (25**{*x*,2}).**

De cara a abordar el segundo objetivo de la presente tesis se procederá a sintetizar una quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,2}) utilizando la vía sintética desarrollada en el **Capítulo 1**.

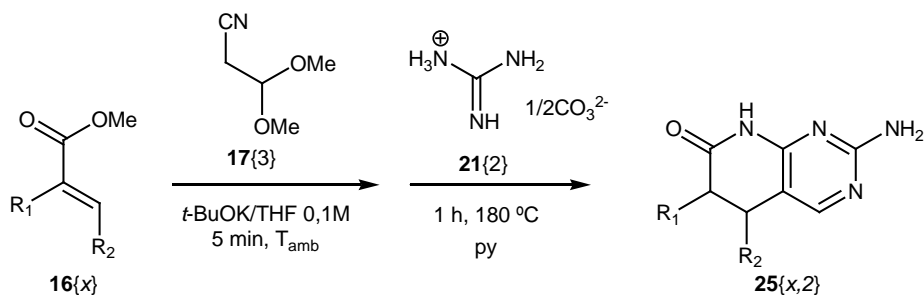


Figura 2.1. Ruta sintética para la obtención de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,2}).

Como se ha mostrado en la introducción (**Figuras 0.11** y **0.12**) los sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos más interesantes son aquellos que presentan un sustituyente arílico en posición 6 por lo que en primer lugar se procederá a la síntesis de una quimioteca de pirido[2,3-*d*]pirimidinas 6 aril sustituidas (**25**{*Ar*,2}).

2.1.1. Síntesis de una quimioteca de 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas 6 aril sustituidas (25**{*Ar*,2}).**

Para la síntesis de una quimioteca de 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas 6 aril sustituidas (**25**{*Ar*,2}) se utilizará la ruta sintética previamente desarrollada partiendo de 2-arilacrilatos de metilo (**16**{*Ar*}) como éster α,β-insaturado.

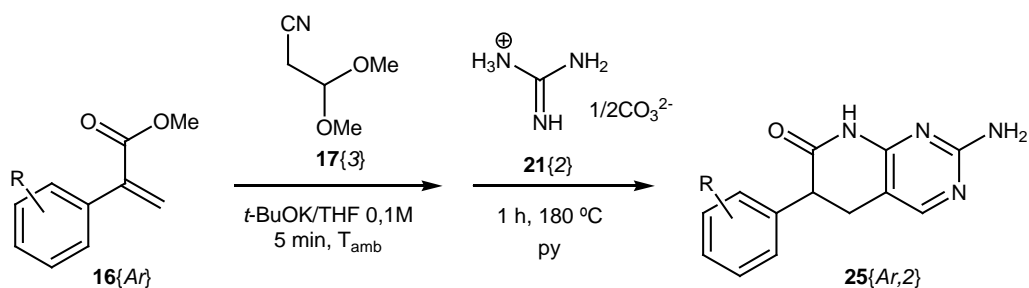


Figura 2.2. Ruta sintética para la obtención de 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas 6-aryl sustituidas (**25{Ar,2}**).

En primer lugar se procederá a la obtención de los sistemas 2-arylacrílicos (**16{Ar}**).

2.1.1.1. Síntesis de 2-arylacrílatos de alquilo (**16{Ar}**).

Inicialmente se hizo una búsqueda de 2-arylacrílatos de metilo o etilo (**16{Ar}**) comerciales, obteniéndose que únicamente el atropato de metilo o etilo **16{7}** es comercial, pero no es suministrado por ninguna de las compañías habituales. Por lo tanto se tuvieron que sintetizar los 2-arylacrílatos (**16{Ar}**) a partir de los correspondientes 2-arylacetatos de metilo o etilo **28{x}** por reacción con paraformaldehído **29** como en el caso del 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo **16{1}** (**Figura 1.7**).

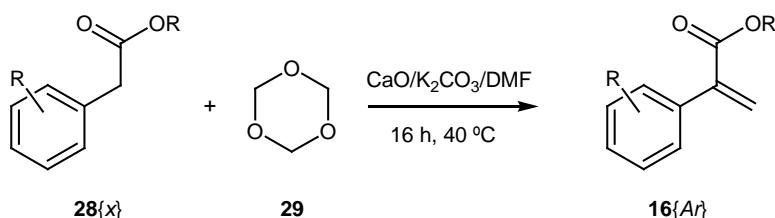
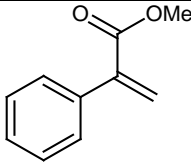
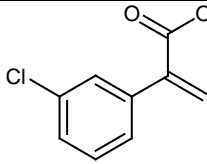
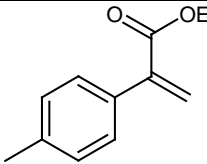
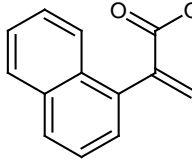
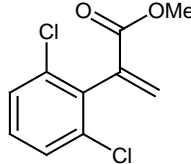
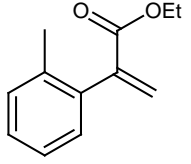


Figura 2.3. Síntesis de 2-arylacrílatos de alquilo (**16{Ar}**).

En la tabla que se muestra a continuación (**Tabla 2.1**) aparecen los sistemas acrílicos **16{Ar}** sintetizados así como el rendimiento obtenido en cada caso.

Tabla 2.1. Acrilatos de metilo o etilo (**16**{Ar}) sintetizados.

| | | |
|---|---|---|
|  16 {7} 61% |  16 {8} 53% |  16 {9} 53% |
|  16 {2} 84% |  16 {1} 94% |  16 {3} 75% |

Como se puede observar en la **Tabla 2.1** los rendimientos obtenidos son superiores para sistemas arílicos *orto* sustituidos. Esto es debido a que el sustituyente en *orto* le confiere una mayor estabilidad al sistema acrílico. Este punto se tratará con mayor profundidad más adelante.

De cara a introducir una mayor variedad de sustituyentes (aceptores fuertes y cesores fuertes) se sintetizan el 2-(2-nitrofenil)acrilato de metilo **16**{6} y el 2-(2-metoxifenil)acrilato de metilo **16**{4}. Dado que los correspondientes acetatos de metilo o etilo no son comerciales estos se obtienen a partir de los ácidos carboxílicos **44**{x} en dos etapas de síntesis.

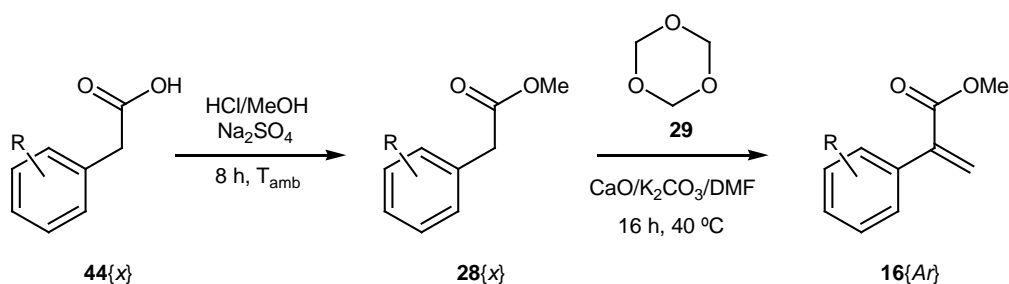
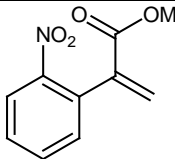
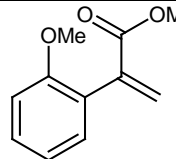


Figura 2.4. Síntesis de 2-arylacrilatos de metilo **16**{Ar} a partir de los ácidos carboxílicos **44**{x}.

En primer lugar se realiza una esterificación con MeOH en medio ácido (HCl/MeOH 1.25M) en presencia de Na₂SO₄ que capte el agua formada y desplace el equilibrio hacia la formación del fenilacetato (**28**{x}) correspondiente. Esta etapa es prácticamente cuantitativa en ambos casos. Finalmente se realiza la condensación con paraformaldehído (**29**) como en los casos anteriores.

Tabla 2.2. Acrilatos de metilo o etilo **16{Ar}** sintetizados en dos etapas.

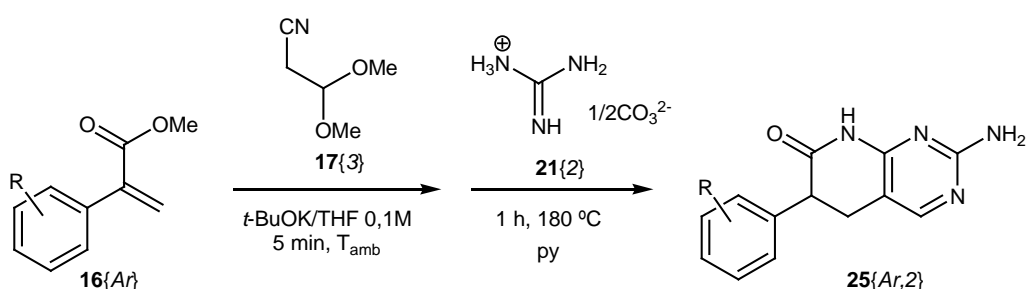
| | |
|---|--|
|  16{6} 67% |  16{4} 39% |
|---|--|

Se observa que el rendimiento en el caso del 2-(2-metoxifenil)acrilato de metilo (**16{4}**) es inferior al resto de 2-arilacrilatos *orto* sustituidos. Esto puede ser debido a que al tratarse el metoxilo de un grupo cesor fuerte los protones metilénicos del 2-(2-metoxifenil)acetato de metilo (**28{4}**) sean menos ácidos y por lo tanto menos reactivos de cara a la condensación con paraformaldehído (**29**). Además esta menor acidez también puede influir en una mayor dificultad a la hora de dar la eliminación tras la condensación, ya que como esta transcurre vía carbanión (mecanismo tipo E1cB) la acidez de estos protones es importante.

Una vez obtenidos los diferentes sistemas acrílicos 2-aril sustituidos **16{Ar}** se procederá a la síntesis de la quimioteca de pirido[2,3-*d*]pirimidinas sin sustituyente en C4 (**25{Ar,y}**).

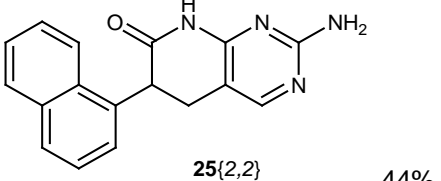
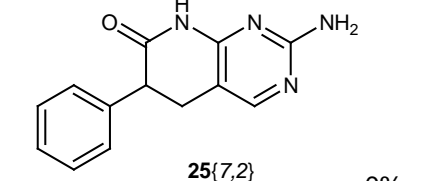
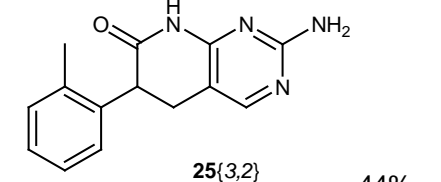
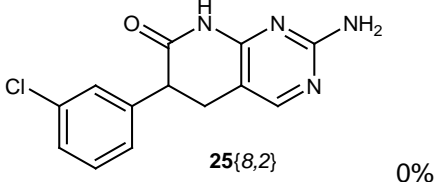
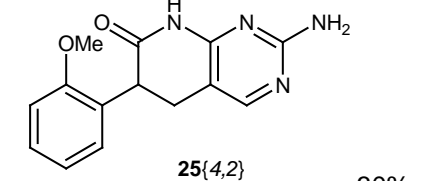
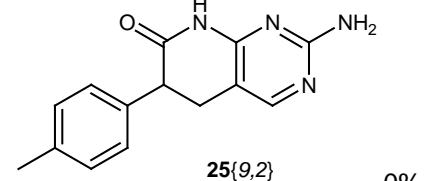
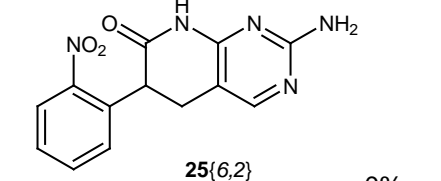
2.1.1.2. Obtención de las 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas 6-aril sustituidas (**25{Ar,2}**).

Finalmente con los 2-arilacrilatos (**16{Ar}**) obtenidos se lleva a cabo la síntesis de piridopirimidinas (**25{Ar,2}**) por reacción con 3,3-dimetoxipropinitrilo (**17{3}**) 5 min a T_{amb} y posterior tratamiento con carbonato de guanidina (**21{2}**) 1 h a 180 °C.

**Figura 2.5.** Síntesis de 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas 6-aril sustituidas (**25{Ar,2}**).

A continuación se muestra una tabla con los rendimientos de formación de piridopirimidinas obtenidos así como los espectros de ^1H -RMN de éstos.

Tabla 2.3. 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas 6-aryl sustituidas (**25**{Ar,2}) obtenidas.

| 2-arilacrilato <i>o</i> -sustituido | 2-arilacrilato no <i>o</i> -sustituido |
|---|---|
|  <p>25{2,2} 44%</p> |  <p>25{7,2} 0%</p> |
|  <p>25{3,2} 44%</p> |  <p>25{8,2} 0%</p> |
|  <p>25{4,2} 30%</p> |  <p>25{9,2} 0%</p> |
|  <p>25{6,2} 0%</p> | - |

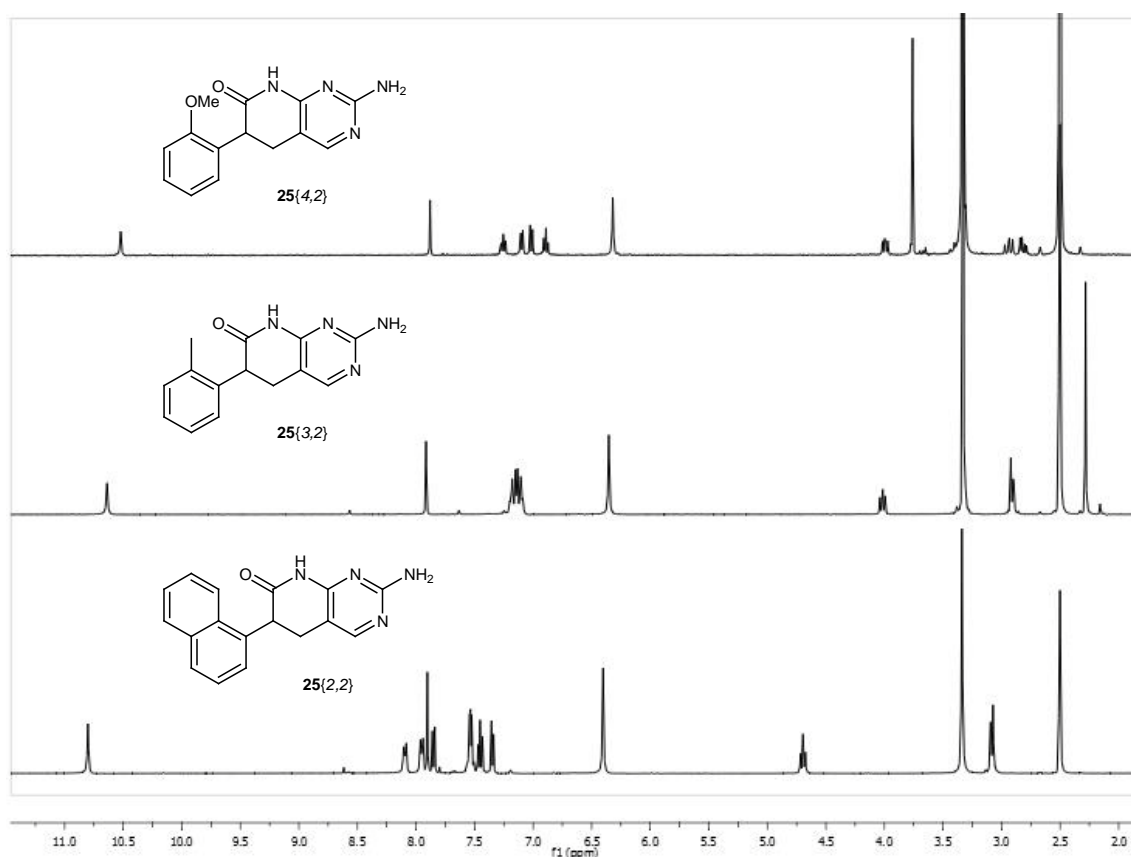


Figura 2.6. ^1H -RMN de los compuestos $25\{2,2\}$, $25\{3,2\}$ y $25\{4,2\}$.

Como se puede observar en la **Tabla 2.3** solamente se han obtenido pirido[2,3-d]pirimidinas $25\{Ar,2\}$ cuando el 2-arylacrilato de partida ($16\{Ar\}$) presenta un anillo *orto* sustituido. Los rendimientos de las pirido[2,3-d]pirimidinas $25\{2,2\}$, $25\{3,2\}$ y $25\{4,2\}$ son del orden del obtenido para la 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona ($25\{1,2\}$) (53%) excepto en el caso de $25\{4,2\}$ cuyo rendimiento es sensiblemente inferior.

Para discernir el porqué de la no obtención de los productos en el caso de que el 2-arylacrilato de partida no sea *o*-sustituido o el sustituyente sea un grupo NO_2 se intentarán aislar los correspondientes pentenoatos $43\{Ar\}$ o pentanoatos $37\{Ar\}$.

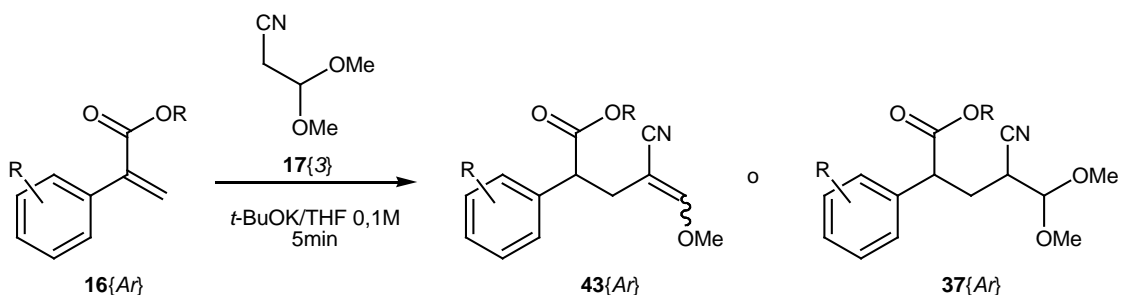


Figura 2.7. Intento de síntesis de 4-cianopentenoatos $37\{Ar\}$ o 4-cianopentenoatos $43\{Ar\}$.

Tras diferentes pruebas tanto a T_{amb} como a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observaba en todos los casos por CCF multiples manchas de baja intensidad y manchas de gran intensidad completamente retenidas. Por espectroscopía de $^1\text{H-RMN}$ se observaban gran cantidad de señales que parecen indicar que los sistemas acrílicos **16**{Ar} han polimerizado. Se realizaron diversas columnas cromatográficas pero en ningún caso se obtuvo ninguno de los pentenoatos **43**{Ar} o pentanoatos **37**{Ar} deseados.

La polimerización de estos sistemas **16**{Ar} no es un hecho sorprendente, ya que hay numerosas referencias bibliográficas que hablan de la tendencia a polimerizar de los sistemas acrílicos en presencia de bases fuertes.¹⁻³ Este hecho se corrobora con que es prácticamente imposible obtener 2-arilacrilatos de alquilo a través de fuentes comerciales. Además los 2-arilacrilatos sintetizados que no presentan sustituyente en *orto* acaban descomponiendo con el tiempo aún estando guardados bajo atmósfera inerte y protegidos de la luz. La presencia de un sustituyente en posición *orto* confiere a este tipo de sistemas una mayor estabilidad probablemente debida a la mayor dificultad que tiene este tipo de sistemas para alcanzar la planaridad a causa del impedimento estérico del grupo situado en *orto*.

Con la finalidad de estudiar la mayor o menor dificultad que tienen estos sistemas para alcanzar la planaridad se realiza el siguiente estudio computacional con el programa MOE.⁴

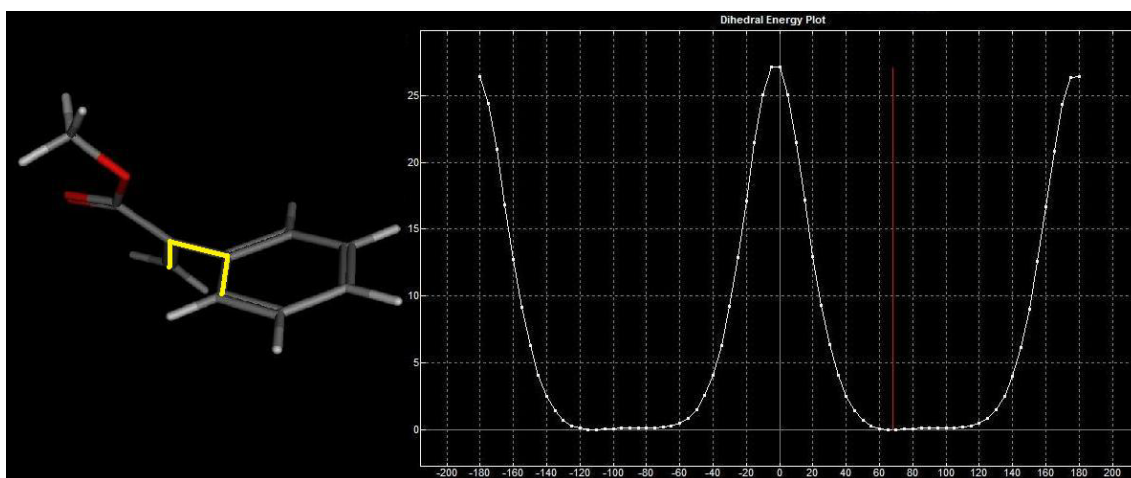


Figura 2.8. Contenido energético del 2-fenilacrilato de metilo (**16**{T}) en función del ángulo del diedro señalado en amarillo.

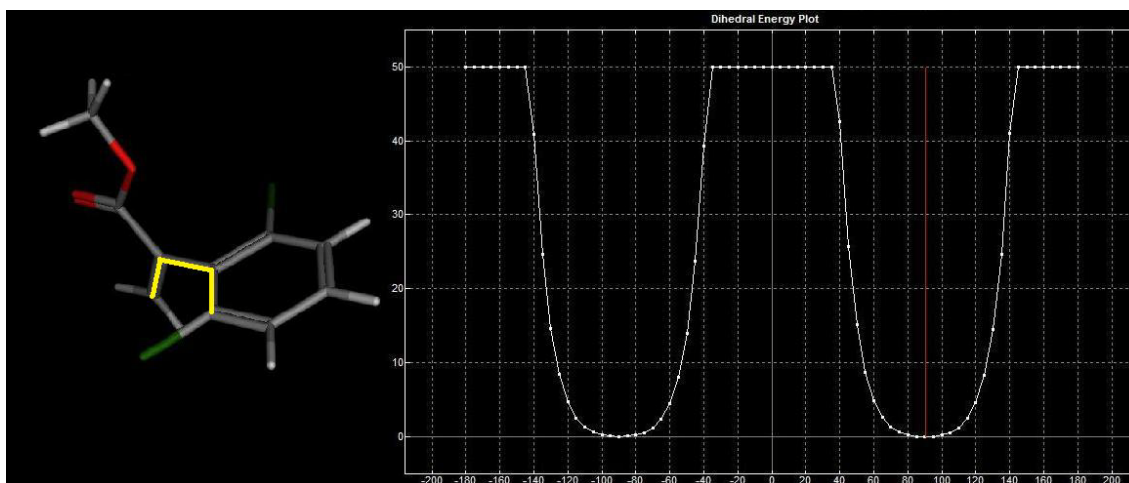


Figura 2.9. Contenido energético del 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**) en función del ángulo del diedro señalado en amarillo.

Las **Figuras 2.8** y **2.9** muestran el contenido energético de las moléculas de 2-fenilacrilato de metilo (**16{1}**) y 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16{1}**) en función del ángulo del diedro formado por los enlaces destacados en amarillo. Se aprecia claramente como en el caso del 2-fenilacrilato de metilo el contenido energético de la molécula cuando el ángulo del diedro es 0° (o 180°), es decir, cuando el doble enlace es coplanar con el anillo, es infinitamente menor que en el caso del 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo. Este alto contenido energético en el caso del compuesto **16{1}** solo puede ser debido al gran impedimento estérico generado por los dos átomos de Cl presentes en las posiciones *orto* cuando el CH_2 del doble enlace está cerca (ángulos del diedro cercanos a 0° o 180°).

Esto demuestra que la presencia de sustituyentes en *orto* dificulta mucho la coplanaridad entre el doble enlace del acrilato y el anillo. El hecho de no ser coplanares necesariamente debe tener implicaciones con respecto a su reactividad ya que sin coplanaridad no hay deslocalización electrónica del doble enlace hacia el anillo y por lo tanto el carácter electrófilo del doble enlace disminuye. La hipótesis que se plantea es que los 2-arilacrilatos que no presentan sustituyente en *orto* son más reactivos (en nuestro caso excesivamente reactivos) debido a la posibilidad de que el doble enlace y el anillo sean coplanares.

Por lo que respecta al 2-(2-nitrofenil)acrilato de metilo (**16{6}**) parece tratarse también de un caso de polimerización. A diferencia de los demás acrilatos que polimerizaban, en este caso se observaba una coloración azul muy intensa en el momento de adicionar la suspensión de *t*-BuOK sobre la mezcla de 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) y 2-(2-nitrofenil)acrilato de metilo (**16{6}**). Esta coloración intensa tiene que estar asociada a algún tipo de reacción entre la base y el grupo NO_2 aunque no se ha podido determinar el tipo de reacción.

Para intentar solucionar el hecho de que la reacción esté limitada a 2-arilacrilatos *o*-sustituidos se pensó en la posibilidad de utilizar un 2-arilacrilato que presentase un sustituyente en *orto*

que pudiera ser eliminado al finalizar la reacción. El grupo seleccionado fue un átomo de Br dado que este puede ser posteriormente sustituido por hidrógeno mediante la sustitución por un átomo metálico y posterior transferencia de hidruro o vía reacción redox.^{5, 6} Para probar su uso se seleccionó el 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo (**16{5}**).

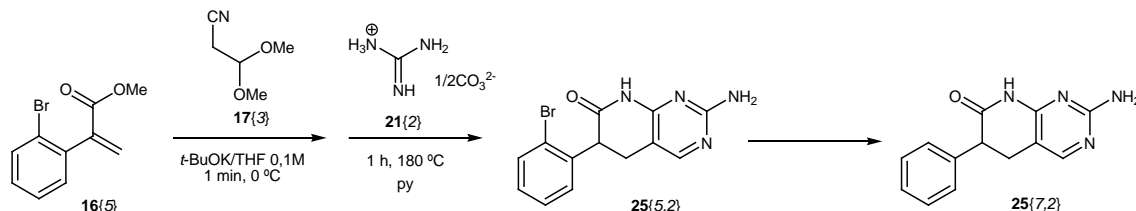


Figura 2.10. Obtención de la pirido[2,3-d]pirimidina **25{7,2}** a partir del 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo (**16{5}**).

Otro motivo para la elección de Br como grupo eliminable es el elevado número de fenilacetatos o ácidos fenilacéticos comerciales que presentan el Br en la posición deseada y además otros grupos funcionales que, una vez eliminado el Br, quedarán en las posiciones *meta* o *para* deseadas.

2.1.1.3. Obtención de la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{5,2}**).

La obtención de la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{5,2}**) se lleva a cabo a partir del 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo (**16{5}**) utilizando la misma metodología que para los sistemas piridopirimidínicos sintetizados previamente.

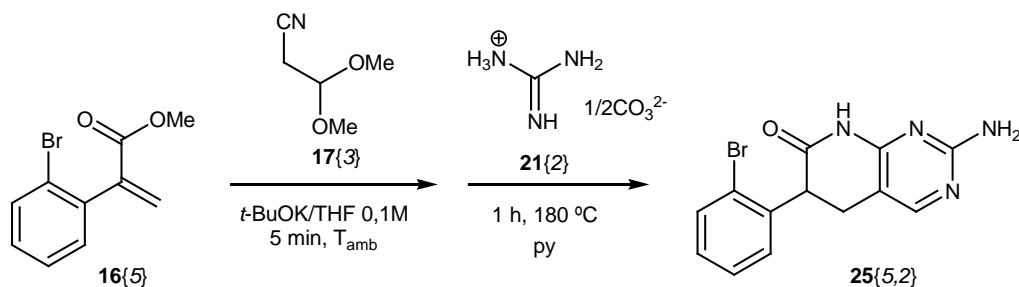


Figura 2.11. Síntesis de 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **25{5,2}**.

En primer lugar se procede a la obtención del 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo (**16{5}**) ya que no es comercial y tiene que ser sintetizado a partir del ácido 2-(2-bromofenil)acético (**44{5}**) en dos pasos de síntesis. El procedimiento utilizado es el mismo que para los acrilatos de metilo **16{4}** y **16{6}**.

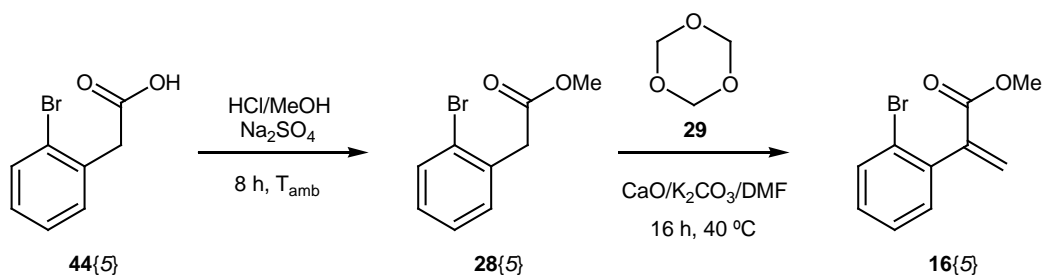


Figura 2.12. Síntesis del 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo **16{5}**.

Tras dos etapas de síntesis el rendimiento global obtenido para la formación del 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo (**16{5}**) es del 70%.

Una vez obtenido el 2-(2-bromofenil)acrilato de metilo se procede a la obtención de la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{5,2}**).

Al realizar la reacción en las mismas condiciones de obtención del resto de pirido[2,3-d]pirimidinas no sustituidas en C4 (**25{x,y}**), es decir, la primera etapa 5 min a T_{amb} y la segunda 1 h a 180 °C, se obtiene un rendimiento del 16%. Es esperable que el bajo rendimiento obtenido sea causado por la primera etapa de síntesis por lo que se estudia esta en profundidad.

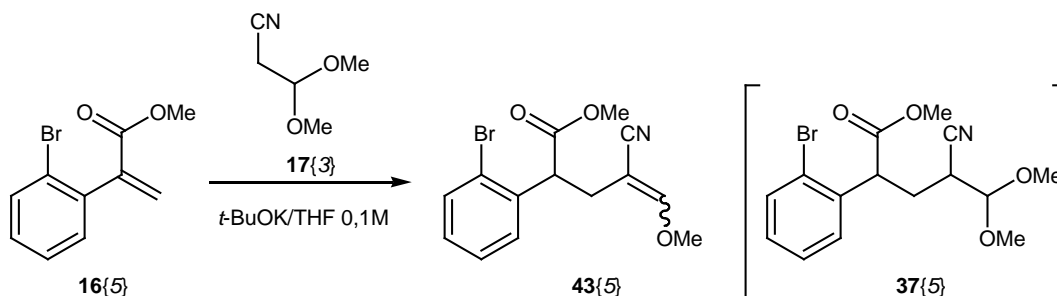


Figura 2.13. Síntesis del 2-(2-bromofenil)-4-ciano-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43{5}**).

Cuando la reacción se lleva a cabo a T_{amb} se observa por CCF que a los 5 min todo el acrilato de partida **16{5}** ha reaccionado dando una mancha que parece corresponder al producto deseado (ya sea en forma de éter enólico **43{5}** o acetal **37{5}**) y otra mancha más intensa completamente retenida. Esta mancha completamente retenida puede corresponder a subproductos como los términos de polimerización observados para los 2-arilacrilatos no *orto* sustituidos.

Con la finalidad de minimizar la formación de esta mancha completamente retenida se estudia la reacción a temperaturas inferiores.

A -78 °C se observa por CCF como el acrilato **16{5}** tarda más en reaccionar. Si se deja

evolucionar la reacción más tiempo para intentar que el acrilato reaccione completamente se observa como a medida que disminuye la intensidad de la mancha de acrilato aumenta la intensidad de la mancha completamente retenida. Esto parece hacer referencia a la inestabilidad de los productos intermedios **43{5}** y **37{5}**.

Se concluye que a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ el tiempo de reacción idóneo son 30 min. Al hacer las dos reacciones consecutivas (**Figura 2.7**) utilizando estas condiciones para el primer paso de síntesis se obtiene una gran cantidad de precipitado final, que supondría un rendimiento del 50% pero en el cual la piridopirimidina deseada **25{5,2}** presenta una gran cantidad de impurezas.

Ya que a T_{amb} se obtenía el producto **25{5,2}** muy puro aunque con un rendimiento bajo se decide realizar pruebas a una T algo inferior minimizando el tiempo de reacción para así intentar evitar la posible descomposición de los compuestos intermedios deseados.

Se realizan entonces pruebas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteniéndose que a 1 min de reacción todo el acrilato **16{5}** ha reaccionado. Es importante destacar que se considera que la reacción finaliza en el momento que se neutraliza con AcOH ya que previamente se había observado en la obtención del 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43{1}**) que este tipo de compuestos son inestables en medio básico pero no en medio neutro. Finalmente, al hacer los dos pasos de manera consecutiva, llevando a cabo la primera etapa 1 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{5,2}**) pura con un rendimiento del 40%.

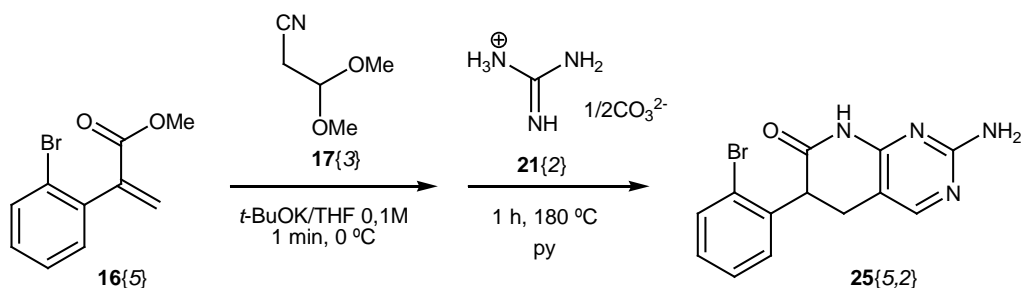


Figura 2.14. Condiciones ideales para la síntesis de la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{5,2}**).

A continuación se presenta el espectro de ^1H -RMN del par de isómeros mayoritario del 2-(2-bromofenil)-4-ciano-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43{5}**) obtenido usando las condiciones óptimas descritas (producto aislado por cromatografía de columna), así como el espectro de ^1H -RMN del producto final **25{5,2}**.

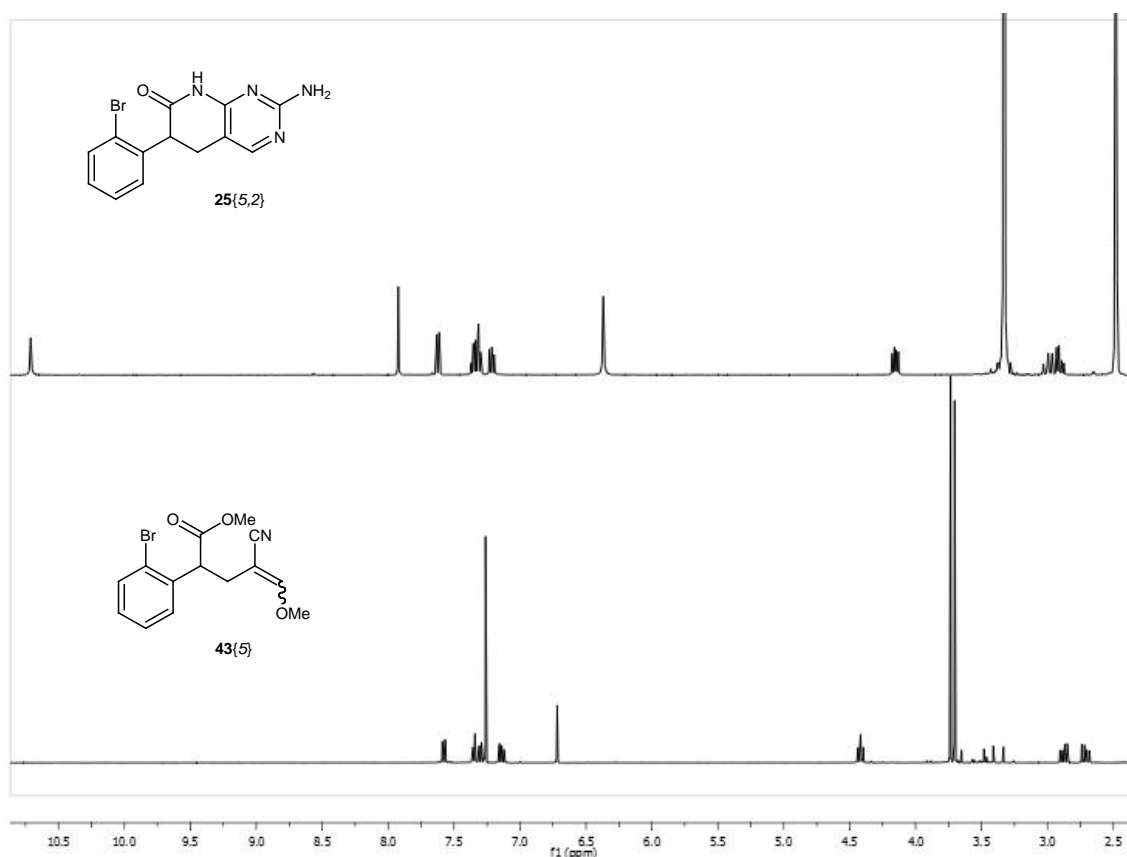


Figura 2.15. ^1H -RMN de los compuestos **25{5,2}** y **43{5}**.

Se observa cómo a pesar de llevar a cabo la reacción a 0 °C el compuesto mayoritario es el éter enólico **43{5}** y no el acetal **37{5}**.

Una vez obtenida la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{5,2}**) y optimizada su síntesis se procederá a la eliminación del Br para la obtención de la 2-amino-6-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{7,2}**).

2.1.1.4. Obtención de la 2-amino-6-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{7,2}**).

Para la desbromación del compuesto **25{5,2}** se realizó una búsqueda bibliográfica en la que se pretendía hallar condiciones de reacción para pasar del bromobenceno al benceno o la desbromación de un resto bromofenil en estructuras más complejas. Se encontraron diferentes vías para la desbromación tales como sustitución directa por hidruro, sustitución del Br por un metal y posterior sustitución por hidruro o reducción a hidrógeno mediante reacción redox.⁵⁻⁷

Muchas de las condiciones de reacción señaladas se llevan a cabo en disolventes del tipo THF o similares en los que las pirido[2,3-*d*]pirimidinas **25{x,y}** son altamente insolubles. Esto hace

que inicialmente se prueben condiciones de reacción en disolventes como AcOH o DMSO.

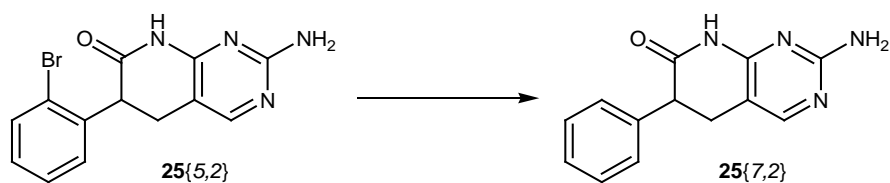


Figura 2.16. Desbromación de **25{5,2}**.

En primer lugar se intenta la desbromación con Zn en medio AcOH/H₂SO₄/EtOH. Estas condiciones habían sido utilizadas en nuestro grupo para la desbromación de otros sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos con buenos resultados.⁷ En este caso tras diversas pruebas se recuperaba el producto inicial **25{5,2}** por lo que se descarta esta vía sintética.

En segundo lugar se intentó hacer la desbromación vía transferencia directa de hidruro dado que en la literatura se habían encontrado referencias que desbromaban con NaH en THF.⁸ Se sustituyó el THF por DMSO para solubilizar el producto de partida **25{5,2}** y se probó la reacción 15 h a 80 °C. Al analizar el precipitado obtenido tras adicionar agua y neutralizar con AcOH se observa que la conversión del reactivo es completa dando un producto mayoritario que por ¹H-RMN y ¹³C-RMN no presenta el grupo Br pero sorprendentemente tampoco presenta los protones alifáticos. Esto parece indicar que se ha formado un doble enlace además de la pérdida de Br. A continuación se muestran los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN tanto del producto de partida **25{5,2}** como del producto obtenido **13{1}**.

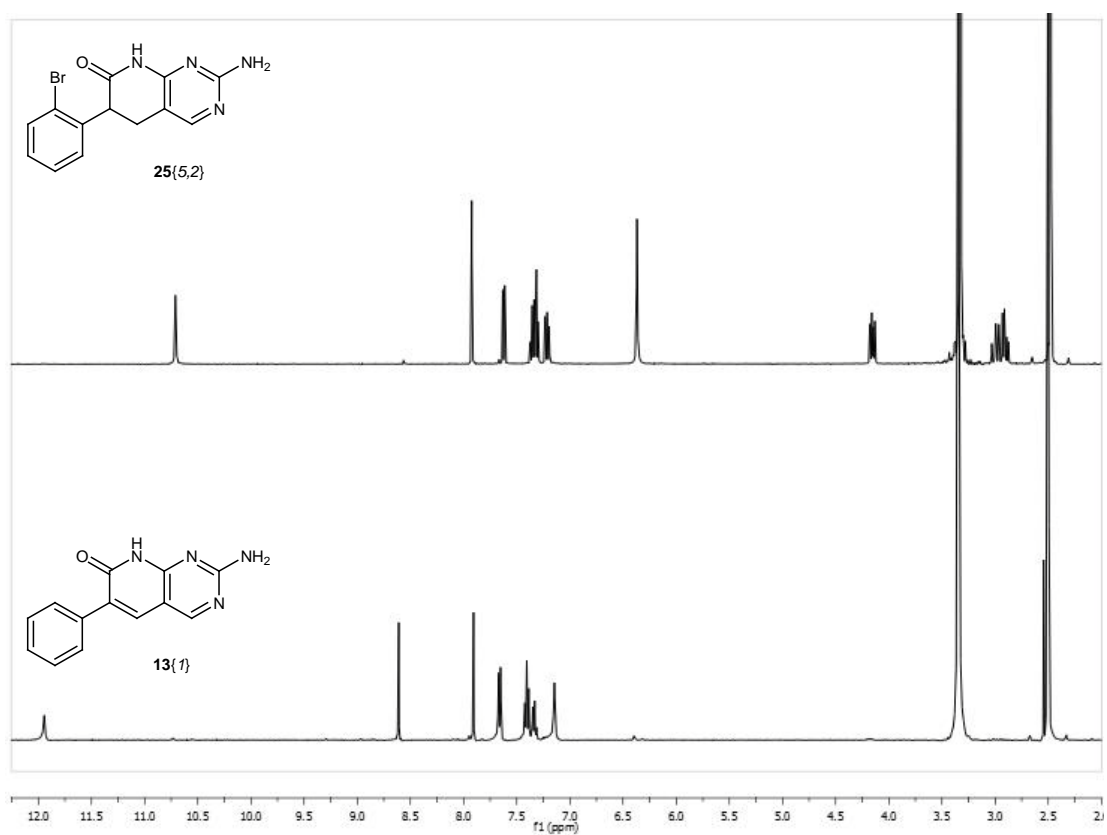


Figura 2.17. ¹H-RMN de los compuestos 25{5,2} y 13{1}.

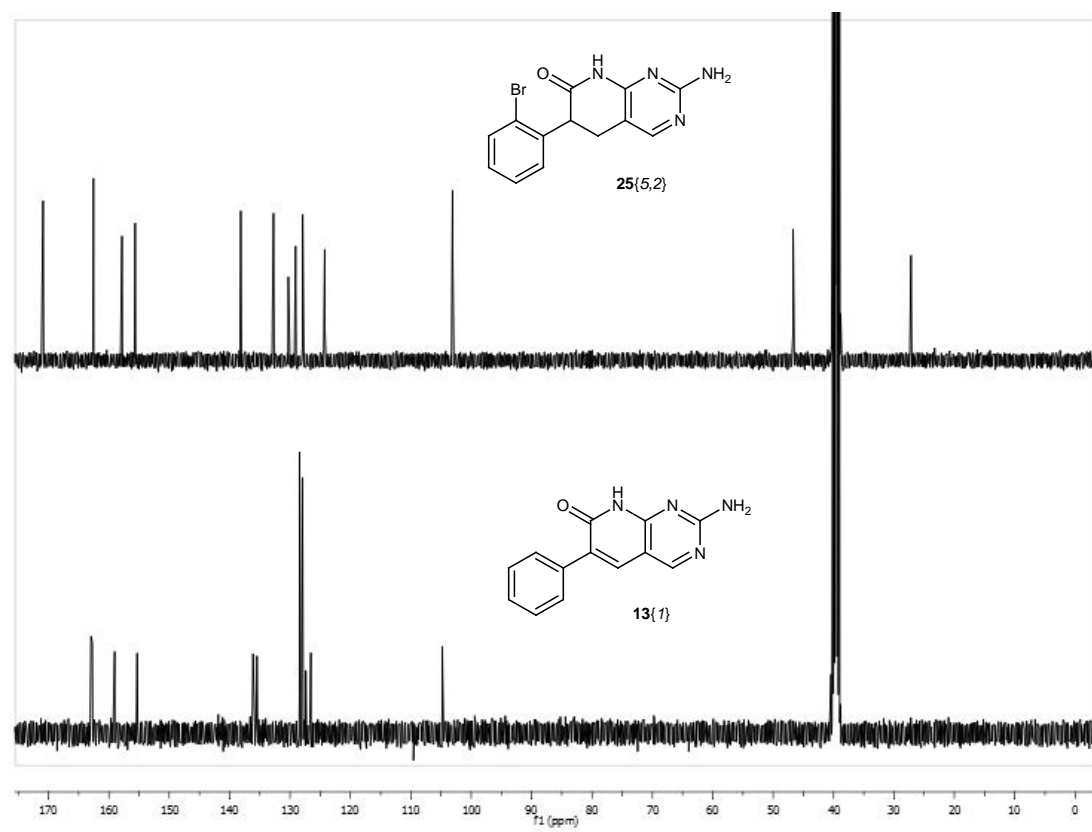


Figura 2.18. ¹³C-RMN de los compuestos 25{5,2} y 13{1}.

La ausencia de los protones alifáticos se observa claramente tanto por ^1H -RMN (ausencia de las señales a 2.9 y 4.1 ppm) como por ^{13}C -RMN (ausencia de carbonos alifáticos). Además, en el espectro de ^1H -RMN se observa la presencia de un singulete de integral 1 que correspondería al hidrógeno del doble enlace formado.

Por HRMS se observa la presencia de un pico de relación m/z igual a 239.0929 que corresponde a MH^+ lo que confirma que la molécula obtenida es la 2-amino-6-fenilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **13**{1}.

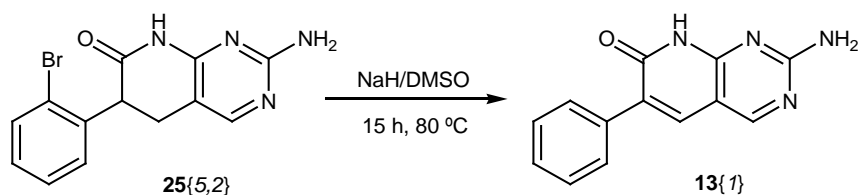


Figura 2.19. Obtención de la pirido[2,3-*d*]pirimidina **13**{1}.

Una hipótesis de mecanismo para la formación del doble enlace es la ionización en α de carbonilo y posterior expulsión de hidruro (posiblemente captado por el DMSO) que acaba rindiendo el doble enlace.

Se realizaron pruebas a T_{amb} intentar obtener el término de desbromación deseado, pero en todos los casos se obtenían mezclas de compuesto de partida sin reaccionar y piridopirimidina **13**{1}. Por este motivo se decidieron probar otras condiciones de reacción para la desbromación.

A pesar de la insolubilidad de la 2-amino-6-(2-bromofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{5,2}) en THF se intentó la desbromación utilizando BuLi en THF.⁹ Inicialmente se realizaron pruebas con un exceso de 3 moles de BuLi por mol de **25**{5,2} durante 1 h a 0 °C dejando evolucionar posteriormente el sistema a T_{amb} . Se utiliza siempre exceso de BuLi ya que es previsible que el primer equivalente se consuma ionizando el hidrógeno lactámico. Se observa como en estas condiciones **25**{5,2} se solubiliza. Al analizar el crudo de reacción tras neutralizar con MeOH, agua y AcOH, se observa por ^1H -RMN la mezcla del reactivo de partida **25**{5,2} y de lo que parece ser el producto deseado **25**{7,2}. Dada la elevada insolubilidad de ambos es prácticamente imposible su separación por lo que se intentan optimizar las condiciones de reacción para que la conversión de **25**{5,2} sea completa. Para intentar maximizar la conversión de **25**{5,2} se realizan pruebas a mayores temperaturas (T_{amb} , 60 °C) y aumentando el exceso de BuLi. Se consigue reducir la cantidad de reactivo de partida presente en el crudo de reacción, pero nunca conversión completa. Además comienzan a aparecer impurezas probablemente debidas a la interacción del BuLi con otros puntos de la molécula tanto en el caso del compuesto de partida como del producto final.

Dado que el aumento de la proporción de BuLi conduce a la aparición de impurezas se prueba a sustituir el BuLi por *t*-BuLi que es esperable que genere menos subproductos.

Finalmente, por reacción de 10 moles de *t*-BuLi por mol de **25**{5,2} 1 h a T_{amb} se obtiene la piridopirimidina deseada **25**{7,2} sin que quede producto de partida sin reaccionar ni se haya generado ningún tipo de impureza.

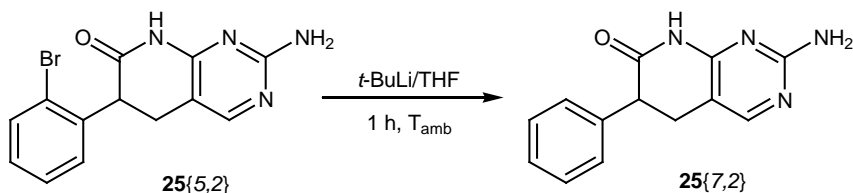


Figura 2.20. Obtención de la pirido[2,3-*d*]pirimidina **25**{7,2}.

El rendimiento de obtención de la 2-amino-6-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{7,2}) es del 83%. Se confirma su estructura por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y HRMS.

A continuación se muestran los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **25**{5,2}, **25**{7,2} y **13**{1}, dónde se puede observar claramente la variación en la forma y desplazamiento de las señales tanto en la zona aromática como alifática entre los compuestos **25**{5,2} y **25**{7,2} así como la ausencia de hidrógenos alifáticos en el compuesto **13**{1}.

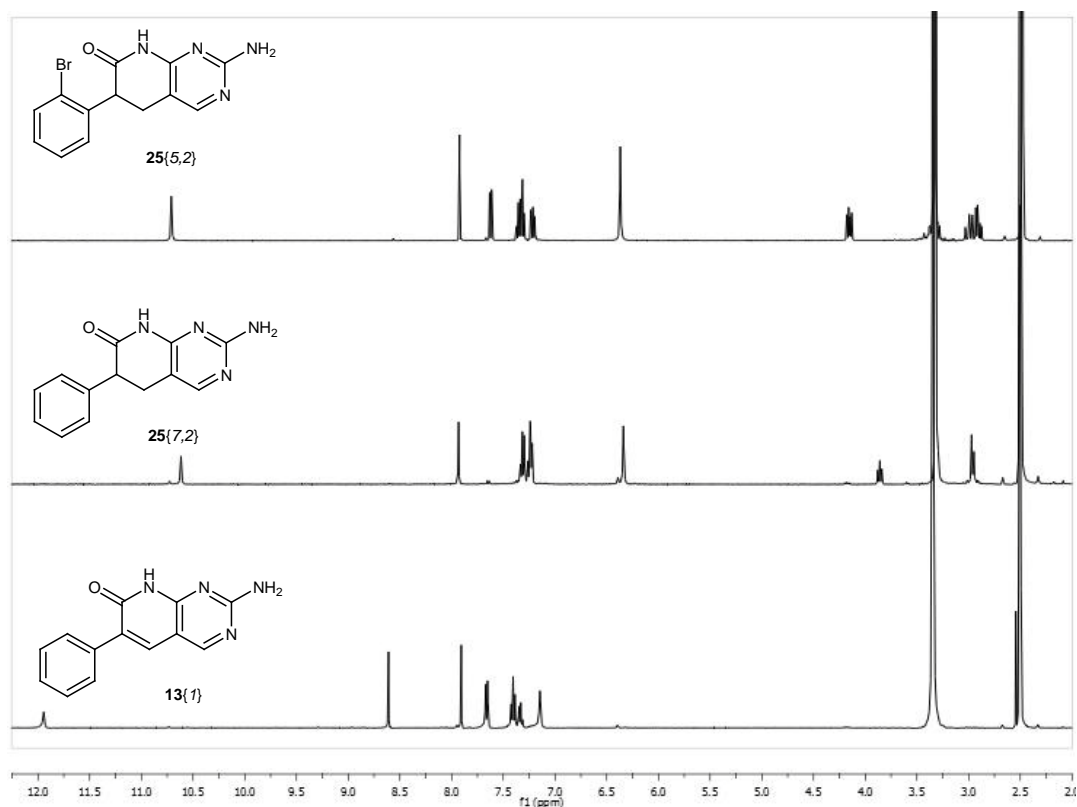


Figura 2.21. $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **25**{5,2}, **25**{7,2} y **13**{1}.

El rendimiento global de obtención de la la 2-amino-6-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{7,2}) desde el ácido (2-bromofenil)acético (**44**{5}) es del 23%.

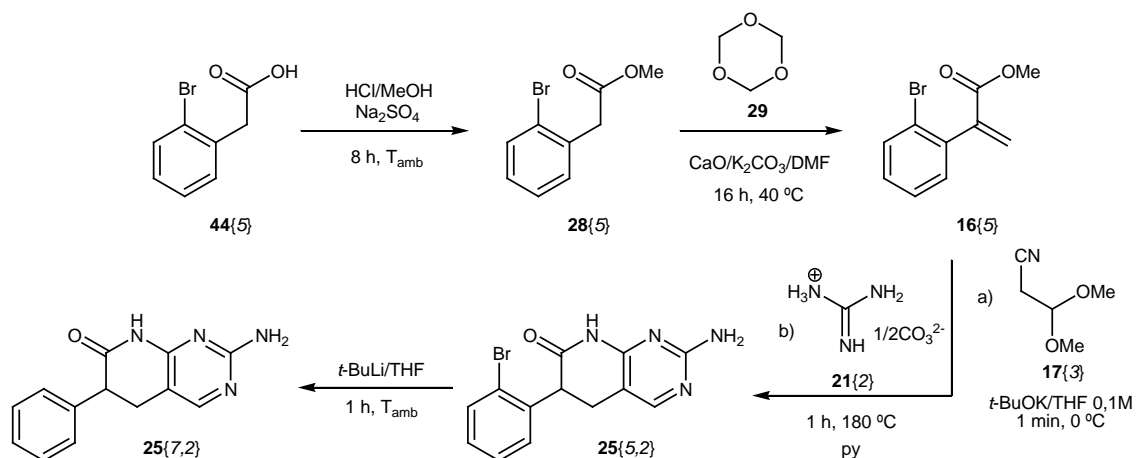


Figura 2.22. Ruta sintética para la obtención de la piridopirimidina **25**{7,2}.

Se demuestra que es viable la obtención, con rendimientos aceptables, de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidínicos aril sustituidos en C6 sin la limitación de que el anillo arílico deba presentar un sustituyente en *orto*. Para ello es necesario partir de los correspondientes ácidos o ésteres 2-(2-bromofenil)acéticos, construir la correspondiente pirido[2,3-*d*]pirimidina 6-(2-bromofenil) sustituida y desbromar esta por tratamiento con *t*-BuLi en THF.

2.1.2. Síntesis de una quimioteca de 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas (**25**{*x*,2}).

Una vez sintetizadas diversas 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*Ar*,2}) aril sustituidas en C6 se intentará ampliar el alcance de la reacción partiendo de acrilatos sustituidos en posición C2 (R_1 =alquilo) o C3 (R_2 =alquilo o arilo).

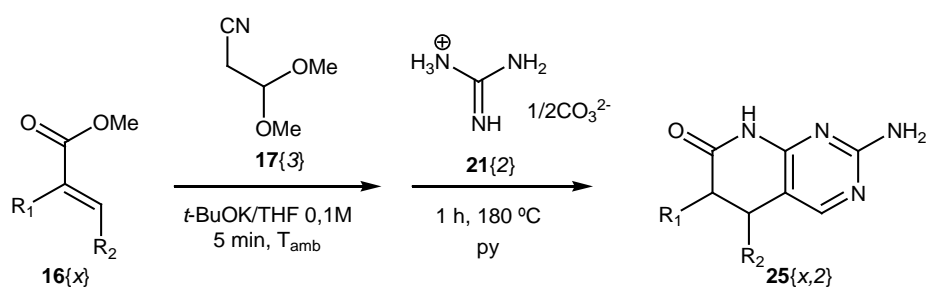


Figura 2.23. Ruta sintética para la obtención de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,2}).

De cara al estudio del alcance de la reacción se eligen como ésteres α,β -insaturados metacrilato de metilo (**16{12}**), crotonato de metilo (**16{13}**), acrilato de metilo (**16{14}**) y cinamato de metilo (**16{11}**).

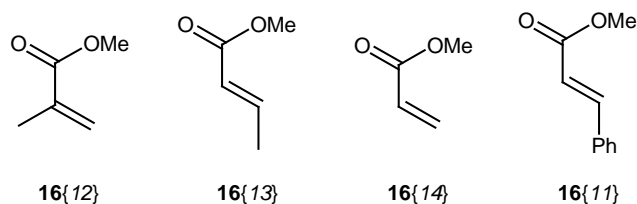


Figura 2.24. Ésteres α,β -insaturados utilizados.

Al realizar con estos ésteres la síntesis en dos etapas previamente desarrollada únicamente se obtiene la pirido[2,3-*d*]pirimidina esperada en el caso del cinamato de metilo (**16{11}**). El rendimiento de obtención de la 2-amino-5-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25{11,2}**) ha sido en el mejor de los casos del 14%.

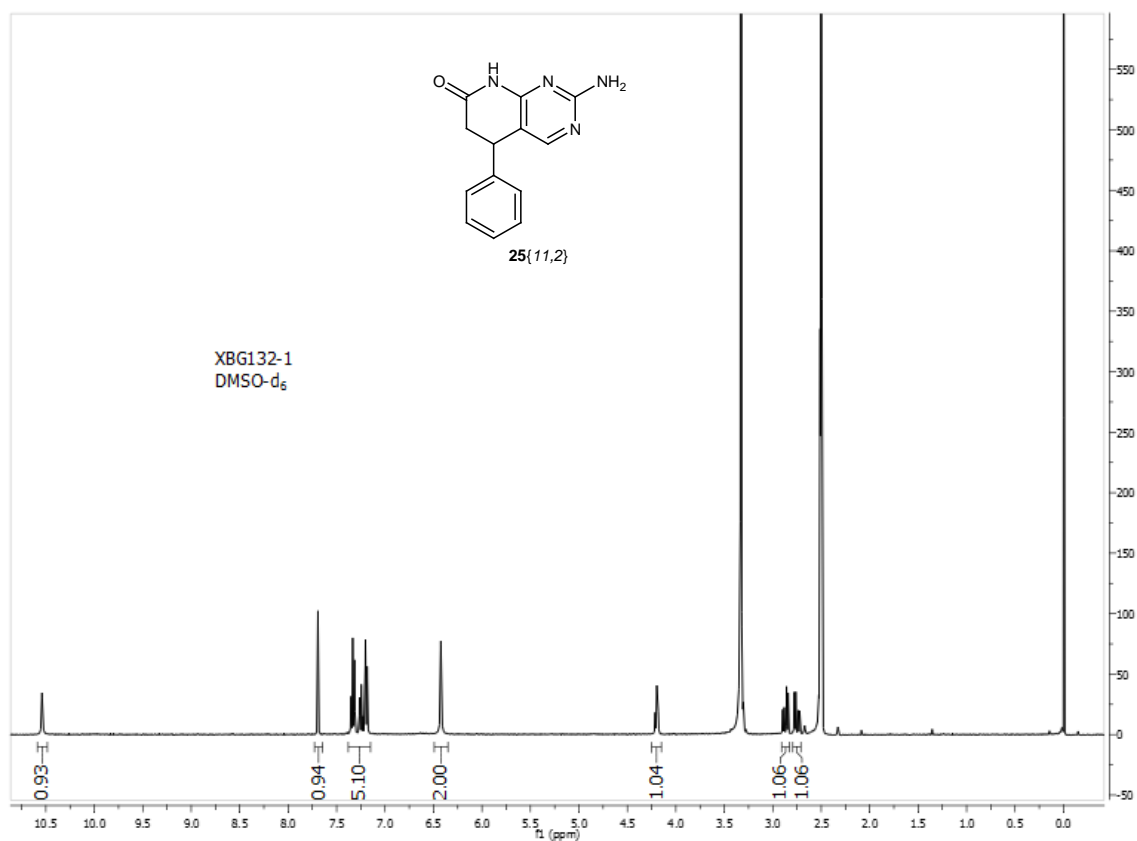


Figura 2.25. 1H -RMN del compuesto **25{11,2}**.

Se confirma la estructura **25{11,2}** por ^{13}C -RMN y HRMS. Una de las causas de este bajo rendimiento es la formación de cinamato potásico **41{11}** en gran cantidad en la primera etapa de síntesis. Éste se detecta al hacer el filtrado cromatográfico antes de adicionar el carbonato

de guanidina (**21{2}**). Dado que la reacción se realiza con THF seco, la formación del carboxilato a partir del éster debe ocurrir a través de un mecanismo de sustitución nucleófila sobre el metilo del éster como ya se indicó en el capítulo 1.

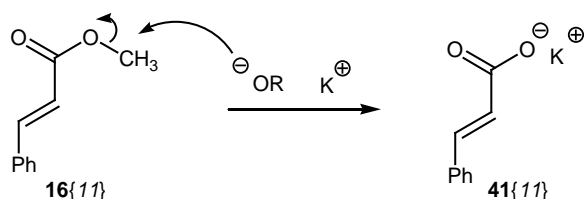


Figura 2.26. Mecanismo de sustitución nucleófila sobre el grupo metilo de **16{11}**.

Visto que la reacción puede llevarse a cabo con cinamato de metilo **16{11}**, aunque con un bajo rendimiento, se realizó una prueba con *p*-nitrocinamato de metilo para ver si al aumentar el carácter electrófilo del carbono del doble enlace sobre el que se dará la adición aumenta el rendimiento. Lo que se observaba en este caso era una coloración azul intensa al añadir la suspensión de *t*-BuOK/THF sobre la mezcla de *p*-nitrocinamato de metilo y 3,3-dimetoxipropionitrilo (**17{3}**) sin que se observe la formación de la piridopirimidina deseada. Este comportamiento es similar a lo que ocurre en el caso del 2-(2-nitrofenil)acrilato de metilo (**16{6}**) por lo que refuerza la hipótesis de que existe algún tipo de interacción entre el grupo nitro y el *t*-BuOK.

Para intentar averiguar el porqué de la no obtención de las piridopirimidinas con los acrilatos **16{12}**, **16{13}** y **16{14}** se decide estudiar la primera etapa de síntesis.

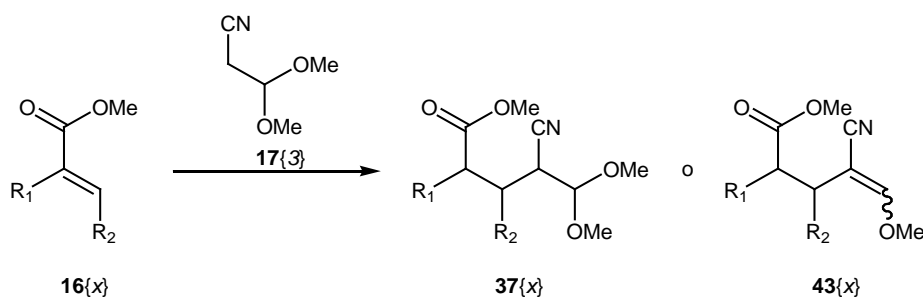


Figura 2.27. Síntesis de 4-cianopentanoatos **37{x}** o 4-cianopentenoatos **43{x}**.

Para intentar aislar los sistemas 4-cianopentanoatos **37{x}** o 4-cianopentenoatos **43{x}** se realizan pruebas desde -78 °C hasta 60 °C variando proporciones de reactivos y tiempo de reacción y usando como base tanto *t*-BuOK/THF como NaOH/DMF.

Únicamente en el caso del metacrilato de metilo (**16{12}**) parece observarse la formación del cianopentenoato deseado usando NaOH/DMF como base. A continuación se muestra el espectro de ¹H-RMN de un crudo de reacción donde se observa la presencia de la mezcla de diastereoisómeros del 4-ciano-5-metoxi-2-metilpent-4-enoato de metilo (**43{12}**).

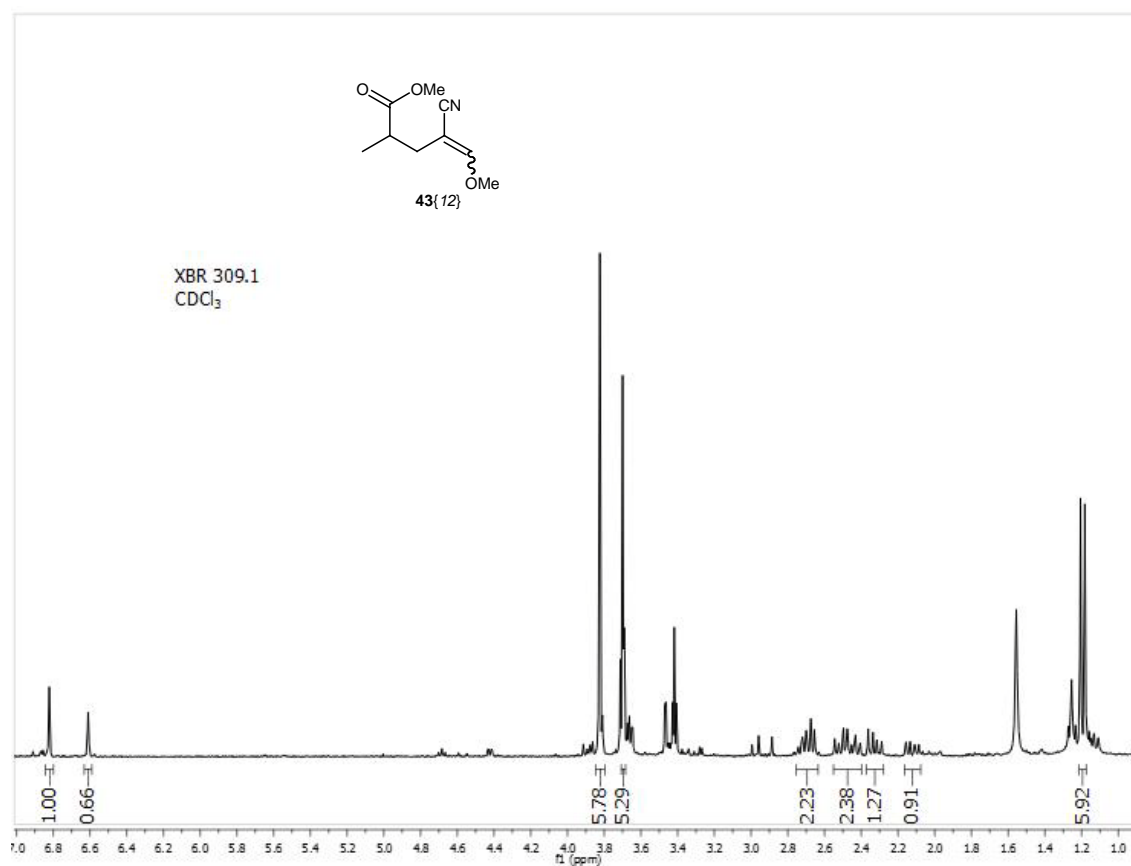


Figura 2.28. ^1H -RMN del crudo de reacción donde se observa la presencia de la mezcla de diastereómeros del compuesto **43{12}**.

No se ha podido aislar dicho compuesto **43{12}** debido a la falta de reproducibilidad de la reacción en este caso.

Todo esto parece indicar que las condiciones de reacción desarrolladas son adecuadas para la obtención de sistemas pirido[2,3-*d*]pirimidínicos no sustituidos en C4 únicamente cuando se utilizan como ésteres α,β -insaturados 2-arilacrilatos de alquilo **16{Ar}**.

A continuación se procederá a estudiar la introducción de diversidad en otros puntos de los sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidínicos **25{x,y}**.

2.2. Síntesis de una quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas *N*-alquil o aril sustituidas (25**{*x*,*y*}).**

Una vez sintetizada la pequeña quimioteca de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,*2*}) se procede a estudiar la viabilidad de la ruta sintética utilizando otras guanidinas, concretamente carbonato de fenilguanidina (**21**{*4*}) y clorohidrato de *N*-etilguanidina (**21**{*3*}).

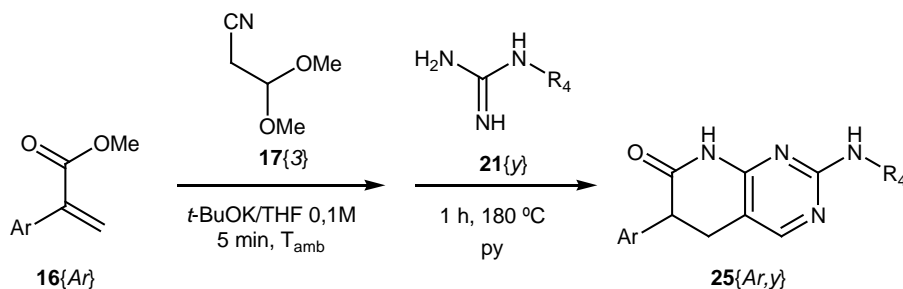


Figura 2.29. Ruta sintética para la obtención de 2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas *N*-alquil o aril sustituidas **25**{*Ar*,*y*}.

En primer lugar se estudiará la obtención de 2-fenilamino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,*4*}).

2.2.1. Síntesis de 2-fenilamino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (25**{*x*,*4*}).**

Para la síntesis de sistemas 2-fenilaminopirido[2,3-*d*]pirimidínicos **25**{*x*,*4*} se procede a utilizar la ruta sintética previamente desarrollada (**Figura 2.29**) sustituyendo el carbonato de guanidina (**21**{*2*}) por carbonato de fenilguanidina (**21**{*4*}).

Las primeras pruebas se realizan usando como éster α,β -insaturado el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16**{*1*}) ya que es el que mejores resultados ha dado a la hora de obtener 2-aminopirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 **25**{*x*,*2*}.

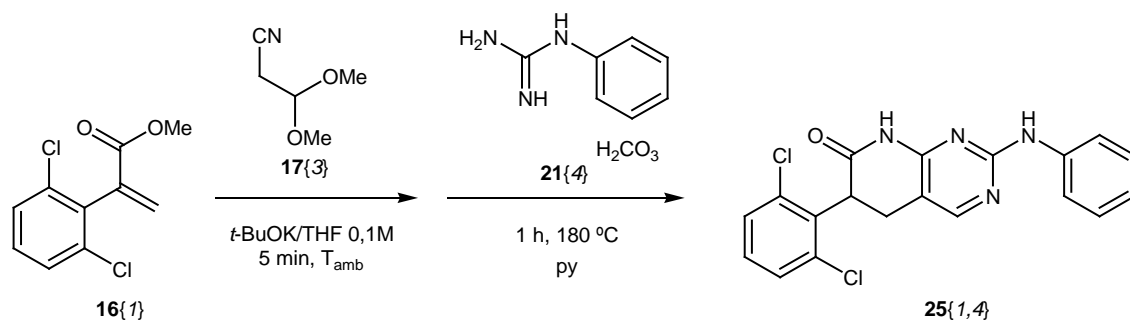


Figura 2.30. Propuesta de ruta sintética para la obtención de 6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,4}**).

Sin embargo al llevar a cabo la reacción no se obtiene el producto **25{1,4}** deseado. Dado que la primera etapa se ha realizado en múltiples ocasiones las dificultades deben provenir de la ciclación con carbonato de fenilguanidina (**21{4}**). Se obtienen crudos de reacción complejos cuyo análisis por CCF se ve dificultado por el uso de piridina.

Descartado el uso de piridina se realizan diversas pruebas utilizando como base NaOMe/MeOH pero tampoco se consigue obtener el compuesto **25{1,4}**.

Tras una búsqueda bibliográfica se encuentran unas condiciones de reacción para la obtención de pirimidinas mediante el uso de fenilguanidina (**21{4}**) en las que la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente y usando como base Na_2CO_3 .¹⁰ Esta búsqueda bibliográfica revela que el número de referencias de ciclaciones con guanidina (**21{2}**) es infinitamente superior al de ciclaciones con fenilguanidina u otras arilguanidinas.^{10,11} Esto nos hace pensar en una mayor dificultad a la hora de llevar a cabo la reacción que puede ser debida entre otras cosas al menor carácter nucleófilo de las arilguanidinas con respecto a la guanidina.

Se realiza una prueba inicial añadiendo el carbonato de fenilguanidina sobre el crudo proveniente del primer paso de síntesis (habiendo realizado previamente el filtrado cromatográfico y eliminado el disolvente a P reducida) e irradiando en MW la mezcla 1 h a 180 °C. Tras suspender el crudo en agua se obtiene el producto deseado **25{1,4}** con un bajo rendimiento.

De cara a optimizar las condiciones para el paso de ciclación se aísla el 4-ciano-2-(2,6-diclorofenil)-5-metoxipent-4-enoato de metilo (**43{1}**) y se lleva a cabo la reacción con carbonato de fenilguanidina tanto en presencia de Na_2CO_3 como sin él. Después de diversas pruebas se concluye que las mejores condiciones de reacción son 3 moles de carbonato de fenilguanidina (**21{4}**) por mol de cianopentenoato **43{1}** 15 h a 150 °C.

Finalmente se encadenan los dos pasos de síntesis utilizando estas condiciones de reacción obteniendo la pirido[2,3-d]pirimidina **25{1,4}** deseada con un rendimiento del 36%.

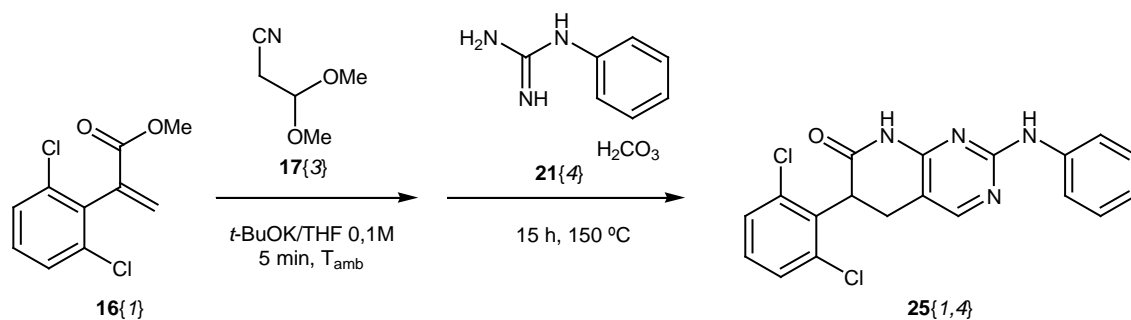


Figura 2.31. Ruta sintética para la obtención de 6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25(1,4)**).

Utilizando estas condiciones se sintetizan también la 6-(naftalen-1-il)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25(2,4)**) y la 2-(fenilamino)-6-*o*-tolil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25(3,4)**) con rendimientos del 35% y 17% respectivamente. Todas las estructuras han sido confirmadas por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y HRMS.

A continuación se muestran los espectros de ¹H-RMN de las 2-fenilamino-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas (**25(x,4)**) obtenidas.

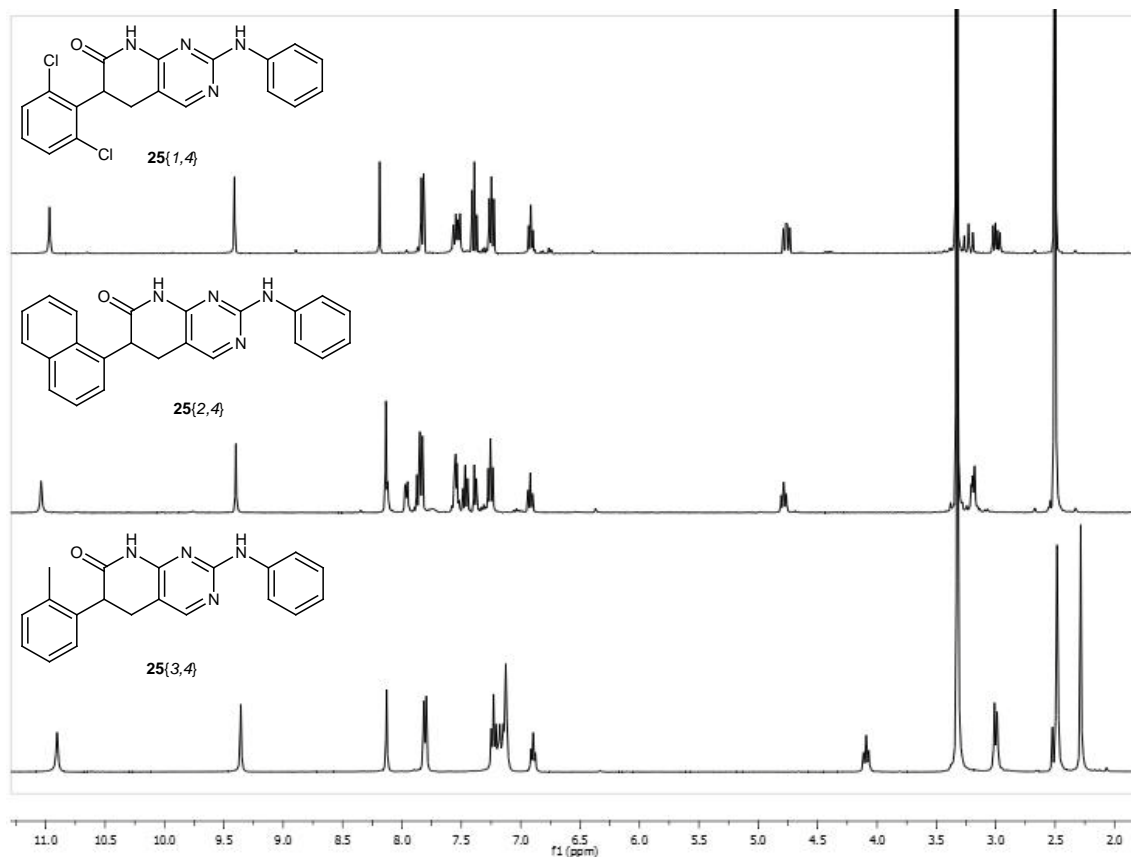


Figura 2.32. ¹H-RMN de los compuestos **25(1,4)**, **25(2,4)** y **25(3,4)**.

Se ha intentado la síntesis de la 6-(2-metoxifenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{4,4}) bajo estas condiciones pero no ha sido posible su obtención. El rendimiento de obtención de la 2-aminopirido[2,3-*d*]pirimidina **25**{4,2} proveniente del 2-(2-metoxifenil)acrilato de metilo (**16**{4}) era sensiblemente inferior al del resto de 2-aminopiridopirimidinas, por lo que en este caso en que los rendimientos de obtención de 2-aminofenilpiridopirimidinas son inferiores puede ser comprensible la no obtención de la 6-(2-metoxifenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{4,4}).

Finalmente se realiza una prueba para ver si bajo estas condiciones de reacción para la segunda etapa de síntesis se obtienen 2-aminopiridopirimidinas **25**{x,2}.

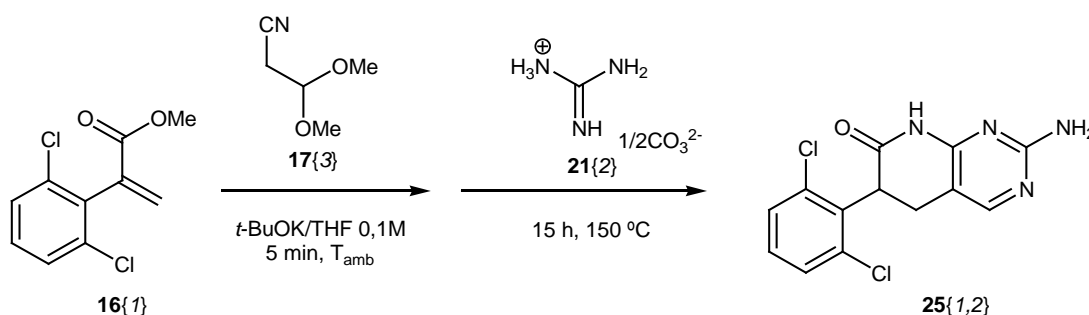


Figura 2.33. Obtención de **25**{1,2} usando las condiciones de reacción desarrolladas para 2-aminofenilpiridopirimidinas **25**{x,4}.

Se sintetiza la 2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{1,2}) con un rendimiento del 50% por lo que se concluye que la ciclación con carbonato de guanidina (**21**{2}) puede llevarse a cabo por calefacción de 3 moles de ésta por mol de cianopentanoato **37**{1} o cianopentenoato **43**{1} 15 h a 150 °C.

2.2.2. Síntesis de 2-etilamino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (25**{x,3}).**

Para probar la validez de la ruta sintética de cara a la obtención de sistemas 2-alkilaminopirido[2,3-*d*]pirimidínicos no sustituidos en C4 se utilizará clorhidrato de *N*-etilguanidina (**21**{3}) como guanidina.

En este caso, como con el carbonato de fenilguanidina se utiliza inicialmente como éster α,β -insaturado 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (**16**{1}). La segunda etapa de síntesis se lleva a cabo tanto irradiando con MW 1 h a 180 °C en piridina como por calefacción en ausencia de disolvente durante 15 h a 150 °C. En ninguno de los casos se obtiene la piridopirimidina deseada.

La diferencia fundamental respecto a los casos de la guanidina y de la fenilguanidina es la sal

que acompaña al sistema guanidínico, siendo en el caso de la *N*-etilguanidina clorhidrato en lugar del carbonato que acompañaba a guanidina y fenilguanidina.

Para ver si la no obtención de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(etilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{1,3}) es debida a la ausencia de carbonato en el medio se repite la reacción añadiendo 4 moles de Na₂CO₃ por mol de acrilato inicial. Tras 2 h de calefacción a 150 °C en ausencia de disolvente en la segunda etapa se obtiene la 2-aminoetilpiridopirimidina **25**{1,3} con un rendimiento del 22%. Esto demuestra que para que la reacción tenga lugar es necesaria la presencia de carbonato que actúe como base.

Utilizando estas condiciones de síntesis se obtiene también la 2-(etilamino)-6-(naftalen-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (**25**{2,3}) con un rendimiento del 11%.

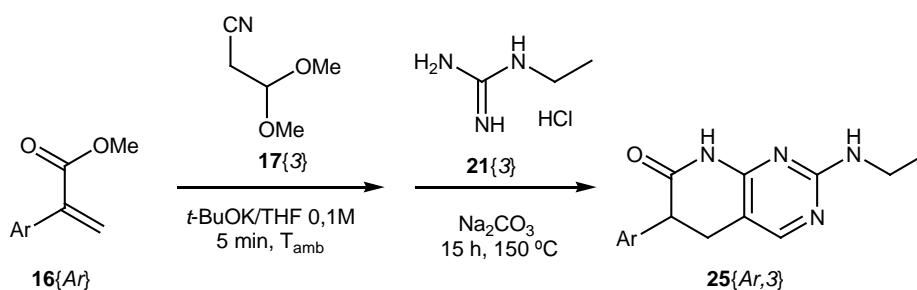


Figura 2.34. Ruta sintética para la obtención de 6-aryl-2-(etilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,3}).

A continuación se muestran los espectros de ¹H-RMN de las 6-aryl-2-(etilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (**25**{*x*,3}) obtenidas.

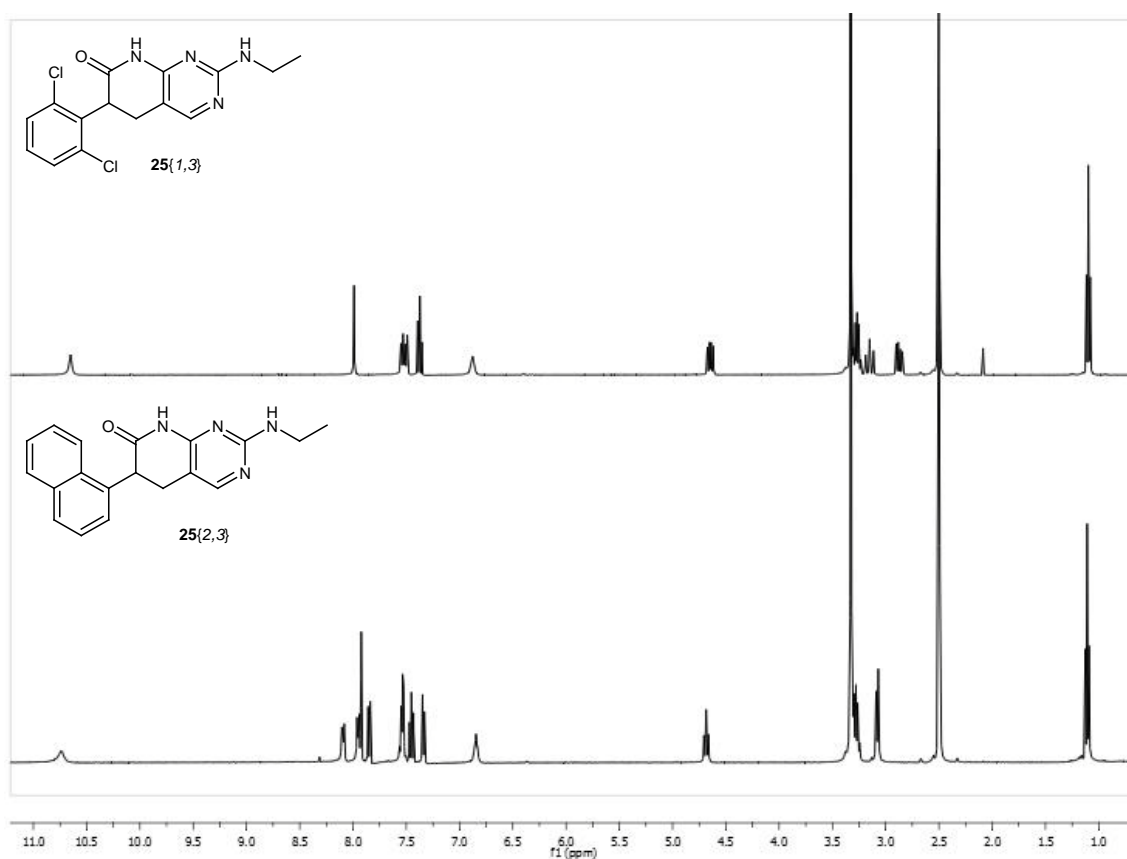


Figura 2.35. ^1H -RMN de los compuestos **25**{1,3} y **25**{2,3}.

Se aprecia claramente la presencia del resto etilo por la presencia de un triplete a 1.1 ppm y de un cuadruplete a 3.3 ppm que queda parcialmente solapado por la señal del agua.

A pesar de que los rendimientos de obtención de las 2-etilaminopiridopirimidinas **25**{x,3} son bajos, se demuestra que mediante esta vía sintética es posible la obtención de estos sistemas.

2.3. Funcionalización del nitrógeno lactámico de las 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas (25{x,y}).

Finalmente de cara a estudiar el último punto de introducción de diversidad en los sistemas piridopirimidínicos sintetizados se tratará de funcionalizar el nitrógeno lactámico de la posición N8.

En nuestro grupo había experiencia previa a la hora de derivatizar el nitrógeno lactámico de sistemas 4-aminopiridopirimidínicos **22{x,y}** por reacción con un haluro de alquilo utilizando como base NaH en DMSO.¹² Se utilizarán estas condiciones de reacción para funcionalizar el nitrógeno lactámico de las 4-hidrógenopiridopirimidinas **25{Ar,y}** previamente sintetizadas.

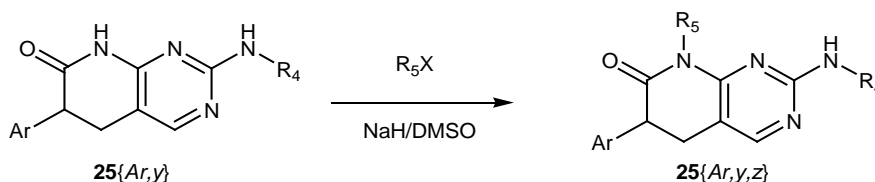


Figura 2.36. Funcionalización del nitrógeno lactámico de las 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas **25{Ar,y}**.

Como modelos de 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas **25{Ar,y}** se utilizarán la 6-(2,6-diclorofenil)-2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,2}**) y la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**25{1,4}**) y como haluros de alquilo bromuro de bencilo (**45{1}**) y yoduro de metilo (**45{2}**).

2.2.2. Bencilación de 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas (25{Ar,y}).

En primer lugar se procede a la derivatización del nitrógeno lactámico utilizando bromuro de bencilo (**45{1}**). Para llevar a cabo la reacción se disuelve la correspondiente piridopirimidina en DMSO habiendo añadido la cantidad estequiométrica de NaH. Tras 1 h de agitación se añade gota a gota el bromuro de bencilo (un equivalente por equivalente de piridopirimidina) y se deja reaccionar 15 h a T_{amb}.

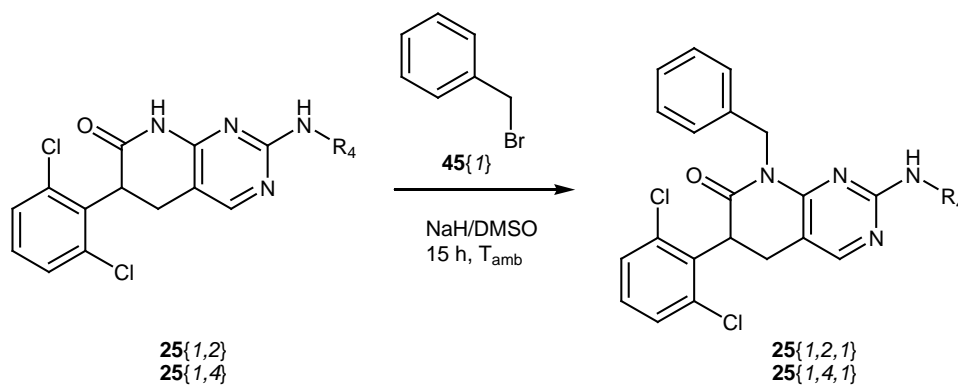


Figura 2.37. Bencilación del nitrógeno lactámico de las 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas $\text{25}\{1,2\}$ y $\text{25}\{1,4\}$.

Es importante que la reacción se lleve a cabo con las cantidades estequiométricas de piridipirimidina $\text{25}\{Ar,y\}$, bromuro de bencilo ($\text{45}\{1\}$) y NaH para evitar polibencilaciones. Estas polibencilaciones se dan fácilmente sobre todo en el caso de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-amino-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona ($\text{25}\{1,2\}$) habiéndose llegado a observar la tribencilación de ésta (un bencilo en el nitrógeno lactámico y dos bencilos en la amina en C2).

A continuación se muestran las moléculas sintetizadas, su rendimiento y los espectros de ^1H -RMN correspondientes.

Tabla 2.4. 8-bencilpirido[2,3-d]pirimidinas $\text{25}\{x,y,z\}$ obtenidas.

| | |
|---|---|
| <p>$\text{25}\{1,2,1\}$ 78%</p> | <p>$\text{25}\{1,4,1\}$ 45%</p> |
|---|---|

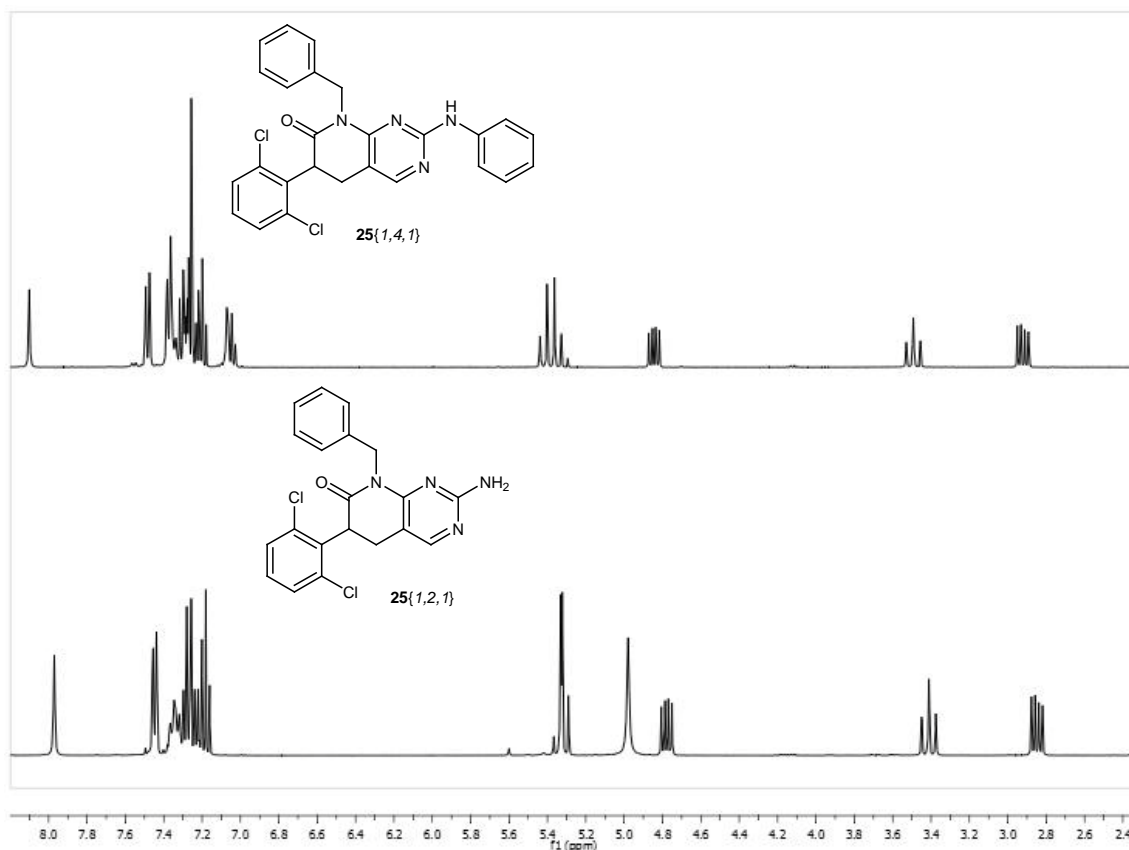


Figura 2.38. ^1H -RMN de los compuestos $25\{1,2,1\}$ y $25\{1,4,1\}$.

Un hecho destacable que se puede apreciar en los ^1H -RMN es que los protones del metileno del resto bencílico no dan como señal un singulete, sino dos dobletes con efecto tejado hacia 5.3 ppm. Se aprecia sobre todo en el compuesto $25\{1,4,1\}$ y es debido a la presencia de un centro quiral en la molécula. Al ser los protones del metileno bencílico proquirales, la presencia de un centro quiral hace que sean diastereotópicos.

Otro aspecto a destacar es el gran aumento de la solubilidad de las moléculas $25\{1,2,1\}$ y $25\{1,4,1\}$ con respecto a las piridopirimidinas $25\{1,2\}$ y $25\{1,4\}$ de partida. Todos los sistemas piridopirimidínicos obtenidos previamente únicamente eran solubles en disolventes como DMSO o TFA. Por el contrario los compuestos bencilados $25\{1,2,1\}$ y $25\{1,4,1\}$ son solubles en disolventes como CH_2Cl_2 o MeOH. Se cree que la elevada insolubilidad de las piridopirimidinas obtenidas previamente es debida a interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno (ver **Figura 2.39**). La presencia de un sustituyente en el nitrógeno lactámico imposibilita estas interacciones de puente de hidrógeno y por lo tanto hace aumentar la solubilidad de este tipo de sistemas. Este hecho refuerza la hipótesis de que uno de los factores importantes en la solubilidad de estos sistemas es la posibilidad de realizar puentes de hidrógeno intermoleculares.

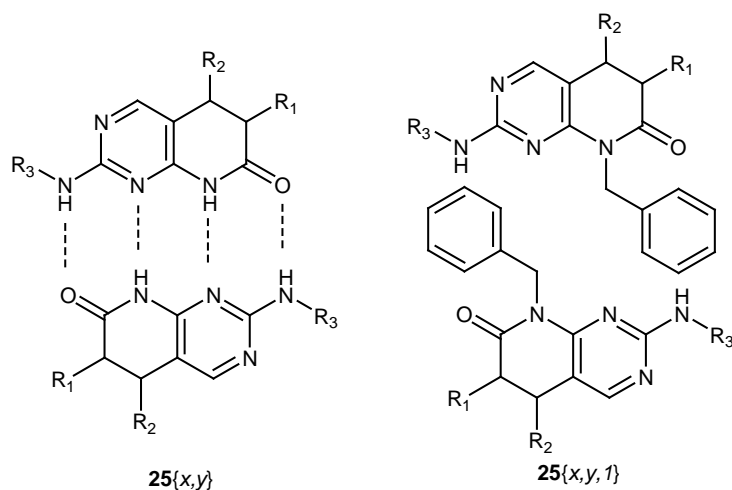


Figura 2.39. Interacción intermolecular en compuestos **25{x,y}** y ausencia de ésta en compuestos **25{x,y,1}**.

Finalmente hay que destacar que la reacción debe realizarse en ausencia de luz. En trabajos previos en nuestro grupo se observó que al tratar de alquilar el nitrógeno lactámico en presencia de luz se producía en su lugar la alquilación del oxígeno del carbonilo en posición C7 a través del tautómero lactímico.

2.2.3. Metilación de 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas (25{x,y}**).**

De cara a introducir diversidad en la posición del nitrógeno lactámico se tratará de introducir un resto metilo además de los restos bencílicos introducidos anteriormente. Para ello se utilizarán las mismas condiciones de síntesis que en el caso anterior pero sustituyendo el bromuro de bencilo (**45{1}**) por yoduro de metilo (**45{2}**).

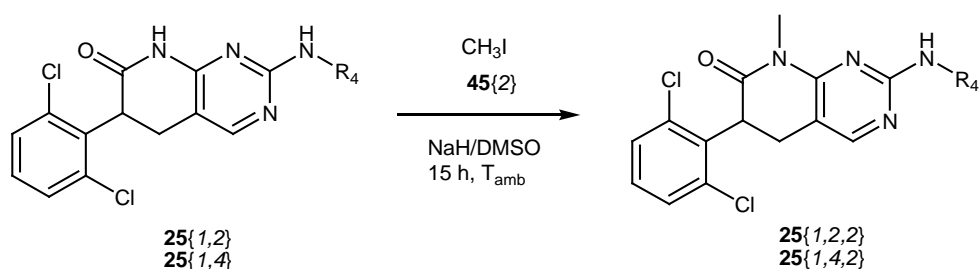
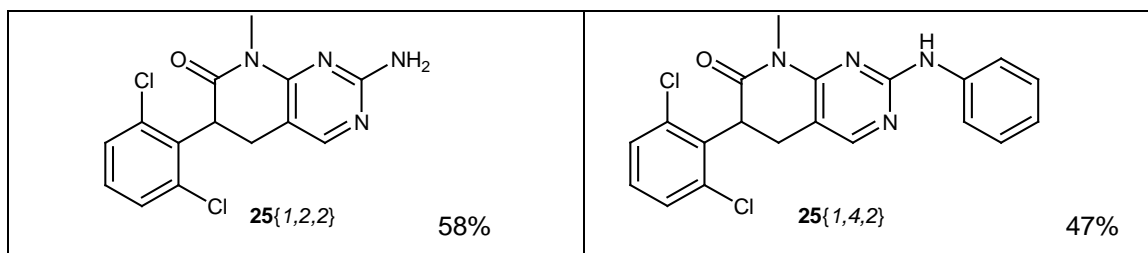


Figura 2.40. Metilación del nitrógeno lactámico de las 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidinas **25{1,2}** y **25{1,4}**.

Tomando las mismas precauciones que en el caso de la bencilación se obtienen las 8-metilpirido[2,3-d]pirimidinas **25{1,2,2}** y **25{1,4,2}** con rendimientos del 58% y 47% respectivamente.

Tabla 2.5. 8-metilpirido[2,3-d]pirimidinas **25**{1,y,2} obtenidas.



Finalmente se muestran los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **25**{1,2,2} y **25**{1,4,2} obtenidos.

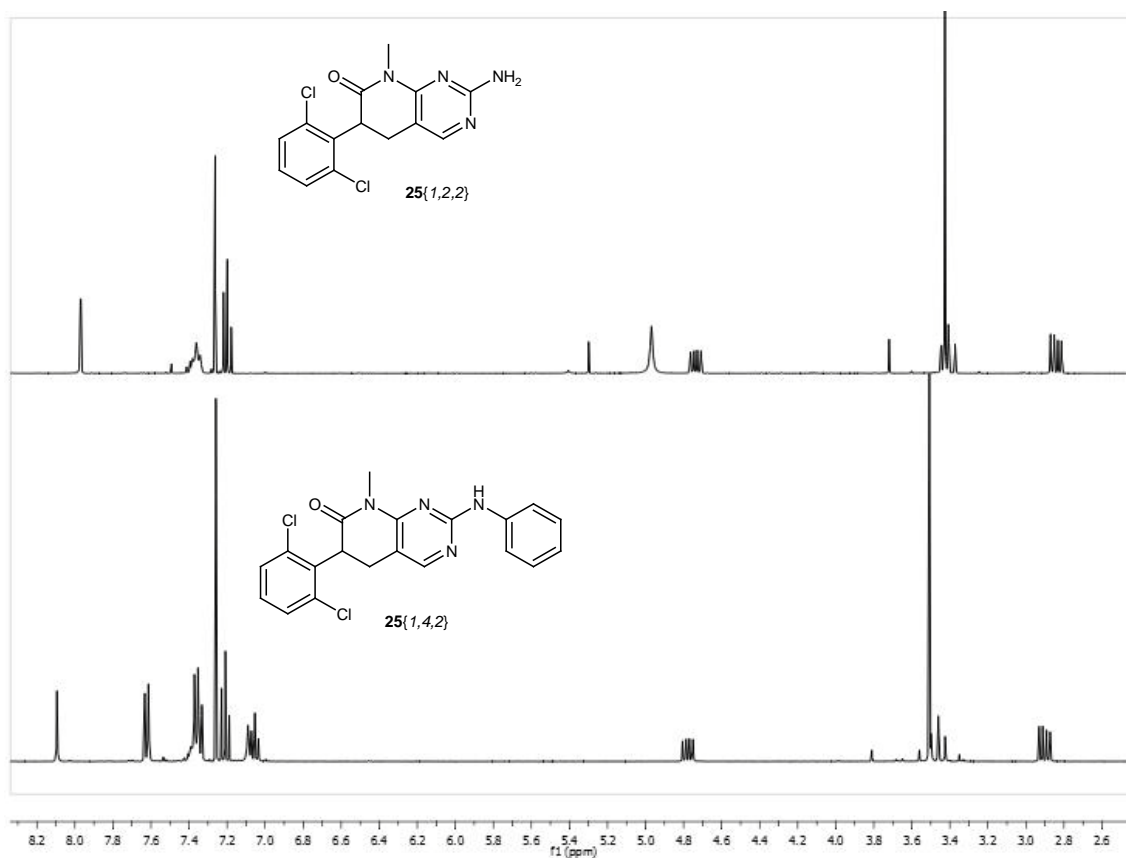


Figura 2.41. ^1H -RMN de los compuestos **25**{1,2,2} y **25**{1,4,2}.

Se demuestra así, que se puede derivatizar el nitrógeno lactámico con restos alquílicos o bencílicos fácilmente. Esto abre la puerta a la introducción de otro tipo de sustituyentes en futuros estudios.

Como conclusión de este capítulo, se demuestra la viabilidad de la ruta sintética para la obtención de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidínicos **25**{x,y} desarrollada en el capítulo 1. Esta ruta presenta ciertas limitaciones como los bajos rendimientos para ésteres α,β -insaturados diferentes de los 2-arylacrilatos *orto* sustituidos. Algunas de estas limitaciones

pueden ser evitadas como por ejemplo la necesidad del sustituyente en *orto* a través de la utilización de 2-arilacrilatos *o*-Br sustituidos.

2.4. Bibliografía

- (1) Yuki, H.; Hatada, K.; Ohshima, J.; Komatsu, T. *Polym. J.* **1971**, 2, 812-814.
- (2) Jiang, J.; Jia, X.; Pang, Y.; Huang, J. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1998**, A35, 781-792.
- (3) Liu, C.; Xu, X.; Huang, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 94, 355-360.
- (4) Molecular Operating Environment. Chemical Computing Group (<http://www.chemcomp.com>)
- (5) Kolotuchin, S. V.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7921-7928.
- (6) Klein, C.; Graf, E.; Hosseini, M. W.; De Cian, A.; Kyritsakas-Gruber, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 802-809.
- (7) Garriga, M. Nueva Síntesis de Pirido[2,3-*d*]pirimidinas. II. Ciclación de Dinitrilos con Halogenuros de Hidrógeno. IQS, Barcelona, **1987**.
- (8) Zhang, Y.; Liao, S.; Xu, J. CN1095702A, **1994**.
- (9) Kirchberg, S.; Vogler, T.; Studer, A. *Synlett* **2008**, 2841-2845.
- (10) Shigekazu, I.; Katsumi, M.; Shoji, K.; Toshihiro, N.; Yoshiyuki, K.; Nobumitsu, S.; Shinichiro, M. EP0270111A1, **1988**.
- (11) Gueremy, C.; Audiau, F.; Uzan, A.; Le Fur, G.; Leger, J. M.; Carpy, A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1459-1465.
- (12) Marsellés, A. *N*-Alquilació de sistemes pirido[2,3-*d*]pirimidínics: Síntesi d'anàlegs de nucleòtids. IQS, Barcelona, **1997**.

Capítulo 3: Adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo 17{5} a acrilatos de metilo sustituidos 16{x}.

3.1. Adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}).

Habiendo observado que es posible un tipo inusual de adición de Michael entre un éster α,β -insaturado y el 3,3-dimetoxipropionitrilo, se pensó en ampliar el alcance de la reacción usando 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}) en lugar del 3,3-dimetoxipropionitrilo. Se llegaría así a un nuevo tipo de sistemas pentanodioicos sustituidos con múltiples posibilidades sintéticas.

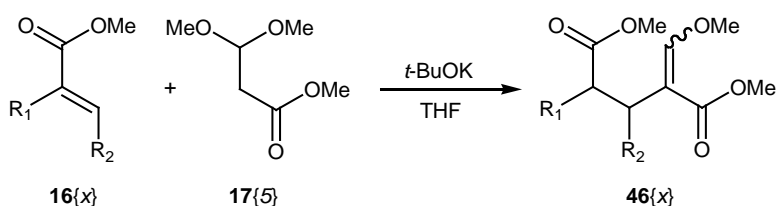


Figura 3.1. Obtención de pentanodioatos sustituidos 46{x}.

Para la obtención de este tipo de pentanodioatos 46{x} se utilizará la metodología desarrollada para la obtención de los 4-cianopentenoatos desarrollados en el **Capítulo 2**.

3.1.1. Adición de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}) sobre 2-arilacrilatos de metilo (16{Ar}).

En primer lugar se llevó a cabo la reacción utilizando como ésteres α,β -insaturados los 2-arilacrilatos de metilo (16{Ar}) que tan buen resultado habían dado en la reacción con 3,3-dimetoxipropionitrilo (17{3}).

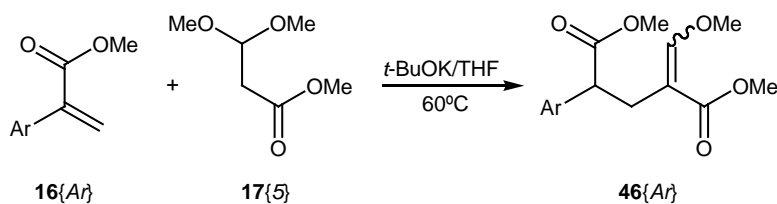
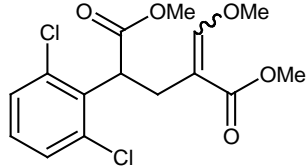
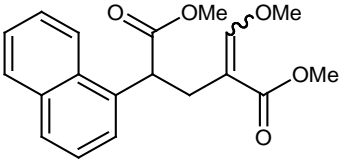
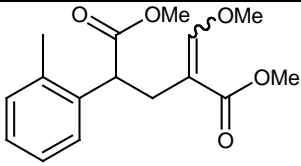
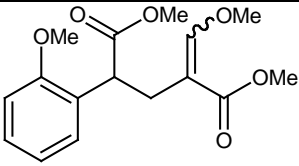


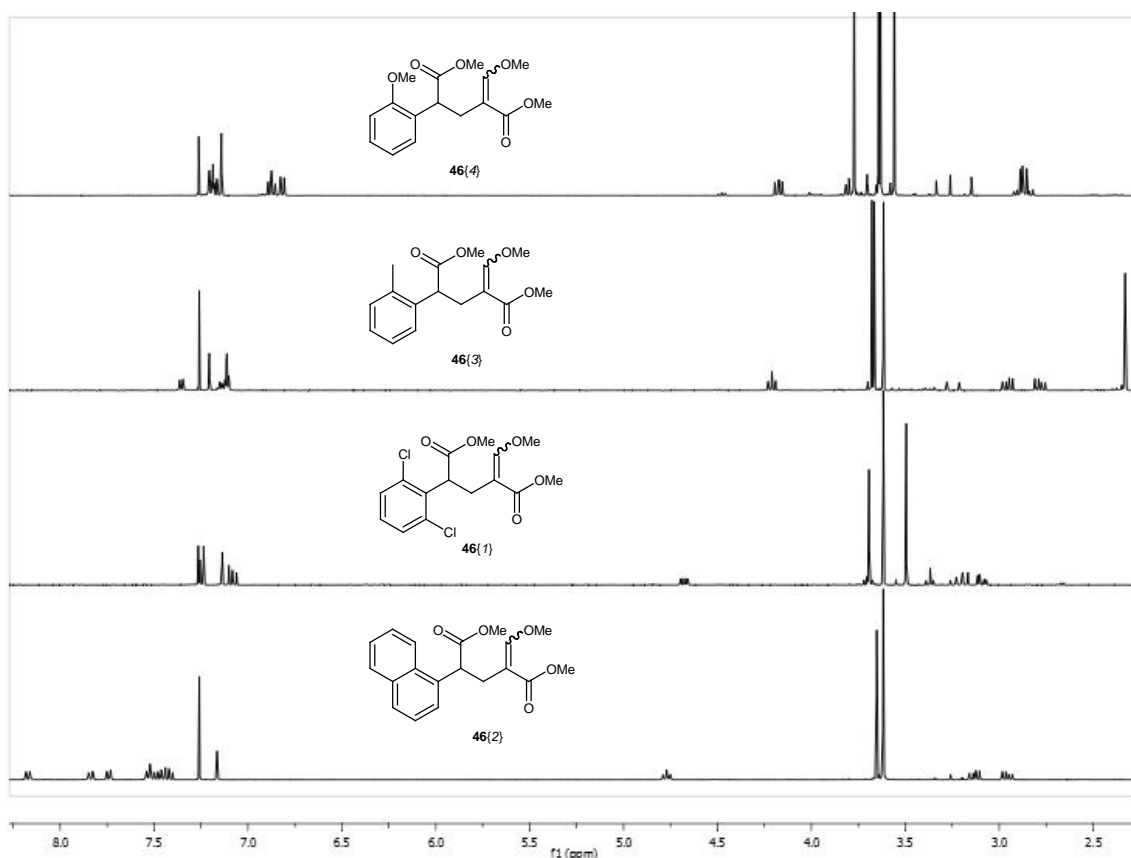
Figura 3.2. Obtención de pentanodioatos 4-aril sustituidos (46{Ar}).

La reacción se lleva a cabo por calefacción durante 5 min a 60 °C de 1.5 moles de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}) por mol de 2-arilacrilato de metilo (16{Ar}) usando como base una suspensión de 1.5 moles de t-BuOK en THF. Bajo estas condiciones de reacción se obtienen los pentanodioatos 46{Ar} presentados en la **Tabla 3.1** con sus respectivos rendimientos.

Tabla 3.1. Pentanodioatos 4-aril sustituidos (**46{Ar}**) obtenidos.

| | |
|--|---|
|  <p>46{1} 90%</p> |  <p>46{2} 80%</p> |
|  <p>46{3} 70%</p> |  <p>46{4} 34%</p> |

A continuación se muestran los espectros de ^1H -RMN de los pentanodioatos **46{Ar}** obtenidos.

**Figura 3.3.** ^1H -RMN de los pentanodioatos 4-aril sustituidos (**46{Ar}**) obtenidos.

Como se puede observar en la **Tabla 3.1** la reacción presenta muy buenos rendimientos para 2-arilacrilatos de metilo, excepto en el caso del 2-(2-metoxifenil)acrilato de metilo (**16{4}**) que ya presentaba rendimientos más bajos en la reacción con 3,3-dimetoxipropionitrilo. Vistos los

buenos rendimientos obtenidos se llevará a cabo la reacción con otros tipos de ésteres α,β -insaturados.

3.1.2. Adición de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}) sobre otros ésteres α,β -insaturados 16.

Para determinar el alcance de la reacción se llevará a cabo esta frente a otros ésteres α,β -insaturados representativos como son el metacrilato de metilo (16{12}), cinamato de metilo (16{11}) y crotonato de metilo (16{13}). Cabe recordar que en el caso de la adición de Michael con 3,3-dimetoxipropionitrilo solamente se daba la reacción en el caso del cinamato de metilo. Por $^1\text{H-RMN}$ se había observado la mezcla de diastereoisómeros del 4-ciano-5-metoxi-2-metilpent-4-enoato de metilo (43{12}) pero no había sido posible reproducir la reacción con el objetivo de aislar dicho compuesto.

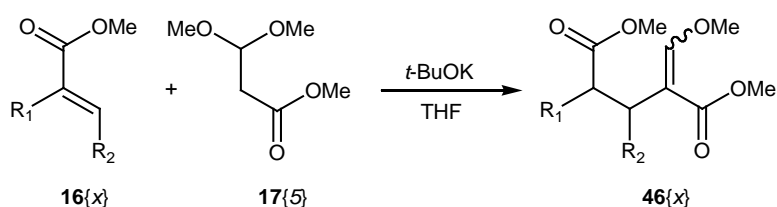


Figura 3.4. Obtención de pentanodioatos sustituidos 46{x}.

En primer lugar se estudia el caso del metacrilato de metilo (16{12}). Al realizar la reacción en las mismas condiciones que para los 2-arilacrilatos de metilo (16{Ar}) se observa la formación del producto deseado 46{12}, pero ésta no es cuantitativa. Tras diferentes pruebas variando el tiempo de reacción se concluye que las condiciones de reacción óptimas son 1 h de calefacción por MW a 60 °C, obteniéndose el 2-(metoximetilen)-4-metilpentanodioato de dimetilo (46{12}) con un 86% de rendimiento.

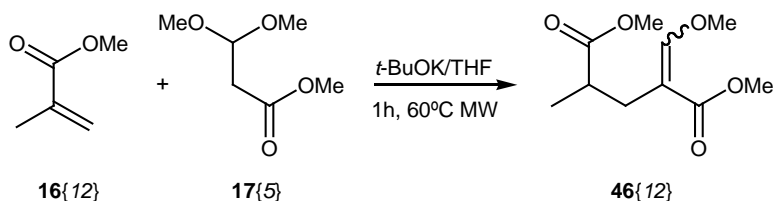


Figura 3.5. Obtención del 2-(metoximetilen)-4-metilpentanodioato de dimetilo (46{12}).

A continuación se lleva a cabo la reacción utilizando como éster α,β -insaturado cinamato de metilo (16{11}). Tras diferentes pruebas se observa que las mejores condiciones son las utilizadas para el metacrilato de metilo. En este caso hay que resaltar la baja reproducibilidad

de la reacción, obteniéndose el 2-(metoximetilen)-3-fenilpentanodioato de dimetilo (**46{11}**) con un 30% de rendimiento en el mejor de los casos. Como en otros casos en los que se ha utilizado el cinamato de metilo en presencia del *t*-BuOK se observa la formación de una gran cantidad de cinamato potásico con la consecuente pérdida de rendimiento.

A continuación se muestran los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los pentanodioatos **46{12}** y **46{11}** obtenidos.

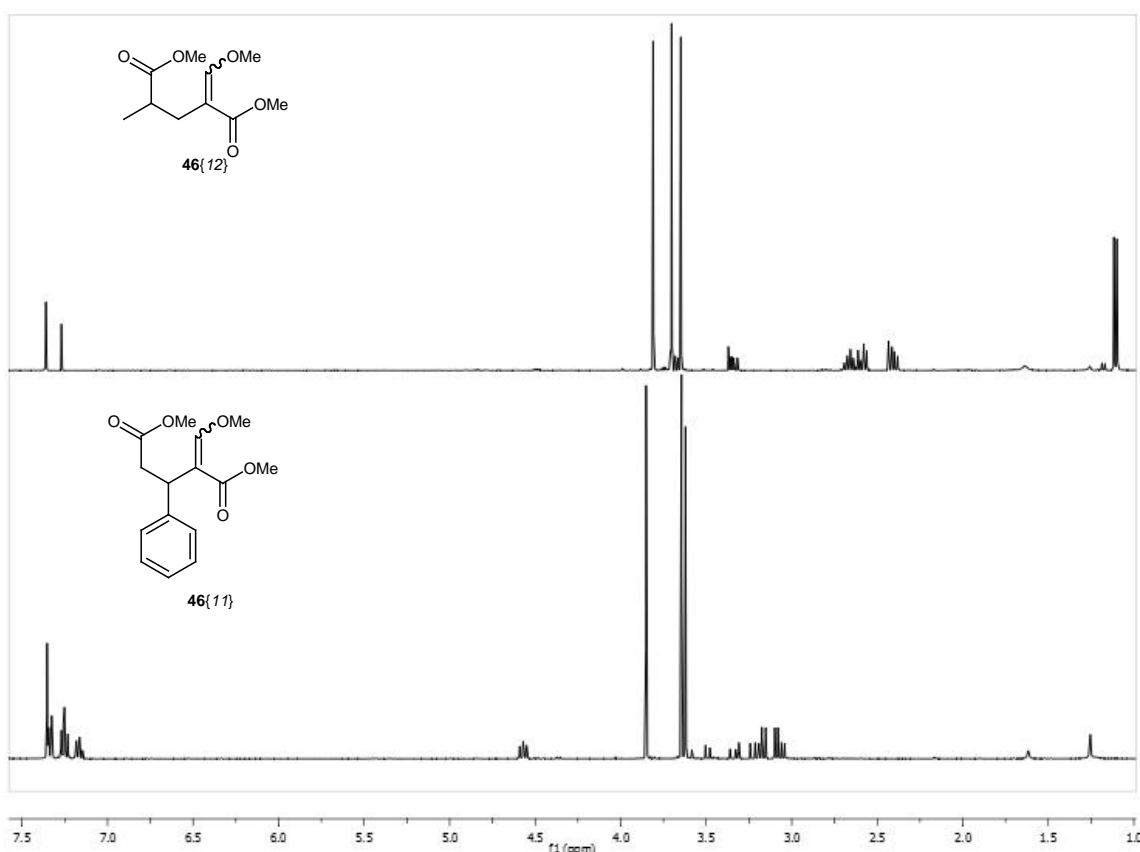


Figura 3.6. $^1\text{H-RMN}$ de los pentanodioatos **46{12}** y **46{11}** obtenidos.

Una vez obtenidos los pentanodioatos **46{12}** y **46{11}** se procedió a la obtención del 2-(metoximetilen)-3-metilpentanodioato de dimetilo (**46{13}**) a partir del crotonato de metilo (**16{13}**).

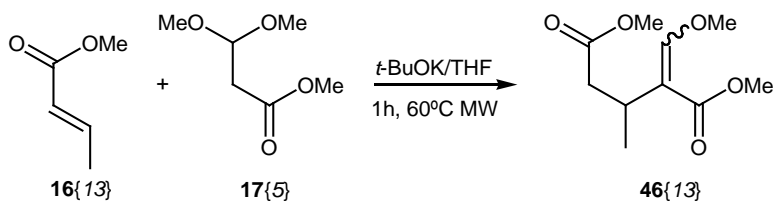


Figura 3.7. Propuesta de síntesis para el 2-(metoximetilen)-3-metilpentanodioato de dimetilo (**46{13}**).

Al realizar la reacción en las mismas condiciones que en los casos anteriores se obtenía la

conversión completa del crotonato de metilo dando lo que por $^1\text{H-RMN}$ parecía la mezcla de diastereoisómeros del producto deseado **46**{13}. A continuación se muestra dicho espectro de $^1\text{H-RMN}$.

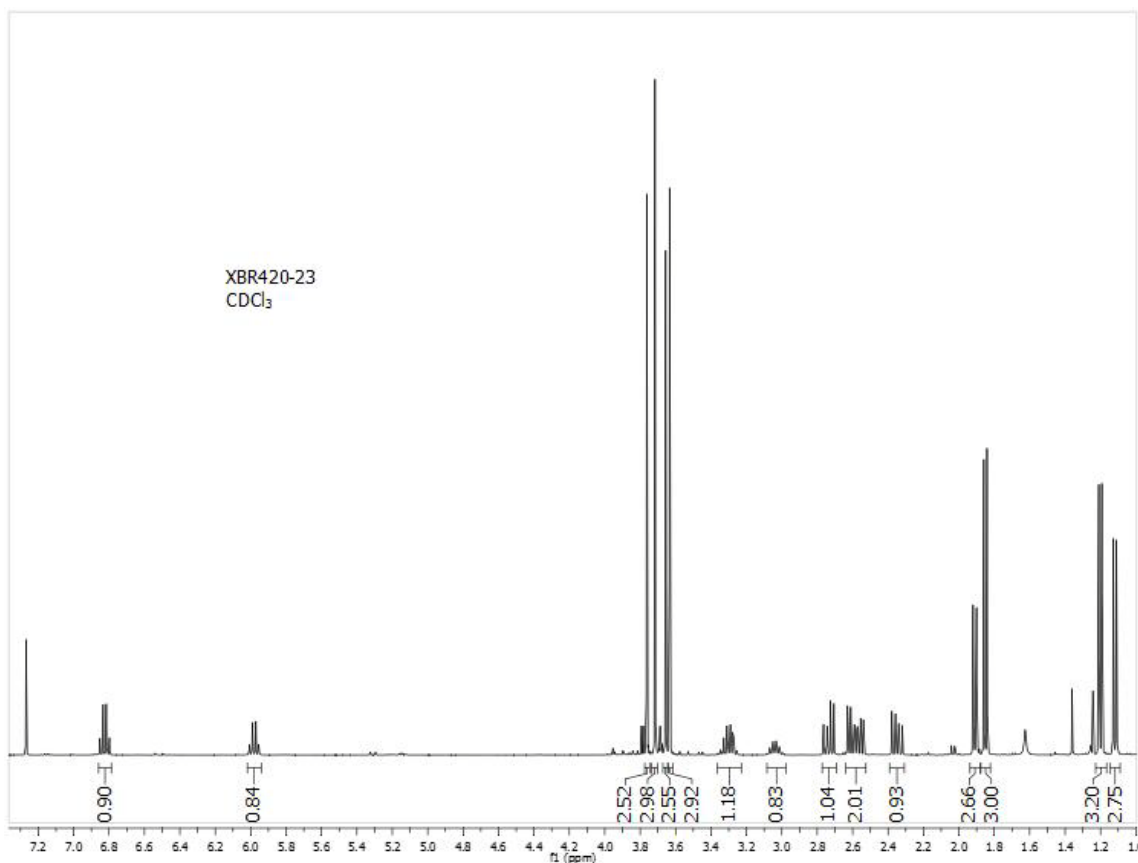


Figura 3.8. $^1\text{H-RMN}$ de la mezcla de diastereoisómeros proveniente de la reacción entre crotonato de metilo (**16**{13}) y 3,3-dimetoxipropionato de metilo (**17**{5}).

Al analizar el espectro de $^1\text{H-RMN}$ en profundidad se observan dos incongruencias. En primer lugar debería aparecer otro par de singletes de integral 3 alrededor de 3.5 ppm ya que la molécula deseada **46**{13} presenta 3 metilos unidos a oxígeno. En vez del par de singletes esperado se observan dos pares de dobletes de integral 3 entre 1.8 y 2.0 ppm que son más referibles a metilos unidos a doble enlace similares al CH_3 del crotonato de metilo. Además los cuadrupletes de integral 1 a 6.0 y 6.8 ppm deberían ser singletes si se tratase del compuesto **46**{13}.

Por espectroscopía de $^{13}\text{C-RMN}$ gCOSY y HSQCAD se confirma que el par de diastereoisómeros obtenido corresponde al 2-etiliden-3-metilpentanoato de dimetilo **47** y por lo tanto la reacción que está teniendo lugar es la dimerización del crotonato de metilo (**16**{13}).

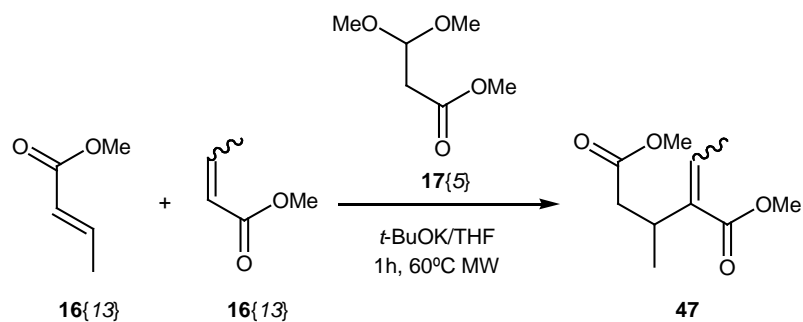


Figura 3.9. Dimerización del crotonato de metilo (16{13}).

Una búsqueda bibliográfica confirma la tendencia que tiene el crotonato de metilo y otros ésteres α,β -insaturados como el acrilato de metilo a dimerizar en determinadas condiciones, como puede ser en presencia de una base.¹ En este caso cabe resaltar la importancia del 3,3-dimetoxipropionato de metilo (17{5}) en la dimerización, ya que se repitió la reacción en las mismas condiciones pero en ausencia de 3,3-dimetoxipropionato de metilo y la conversión fue mucho menor debido a la formación de múltiples productos.

Una vez llevada a cabo la síntesis con los diferentes tipos de ésteres α,β -insaturados se concluye que la adición de Michael con 3,3-dimetoxipropionato de metilo es algo más generalizable que en el caso del 3,3-dimetoxipropionitrilo ya que puede llevarse a cabo sin dificultad con acrilatos 2-alkil sustituidos. Ambas proceden con elevados rendimientos en el caso de los 2-arilacrilatos *orto* sustituidos y presentan serias dificultades con acrilatos sustituidos en C3.

3.2. Obtención de 3-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidin-5-il)propanoatos de metilo (48{x,y}).

Una vez obtenidos los pentanodioatos **46{x}** se pensó en la posibilidad de hacerlos reaccionar frente a una guanidina **21{x}** para rendir el correspondiente 3-(pirimidin-5-il)propanoato de metilo (**48{x,y}**).

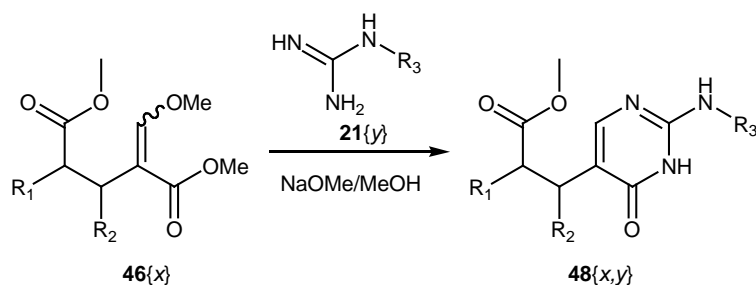


Figura 3.10. Obtención de los 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo (**48{x,y}**).

Estas pirimidonas **48{x,y}** podrían considerarse como un análogo de cadena abierta de los sistemas 4-oxopirido[2,3-*d*]pirimidínicos **23{x,y}**.

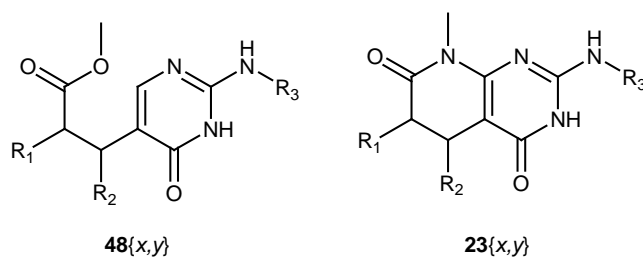


Figura 3.11. Estructuras piridónicas **48{x,y}** y piridopirimidínicas **23{x,y}**.

Una búsqueda bibliográfica reveló que los ácidos 3-(pirimidin-5-il)propanoicos (**49**) y compuestos referibles son interesantes ya que presentan actividad biológica en diversos campos.

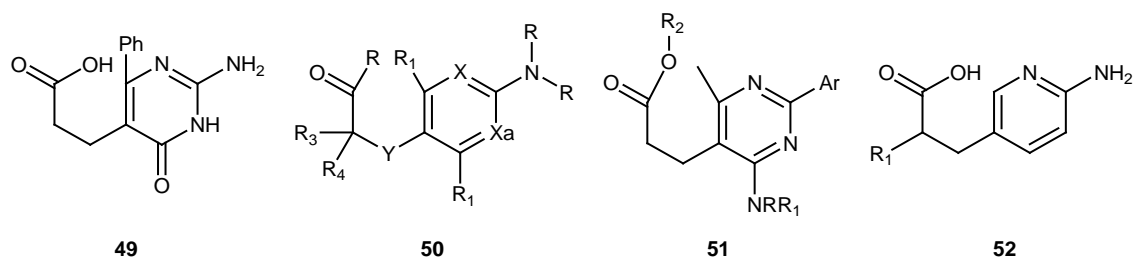


Figura 3.12. Ácidos 3-(pirimidin-5-il)propanoicos (**49**) y compuestos derivados biológicamente activos.

Así las estructuras del tipo **50** son agentes antidiabéticos debido a su excelente actividad como agonista de GPR40 (Orphan G Protein-coupled Receptor).² Por otra parte los ácidos carboxílicos **49** han sido considerados como análogos del ácido tetrahidrofólico³ mientras que los sistemas **51** han mostrado propiedades antiulcerosas, broncolíticas, hipotensivas, diuréticas y vasodilatadoras.⁴ Otras estructuras similares como las piridinas **52** son inhibidores del TAFIa (activated Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor).⁵

La actividad biológica de este tipo de estructuras demuestra el interés que tienen los sistemas 3-(pirimidin-5-il)propanoicos (**49**). Se procede a las síntesis de diferentes ésteres de estructura 3-(pirimidin-5-il)propanoica (**48**{x,y}) a partir de los correspondientes pentanodioatos **46**{x}. En este caso se prevé que la ciclación con guanidina sea más sencilla que para las 4-hidrogenopiridopirimidinas **25**{x,y} sintetizadas previamente ya que solamente se espera la formación de un anillo de pirimidona en lugar del sistema bicíclico piridopirimidínico. Por este motivo se utilizan condiciones más suaves que para la formación de piridopirimidinas **25**{x,y} descrita en los **Capítulos 1 y 2**. Se prevé también una mayor solubilidad de las pirimidonas a obtener **48**{x,y} con respecto a los sistemas **25**{x,y}, por lo que se comenzará utilizando como base NaOMe/MeOH en lugar de piridina. Si el producto final precipita al añadir agua sobre la piridina, ésta es una buena elección como base-disolvente, pero cuando los compuestos resultantes son solubles su aislamiento es más complicado que usando otros disolventes.

Como pentanodioatos se utilizarán el 2-(2,6-dicloropenil)-4-(metoximetil)pentanodioato de dimetilo (**46**{1}), el 2-(metoximetil)-4-metilpentanodioato de dimetilo **46**{12} y el 2-(metoximetil)-3-fenilpentanodioato de dimetilo **46**{11} y como guanidina se utilizará carbonato de guanidina (**21**{2}).

Tras diversas pruebas se determina que las condiciones óptimas de reacción son la calefacción de 3 moles de carbonato de guanidina (**21**{2}) (previamente activada por calefacción en NaOMe/MeOH) por mol de pentanodioato **46**{x} en NaOMe/MeOH durante 16 h a 120 °C. La purificación de la pirimidona obtenida **48**{x,2} se hace por cromatografía de columna (diclorometano-MeOH).

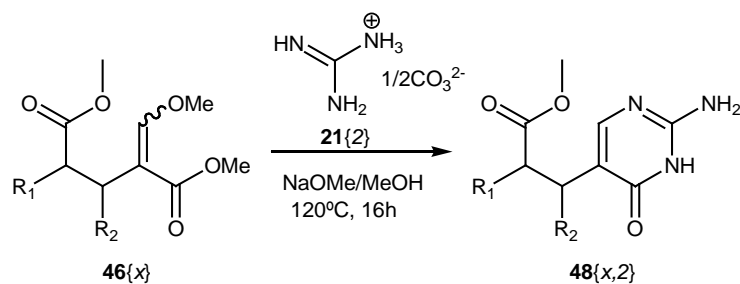


Figura 3.13. Obtención de los 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo ($48\{x,2\}$).

A continuación se muestran los 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo ($48\{x,2\}$) obtenidos con su rendimiento y su espectro de $^1\text{H-RMN}$.

Tabla 3.2. 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo $48\{x,2\}$ obtenidos.

| | | |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <p>$48\{1,2\}$</p> | <p>$48\{12,2\}$</p> | <p>$48\{11,2\}$</p> |
| 91% | 85% | 60% |

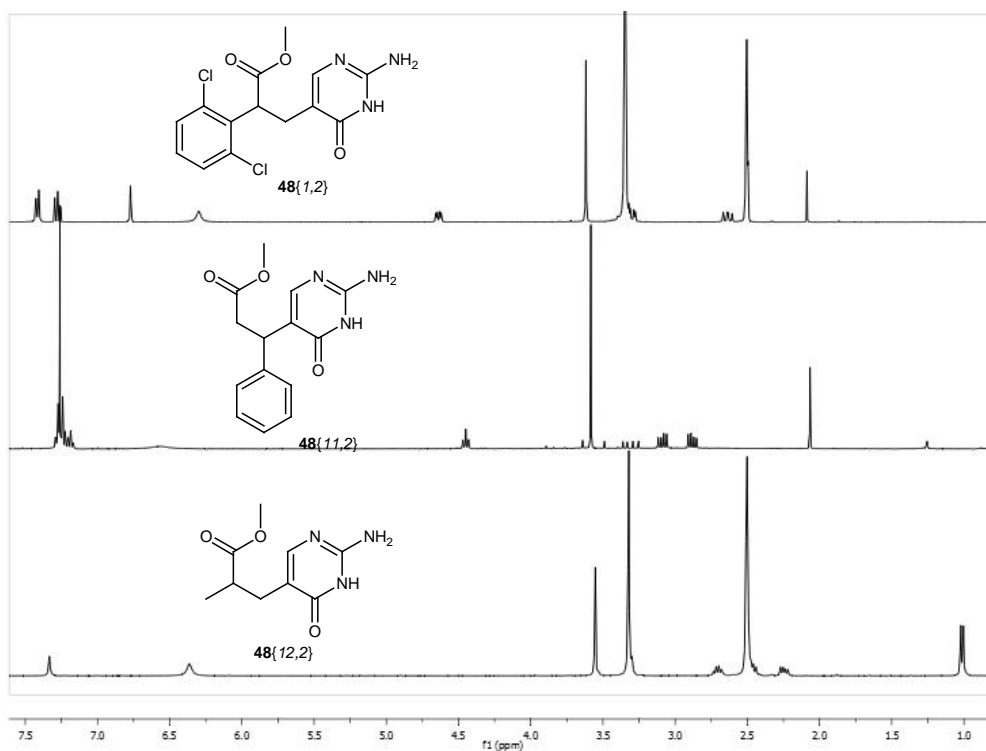


Figura 3.14. $^1\text{H-RMN}$ de los 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo $48\{1,2\}$, $48\{11,2\}$ y $48\{12,2\}$.

Como se preveía estos compuestos son más solubles que las piridopirimidinas sintetizadas anteriormente. Su solubilidad depende de los sustituyentes en C2 y C3 siendo el compuesto con un fenilo en C3 (**48**{11,2}) soluble en CHCl_3 mientras que los compuestos **48**{1,2} y **48**{12,2} son insolubles en CHCl_3 pero solubles en MeOH.

Finalmente se intentó llevar a cabo la obtención de las pirimidonas a partir de los acrilatos correspondientes sin aislar los pentanodioatos intermedios. En este caso, a diferencia de las 4-hidrogenopiridopirimidinas **25**{x,y}, es mejor aislar los compuestos intermedios para eliminar el exceso de 3,3-dimetoxipropionato de metilo (**17**{5}). Se ha observado que **17**{5} reacciona con la guanidina (**21**{2}) para dar la pirimidona **53**, que debido a su parecido con los compuestos finales a obtener, dificulta su aislamiento por cromatografía de columna.

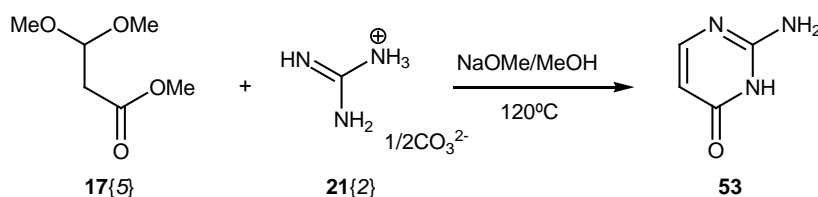


Figura 3.15. Reacción entre el 3,3-dimetoxipropionato de metilo (**17**{5}) y guanidina (**21**{2}).

Como conclusión decir que se ha desarrollado otro tipo inusual de adición de Michael usando 3,3-dimetoxipropionato de metilo como metileno activo que rinde pentanodioatos **46**{x} a través de un procedimiento de síntesis muy sencillo. Estos compuestos **46**{x} son interesantes desde el punto de vista sintético como intermedios para la obtención de sistemas heterocíclicos potencialmente activos como por ejemplo los 3-(pirimidin-5-il)propanoatos de metilo **48**{x,y}.

3.3. Bibliografía

- (1) Su, W.; McLeod, D.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9499-9501.
- (2) Yasuma, T.; Negoro, N.; Sasaki, S. WO2005087710A1, **2005**.
- (3) Baker, B. R.; Almaula, P. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 263-270.
- (4) Fauran, C.; Bourgerly, G.; Raynaud, G.; Dorme, N. FR2262965, **1975**.
- (5) Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lindsley, S. R.; Young, M.; Mao, S.; Carroll, S.; Bailey, C.; Bosserman, M.; Colussi, D.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2141-2145.

Capítulo 4: Publicaciones derivadas del presente trabajo.

4.1. Patente.

El desarrollo de la ruta sintética para la obtención de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidínicos **25**{x,y,z} potencialmente interesantes basada en un tipo nuevo e inusual de adición de Michael hizo que se creyese conveniente la redacción de una patente referente tanto a la ruta sintética como a las piridopirimidinas **25**{x,y,z} obtenidas.

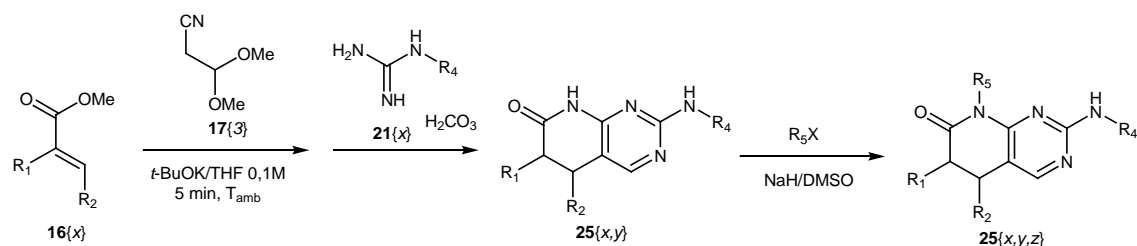


Figura 4.1. Ruta sintética para la obtención de pirido[2,3-d]pirimidinas **25**{x,y,z} desarrollada en los **Capítulos 1 y 2.**

Al realizar una revisión bibliográfica en profundidad sobre el estado de la técnica se encontró, para nuestra sorpresa, una patente de la empresa Hoffmann-La Roche Inc. del año 2006 (US 7098332 B2)¹ que reivindicaba estructuras 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidínicas como inhibidores selectivos de tirosina quinasas KDR y FGFR. Los compuestos reivindicados por Roche son muy similares a las piridopirimidinas sintetizadas en este trabajo como se puede observar en la fórmula de Markush de la patente que se muestra en la **Figura 4.2.**

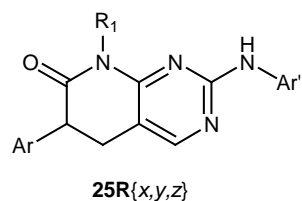


Figura 4.2. Fórmula de Markush de la patente US7098332B2.¹

Dicha fórmula de Markush reivindica estructuras piridopirimidínicas con sustituyentes arilamino en C2, arilo en C6 y sustituyentes preferentemente alquílicos o arílicos en N8. No se reivindican compuestos con sustituyentes diferentes de aminoaril en C2 que son fácilmente obtenibles a través de la ruta sintética desarrollada en este trabajo. Tampoco se reivindican sustituyentes en C5 ni sustituyentes diferentes de arilo en C6. Se reivindica el hidrógeno como sustituyente en N8 pero como se mostrará más adelante en la patente no se sintetiza ningún ejemplo con hidrógeno en esa posición, y los dos ejemplos con sustituyentes diferentes de Ph en N8 presentan rendimientos inferiores al 2%. Esto parece indicar que la obtención de compuestos

con hidrógeno en C8 no es viable.

A continuación se muestra el proceso de obtención de sistemas pirido[2,3-d]pirimidínicos desarrollado por Roche tal y como aparece en la patente.

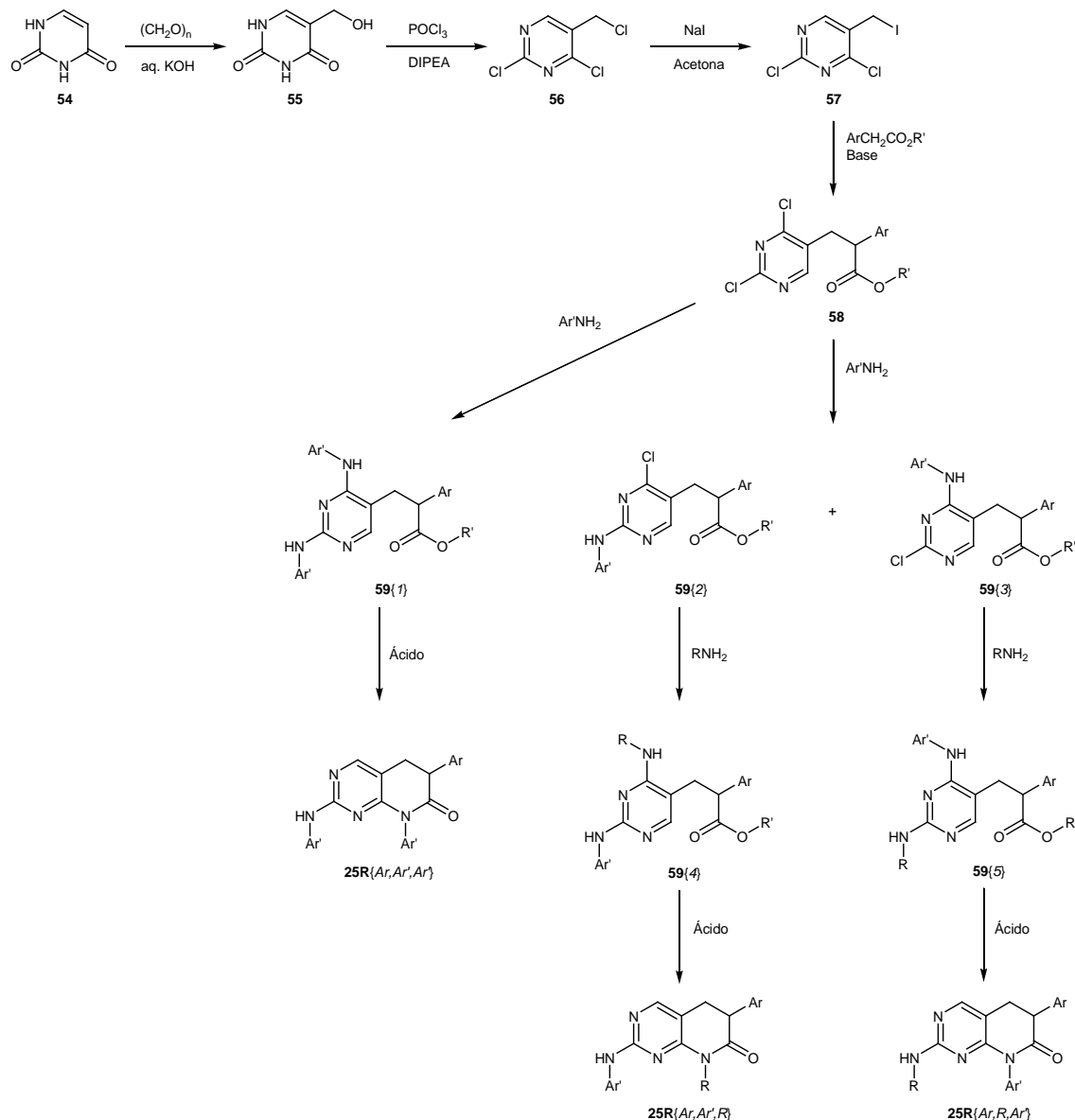


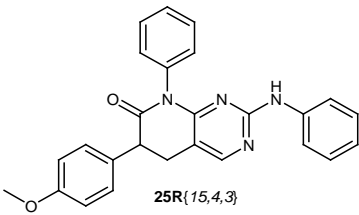
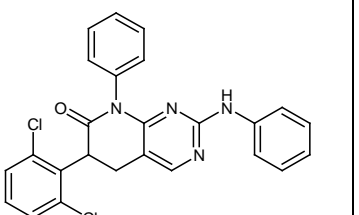
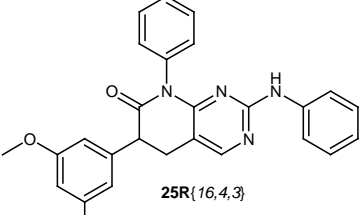
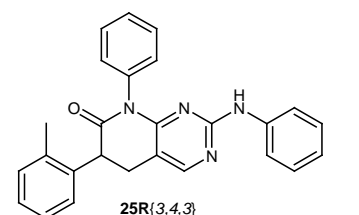
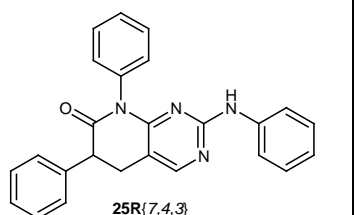
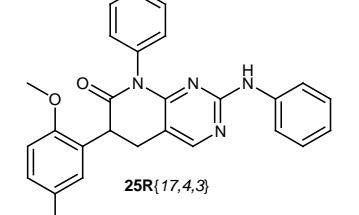
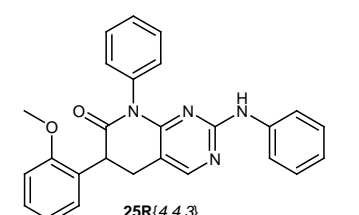
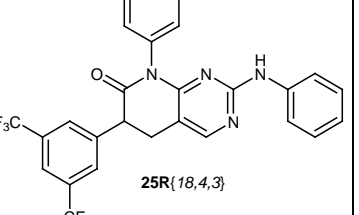
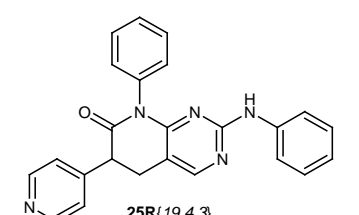
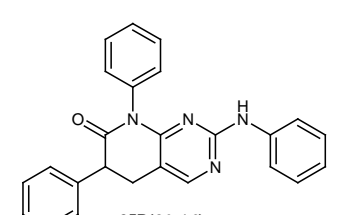
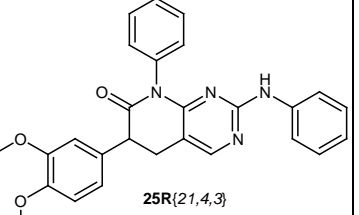
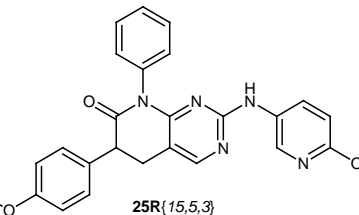
Figura 4.2. Ruta sintética para la obtención de pirido[2,3-d]pirimidinas **25R**{x,y,z} diseñada por Roche.¹

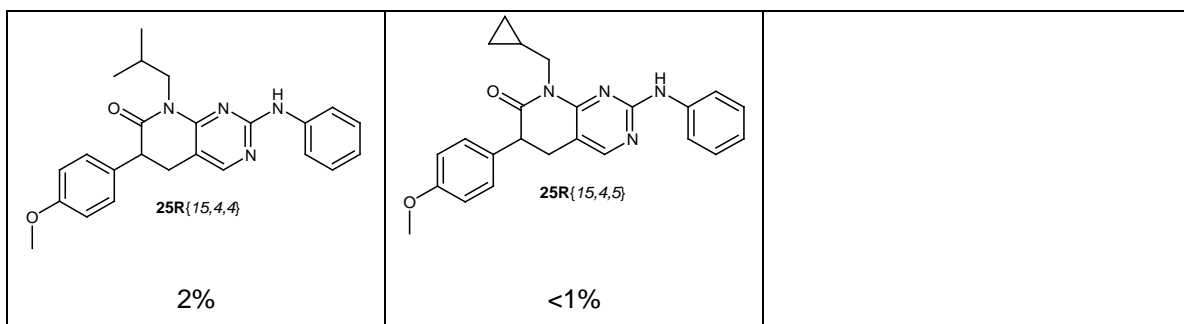
Como se observa en la **Figura 4.2** para la obtención de los sistemas piridopirimidínicos **25R**{x,y,z} se parte del uracilo **54** y en 3 pasos de síntesis se llega al compuesto **57**, que es común en la síntesis de todos los sistemas piridopirimidínicos. Se hace reaccionar **57** con diversos fenilacetatos para obtener los términos de sustitución **58**. Estos se hacen reaccionar con diferentes anilinas para obtener pirimidinas con uno (**59(2)**, **59(3)**) o dos (**59(1)**) sustituyentes amino. Los compuestos con dos sustituyentes amino **59(1)** se hacen ciclar en

medio ácido obteniéndose las piridopirimidinas **25R**{Ar,Ar',Ar'}. Los compuestos con un solo sustituyente amino **59**{2} o **59**{3} se vuelven a tratar con una amina sustituida y las pirimidinas obtenidas (**59**{4}, **59**{5}) se ciclan en medio ácido. Por lo tanto el número de etapas sintéticas oscila entre 6 y 7 en función de los sustituyentes de la piridopirimidina **25R**{x,y,z}.

En la **Tabla 2.6** se muestran los ejemplos de piridopirimidinas sintetizadas en la patente así como el rendimiento global calculado a partir de los rendimientos de cada etapa de síntesis.

Tabla 4.1. pirido[2,3-d]pirimidinas **25R**{x,y,z} sintetizadas por Roche.¹

| | | |
|--|--|---|
|  <p>25R{15,4,3}</p> <p>28%</p> |  <p>25R{1,4,3}</p> <p>14%</p> |  <p>25R{16,4,3}</p> <p>37%</p> |
|  <p>25R{3,4,3}</p> <p><41%</p> |  <p>25R{7,4,3}</p> <p>24%</p> |  <p>25R{17,4,3}</p> <p>28%</p> |
|  <p>25R{4,4,3}</p> <p>28%</p> |  <p>25R{18,4,3}</p> <p><27%</p> |  <p>25R{19,4,3}</p> <p>37%</p> |
|  <p>25R{20,4,3}</p> <p>4%</p> |  <p>25R{21,4,3}</p> <p>21%</p> |  <p>25R{15,5,3}</p> <p>6%</p> |



Los rendimientos indicados como <n% significan que en la patente el rendimiento de uno de los pasos de síntesis no aparece y no es posible calcularlo, por lo tanto el rendimiento global ha de ser inferior al rendimiento conjunto de los demás pasos de síntesis.

Como se puede observar en la **Tabla 4.1** esta ruta sintética tiene rendimientos globales aceptables (entre el 37% y el 4%) cuándo el sistema 4-hidrógenopirido[2,3-*d*]pirimidínico presenta los sustituyentes R_1 y Ar' iguales (en todos los ejemplos excepto en tres son Ph). Es decir, la ruta sintética es viable si la pirimidina **58** se hace reaccionar con exceso de anilina. Cuando la piridopirimidina resultante presenta sustituyentes R_1 y Ar' diferentes (**25R{15,5,3}**, **25R{15,4,4}** y **25R{15,4,5}**) los rendimientos globales son muy bajos (6%, 2% y >1%). Estos bajos rendimientos son en parte debidos a la etapa de monosustitución de la pirimidina **58** por una anilina, obteniéndose la mezcla de los compuestos **59{2}** y **59{3}** que son los puntos de partida para los sistemas **25R{Ar,Ar',R}** y **25R{Ar,R,Ar'}**.

Por lo tanto, si comparamos la ruta sintética propuesta por Roche y la desarrollada en este trabajo vemos como ésta última presenta las siguientes ventajas:

- Menor número de etapas sintéticas (entre 1 y 3 pasos frente a los 6 o 7 de la ruta de Roche). Hay que destacar además la simplicidad de los pasos de síntesis, siendo únicamente necesaria una separación cromatográfica en el caso de querer derivatizar la posición N8.
- Mayor versatilidad a la hora de introducir sustituyentes en C2 y N8. Los tres sistemas sintetizados por Roche con sustituyentes diferentes de Ph en N8 y aminofenil en C2 presentan rendimientos globales inferiores al 6%. Además en la patente solamente se reivindican sistemas con sustituyente arilamino en C2 y no hay ningún ejemplo de sistemas con hidrógeno como sustituyente en N8. Sistemas con hidrógeno en N8 y sustituyentes diferentes de arilamino en C2 se obtienen con facilidad a través de la ruta sintética desarrollada en el presente trabajo.
- Posibilidad de obtener pirido[2,3-*d*]pirimidinas con sustituyentes en C5. El rendimiento global del 14% obtenido para la 2-amino-5-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona **25{11,2}** es comparable al de muchos de los sistemas sintetizados por Roche.

Como principal desventaja, nuestra ruta sintética presenta limitaciones cuando el sustituyente

arílico en C6 no es un anillo *orto* sustituido. Estas limitaciones se pueden remediar parcialmente utilizando como productos de partida sistemas 2-(2-bromofenil)acrílicos en los que el sustituyente Br puede ser sustituido por hidrógeno sin dificultad.

Finalmente comentar que el compuesto más activo de los obtenidos por Roche es el compuesto **25R**{1,4,3}, que presenta IC₅₀ < 10 μM para la inhibición de las quinasas KDR, FGFR, EGFR y PDGFR. Se espera que este compuesto sea útil para el tratamiento de tumores sólidos en procesos de cáncer de pecho, pulmón, próstata y especialmente de colon.²

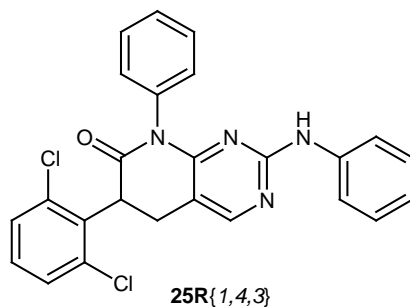


Figura 4.4. pirido[2,3-d]pirimidina **25R**{1,4,3} más activa sintetizada por Roche.²

Cabe resaltar que el compuesto **25R**{1,4,3} es el más parecido a parte de los compuestos sintetizados en el presente trabajo, por lo que es probable que estos compuestos presenten actividad inhibidora de tirosina quinasas.

La gran similitud entre los compuestos obtenidos por Roche y los obtenidos en este trabajo hace que se descarte la redacción de la patente de producto de las piridopirimidinas obtenidas pero por otro lado hace más valiosa la nueva ruta sintética desarrollada y confirma el interés de este tipo de compuestos como inhibidores de tirosina quinasas. Por este motivo se redacta una patente de procedimiento para la obtención de sistemas 4-hidrógenopirido[2,3-d]pirimidínicos **25** y se patentan también como productos los 4-cianopentenoatos **43**{x} y 4-cianopentanoatos **37**{x} dado su papel como compuestos intermedios claves en la obtención de las piridopirimidinas **25**{x,y,z}.³

4.2. Artículo *Journal of Organic Chemistry*.

El trabajo desarrollado en los **Capítulos 1 y 2** también ha dado como resultado la publicación de un artículo en el *Journal of Organic Chemistry*.⁴

4.3. Artículo *Molecular Diversity* (pendiente de aceptación).

El trabajo referente a la síntesis de sistemas pirimidínicos expuesto en el **Capítulo 3** ha dado como resultado un artículo que ha sido enviado a la revista *Molecular Diversity* y está pendiente de aceptación.⁵

4.4. Bibliografía

- (1) Jin-Jun, L.; Kin-Chun, L. US7098332B2, **2006**.
- (2) *Drug Data Report* **2004**, 26.
- (3) Berzosa, X.; Borrell, J. I. , **2009**.
- (4) Berzosa, X.; Bellatriu, X.; Teixidó, J.; Borrell, J. I. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 487-490.
- (5) Berzosa, X.; Teixidó, J.; Borrell, J. I. **2010**.

Parte Experimental.

Index

| | |
|--|-----|
| 5.1. General | 125 |
| 5.2. Materials | 125 |
| 5.3. Synthesis of starting materials..... | 126 |
| 5.3.1. General procedure for alkyl 2-arylacetates (28{x}):..... | 126 |
| 5.3.2. General procedure for alkyl 2-arylacrylates (16{Ar}): ¹ | 127 |
| 5.3.3.2-formyl-3-phenylacrylonitrile (40). | 130 |
| 5.4. Synthesis of intermediates for the preparation of pyridopyrimidines..... | 131 |
| 5.4.1. General procedure for methyl 2-aryl-4-cyano-5-methoxypent-4-enoates (43{x}):..... | 131 |
| 5.4.2. Methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-cyano-5,5-dimethoxypentanoate (37{1}): | 133 |
| 5.5. Synthesis of intermediates for 4-unsubstitutedpyridopyrimidine 25{1,1}..... | 134 |
| 5.5.1. 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline (32). | 134 |
| 5.5.2. 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline dihydrochloride (32HCl). | 135 |
| 5.5.3. 1-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenyl)guanidine dihydrochloride (21{1}). | 136 |
| 5.5.4. Synthesis of 4-aryl-2-cyanosuccinates (20{x}). | 137 |
| 5.5.5. Synthesis of 2-cyano-4-(2,6-dichlorophenyl)-5-methoxy-5-oxopentanoic acid (34).... | 139 |
| 5.6. Synthesis of pyridopyrimidines. | 140 |
| 5.6.1. General procedure for 2-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{x,2}): | 140 |
| 5.6.2. 2-amino-6-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (25{7,2}): | 143 |
| 5.6.3. General procedure for 2-(phenylamino)-6-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{x,4}): | 144 |
| 5.6.4. General procedure for 2-(ethylamino)-6-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{x,3}): | 146 |
| 5.6.5. General procedure for 2-amino-8-benzyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{1,y,1}): | 148 |
| 5.6.6. General procedure for 2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{1,y,2}): | 150 |
| 5.6.7. General procedure for methyl 2-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7(3H,8H)- | |

| | |
|---|-----|
| diones (23{x,y}): | 152 |
| 5.6.8. 6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenylamino)-5,6-dihydropyrido [2,3- <i>d</i>]pyrimidine-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-dione (23{1,1})..... | 154 |
| 5.6.9. 2,4-diamino-6-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one (22{12,2})..... | 155 |
| 5.7. Synthesis of intermediates for the preparation of pyrimidines 48{x,y}. | 156 |
| 5.7.1. General procedure for dimethyl 2-(methoxymethylene)pentanedioates (46{x}):..... | 156 |
| 5.8. Synthesis of pyrimidines 48{x,y}. | 159 |
| 5.8.1. General procedure for methyl 3-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxopyrimidin-5-yl)propanoates (48{x,2}):..... | 159 |
| 5.9. Bibliography. | 161 |

5.1. General

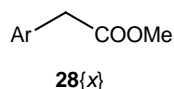
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian 400-MR (^1H at 400 MHz and ^{13}C at 100.6 MHz) spectrometer. All NMR data were obtained in CDCl_3 and DMSO-d_6 . Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) and are referenced to the residual proton signal of the solvent. Coupling constants are reported in Hertz (Hz). Spectral splitting patterns are designated as s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: complex multiplet (chemically non-equivalent H's), brs: broad signal. All melting points were determined with a Büchi 530 capillary apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were recorded in a Nicolet Magna 560 FTIR spectrophotometer. All MS were registered at the Unidade de Espectrometria de Masas (Universidade de Santiago de Compostela) using a Micromass Autospec spectrometer. Flash chromatography was performed using silica gel 60 A C.C 35-70 μm (SDS ref. 2000027). Automatic flash chromatography was done in an Isco Combiflash medium pressure liquid chromatograph with Redisep silica gel columns (35-70 μm). Elemental microanalyses were obtained in a Carlo-Erba CHNS-O/EA 1108 elemental analyzer. 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 10-mL 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.

5.2. Materials

Solvents and reagents were reagent-grade and were used without further purification (Aldrich). 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17**{3}), methyl 3,3-dimethoxypropionate (**17**{4}), guanidines (**21**{2-4}), 2-arylacetic acids (**44**{4-6}) and 2-arylacetates (**28**{1-3,7-10}) were commercially available (Acros, Aldrich, Alfa-Aesar, Sigma).

5.3. Synthesis of starting materials

5.3.1. General procedure for alkyl 2-arylacetates (28{x}):



The corresponding 2-aryl acetic acid (**44{x}**) (20 mmol) was dissolved in a solution of HCl/MeOH 1,25M (35 mL, 40 mmol). 5.7 g of Na₂SO₄ (40 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature during 8 hours. The reaction crude was neutralized with NaOH/H₂O 1M and extracted with dichloromethane (3x100 mL). The organic layer was dried with MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the corresponding methyl arylacetate (**28{x}**).

Methyl 2-(2-methoxyphenyl)acetate (28{4}**):¹**

As above using 2-(2-methoxyphenyl)acetic acid (**44{4}**). 98% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3002, 2951, 2838, 1739, 1496, 1247 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.1, 157.4, 130.7, 128.4, 122.9, 120.4, 110.4, 55.3, 51.7, 35.6.

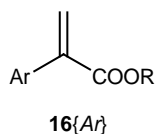
Methyl 2-(2-bromophenyl)acetate (28{5}**):²**

As above using 2-(2-bromophenyl)acetic acid (**44{5}**). 97% yield, yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 134.2, 132.8, 131.4, 128.9, 127.6, 125.0, 52.2, 41.5.

Methyl 2-(2-nitrophenyl)acetate (28{6}**):³**

As above using 2-(2-nitrophenyl)acetic acid (**44{6}**). 96% yield, yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

5.3.2. General procedure for alkyl 2-arylacrylates (**16{Ar}**):¹



The corresponding alkyl arylacetate **28{x}** (65 mmol) is dissolved in DMF (50 mL) and paraformaldehyde **29** (4.11 g, 130 mmol), potassium carbonate (8.98 g, 65 mmol) and calcium oxide (3.65 g, 65 mmol) are added at once. The reaction temperature is kept at 40 °C during 16 h. The reaction mixture is quenched with water and extracted with dichloromethane. The solvent was dried (MgSO₄) and removed under reduced pressure to afford the corresponding alkyl 2-arylacrylate **16{Ar}**.

Methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**):⁴

As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acetate **28{1}**. 94% yield, white solid, m.p.: 47-48 °C. IR (KBr) ν_{\max} : 3083, 2999, 2953, 1726, 1558, 1430, 1210 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.4, 136.4, 135.1, 134.9, 131.9, 129.5, 127.8, 52.4. Anal. (%) calcd for C₁₀H₈Cl₂O₂: C, 51.98; H, 3.49. Found: C, 52.02; H, 3.45.

Methyl 2-(naphthalen-4-yl)acrylate (**16{2}**):⁵

As above using methyl 2-(naphthalen-4-yl)acetate **28{2}**. 84% yield, white solid, m.p.: 45-47 °C. IR (KBr) ν_{\max} : 3060, 3001, 2952, 1721, 1231, 782 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 1.2, 7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.5, 140.6, 135.2, 133.4, 131.7, 129.9, 128.6, 128.3, 126.9, 126.2, 125.8, 125.2, 52.3.

Ethyl 2-*o*-tolylacrylate (**16{3}**):⁶

As above using ethyl 2-*o*-tolylacetate (**28{3}**). 75% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3062, 2981, 2931, 1719, 1308, 1208, 1185, 1083, 730 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 – 7.11 (m, 4H), 6.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (s,

3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.6, 142.1, 137.3, 136.1, 129.8, 129.5, 128.2, 128.1, 125.6, 61.0, 19.8, 14.2$.

Methyl 2-(2-methoxyphenyl)acrylate (16{4}):⁷

As above using methyl 2-(2-methoxyphenyl)acetate (**28{4}**). 40% yield, yellow oil. IR (film) ν_{max} : 2999, 2950, 2838, 1726, 1491, 1435, 1274, 1244, 1205, 755 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.30$ (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.7, 7.4$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.9, 156.9, 139.8, 130.0, 129.8, 127.0, 126.4, 120.7, 110.8, 55.6, 52.1$.

Methyl 2-(2-bromophenyl)acrylate (16{5}):

As above using methyl 2-(2-bromophenyl)acetate (**28{5}**). 72% yield, colourless oil. IR (film) ν_{max} : 3056, 2996, 2950, 1727, 1434, 1208, 1102, 763 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.61 - 7.54$ (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.3, 7.6$ Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.3, 141.8, 138.6, 132.5, 130.9, 129.6, 129.1, 127.3, 123.3, 52.4$. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$: C, 49.82; H, 3.76. Found: C, 49.84; H, 3.88.

Methyl 2-(2-nitrophenyl)acrylate (16{6}):⁸

As above using methyl 2-(2-nitrophenyl)acetate (**28{6}**). 70% yield, yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.12$ (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 1.5, 7.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H). HRMS (EI^+) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ 207.0532. Found: 207.0531.

Methyl 2-phenylacrylate (16{7}):⁴

As above using methyl 2-phenylacetate (**28{7}**). 61% yield, colourless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44 - 7.29$ (m, 5H), 6.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

Ethyl 2-(3-chlorophenyl)acrylate (16{8}):⁹

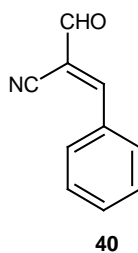
As above using ethyl 2-(3-chlorophenyl)acetate (**28{8}**). 53% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3063, 2981, 2903, 1721, 1194, 1096, 790 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42 (td, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 6.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.4, 140.6, 138.7, 129.5, 128.7, 128.4, 127.8, 126.8, 61.5, 14.4. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$: C, 62.72; H, 5.26. Found: C, 62.64; H, 5.21.

Ethyl 2-*p*-tolylacrylate (16{9}):¹⁰

As above using ethyl 2-*p*-tolylacetate (**28{9}**). 53% yield, colourless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Methyl 2-*o*-tolylacrylate (16{10}):¹¹

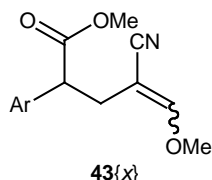
As above using methyl 2-*o*-tolylacetate (**28{10}**). 70% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3061, 3021, 2951, 1723, 1435, 1313, 1211, 1084, 730 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 – 7.12 (m, 4H), 6.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 167.2, 141.7, 137.2, 136.1, 129.9, 129.5, 128.6, 128.2, 125.7, 52.2, 19.8.

5.3.3. 2-formyl-3-phenylacrylonitrile (40).¹²

2.1 mL of benzaldehyde **39** (20 mmol) and 2.5 mL of 3,3-dimethoxypropanenitrile **17{3}** (22 mmol) were added to a solution of NaOMe (1.4 g, 26 mmol) in MeOH (4.4 mL). The mixture was stirred at RT for 24 h. 20 mL of HCl 25% were added to the reaction crude and it was stirred for 1 h. The mixture was allowed to crystallize overnight. Crystals were collected by filtration and washed with cold MeOH. 1.1 g (7 mmol) of the expected product **40** were obtained as yellow crystals (35% yield). m.p.: 82-85 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.74 – 7.61 (m, 3H).

5.4. Synthesis of intermediates for the preparation of pyridopyrimidines.

5.4.1. General procedure for methyl 2-aryl-4-cyano-5-methoxypent-4-enoates (43{x}**):**



A solution of *t*-BuOK (0.34g, 2 mmol) in THF (20 mL) previously heated at 60 °C was added to a mixture of the corresponding methyl 2-arylacrylate (**16{Ar}**) (2 mmol) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) (0.35 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at 60 °C the solution was neutralized with AcOH. The solvent and the excess of 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) were removed under reduced pressure (1h, 80 °C, 30 mbar) and the residue was purified using silica gel column chromatography (hexanes/AcOEt 3:1).

Methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-cyano-5-methoxypent-4-enoate (43{1}**):**

As above using 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 61% yield (mixture of diastereoisomers), colourless oil. This mixture was further column chromatographed to obtain analytical samples of both isomers.

(*E*)-methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-cyano-5-methoxypent-4-enoate ((*E*)-43{1}**):**

IR (KBr) ν_{\max} : 3078, 2949, 2849, 2209, 1739, 1645, 1437, 1266, 1222, 783 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 5.5, 14.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 10.0, 14.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.7, 161.1, 134.4, 129.0, 128.6, 119.3, 89.3, 61.6, 52.5, 45.4, 25.5. HRMS (EI^+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 313.0272. Found: 313.0271. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 53.52; H, 4.17; N, 4.46. Found: C, 53.82; H, 4.22; N, 4.52.

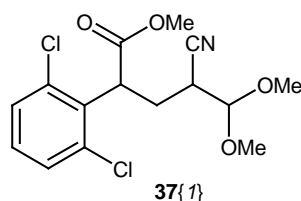
(*Z*)-methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-cyano-5-methoxypent-4-enoate ((*Z*)-43{1}**):**

IR (KBr) ν_{\max} : 3012, 2949, 2850, 2214, 1739, 1647, 1435, 1261, 763 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3): $\delta = 7.34$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 5.9, 14.8$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 5.9, 14.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6, 161.7, 134.2, 129.2, 128.8, 116.5, 86.6, 61.4, 52.5, 46.4, 28.9$. HRMS (EI⁺) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 313.0272. Found 313.0271. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 53.52; H, 4.17; N, 4.46. Found: C, 53.82; H, 4.22; N, 4.52.

Methyl 2-(2-bromophenyl)-4-cyano-5-methoxypent-4-enoate (43{5}):

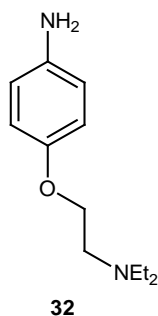
As above stirring 1 minute at room temperature instead of 5 minutes at 60°C and using methyl 2-(2-bromophenyl)acrylate (**16{5}**). 30% yield (mixture of diastereoisomers), colourless oil. This mixture was further column chromatographed to obtain analytical samples of the major isomer. IR (film) ν_{max} : 2949, 2848, 2210, 1736, 1641, 1253, 1146, 752 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.58$ (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dtd, $J = 1.6, 7.8, 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (ddd, $J = 1.8, 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.88 (ddd, $J = 0.8, 7.6, 14.4$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 0.8, 8.1, 14.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.8, 161.2, 137.4, 133.4, 129.4, 129.3, 127.9, 125.1, 119.4, 89.7, 61.9, 52.6, 48.6, 28.7$. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. Found: C, 51.79; H, 4.14; N, 4.34.

5.4.2. Methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-cyano-5,5-dimethoxypentanoate (37{1}):

A solution of *t*-BuOK (0.34 g, 2 mmol) in THF (20 mL) previously cooled at -78 °C was added to a mixture of methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**) (2 mmol) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) (0.35 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at -78 °C the solution was neutralized with AcOH. The solvent and the excess of 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) were removed under reduced pressure (1h, 80 °C, 30 mbar) and the residue was purified using silica gel column chromatography (hexanes/AcOEt 3:1). Compound **37{1}** was obtained as mixture of diastereoisomers (colourless oil, 68% yield). IR (KBr) ν_{max} : 3080, 2999, 2952, 2839, 2246, 1739, 1436, 1228, 1077, 760 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.84 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.1, 171.5, 135.2, 134.1, 129.4, 129.2, 119.1, 118.8, 103.1, 103.0, 55.5, 55.3, 54.2, 54.1, 52.7, 52.6, 44.4, 34.8, 34.0, 28.3, 28.0. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 52.04; H, 4.95; N, 4.05. Found: C, 52.19; H, 4.91; N, 4.19. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{Na}$) 368.0432. Found: 368.0427.

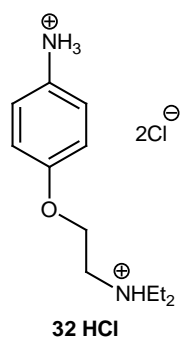
5.5. Synthesis of intermediates for 4-unsubstitutedpyridopyrimidine 25{1,1}.

5.5.1. 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline (32).¹³

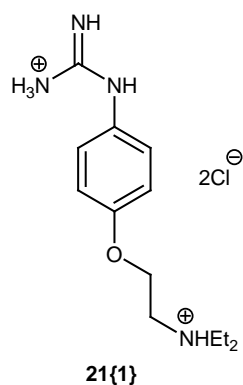


NaOH (3.6 g, 90 mmol) was dissolved in DMSO (60 mL). 6.68 g of *p*-aminofenol (**30**) (60mmol) were added to the solution and the mixture was stirred during 1 h under Ar atmosphere. A solution of 2-chloro-*N,N*-diethylethanamine hydrochloride (**31**) (5.32 g, 30 mmol) in DMSO (40 mL) was added dropwise and the mixture was heated at 75 °C under Ar atmosphere for 16 h. 200 mL of water were added and the mixture was extracted with Et₂O (6x50 mL). The organic layer was washed with water (2x50 mL). The solvent was removed under reduced pressure. 5.74 g (28 mmol) of the expected product **32** were obtained as a black oil (92% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.63 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3,85 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 6H). ¹³C RMN (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 149.6, 142.2, 115.2, 114.8, 66.8, 51.5, 47.0, 11.9.

5.5.2. 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline dihydrochloride (32HCl).¹⁴

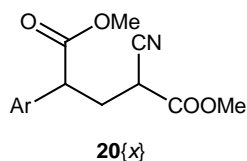


2.7 g (13 mmol) of 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline (**32**) were dissolved in a 1.25 M solution of HCl in MeOH (33.5 mL, 46 mmol). The mixture was stirred at RT for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure. 3.58 g (13 mmol) of the expected product **32HCl** were obtained as a brown solid (98% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.11 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.17 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 6H). ¹³C RMN (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ = 150.5, 138.8, 117.0, 115.5, 62.9, 49.7, 46.9, 8.5.

5.5.3. 1-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenyl)guanidine dihydrochloride (21{1}**).**¹⁵

3.0 g (11 mmol) of 4-(2-(diethylamino)ethoxy)aniline dihydrochloride (**32HCl**) and 0.91 g (21 mmol) of cyanamide (**33**) were stirred at 130 °C for 64 h under Ar atmosphere. 40 mL of water and 5 mL of HCl 1M were added and the mixture was allowed to crystallize. After several days no solid appeared so the solvent was removed under reduced pressure. 3.2 g of the expected product **21{1}** were obtained impurified with cyanamide and urea. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.09 (brs, 1H), 7.45 (brs, 3H), 7.20 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz, 2H) 6.99 (brs, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 6H). ¹³C RMN (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ = 156.6, 156.2, 154.5, 128.4, 127.0, 115.8, 63.0, 49.8, 47.1, 39.8, 8.7.

5.5.4. Synthesis of 4-aryl-2-cyanosuccinates (**20{x}**).



Methyl 2-cyanoacetate (**17{2}**) (0.1 mL, 1 mmol) was added to a solution of NaOH (0.04 g, 1 mmol) in DMSO (2 mL). The mixture was heated at 100 °C for 10 minutes under microwave irradiation. A solution of the corresponding acrylate **16{Ar}** (1 mmol) in DMSO (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at RT for 15 minutes. 10 mL of water were added and the mixture was extracted with CHCl₃ (2x20 mL). The organic layer was washed with water (2x20 mL) and dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The expected cyanosuccinate was obtained as mixture of diastereomers.

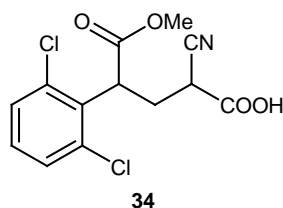
Dimethyl 2-cyano-4-(2,6-dichlorophenyl)succinate (**20{1}**).

As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 83% yield. Colourless oil. IR (KBr) ν_{\max} : 3486, 3080, 3005, 2955, 2846, 2251, 1743, 1436, 1236, 1183, 783 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34-7.18 (m, 6H), 4.73-4.66 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 3.68 (dd, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 171.5, 171.1, 165.82, 165.79, 134.1, 133.6, 129.5, 129.4, 128.8, 116.0, 115.8, 53.7, 53.6, 52.8, 52.7, 44.1, 43.9, 35.6, 35.2, 30.2, 29.6. HRMS (EI⁺) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃Cl₂NO₄: 329.0222. Found: 329.0225.

Dimethyl 2-cyano-4-(naphthalen-1-yl)succinate (**20{2}**).

As above using methyl 2-(naphthalen-1-yl)acrylate (**16{2}**) and stirring RT for 18 h instead of 15 minutes. 20% yield. Colourless oil. IR (KBr) ν_{\max} : 3049, 3009, 2954, 1737, 1437, 1266, 1208, 780 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 – 7.98 (m, 2H), 7.93 – 7.81 (m, 5H), 7.63 – 7.50 (m, 5H), 7.49 – 7.38 (m, 5H), 4.79 – 4.58 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.39 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5, 173.4, 166.3, 166.1, 134.5, 134.4, 133.6, 129.6, 129.5, 129.40, 129.39, 129.1, 129.0, 127.4, 127.29, 127.25, 126.41, 126.38, 126.3, 125.8, 125.71, 125.69, 123.0, 122.8, 122.4, 116.3, 116.2, 53.9, 53.8, 53.2, 52.83, 52.81, 35.9, 35.5, 32.9, 27.1, 21.5. Anal. (%) calcd for C₁₈H₁₇N₁O₄: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Found: C,

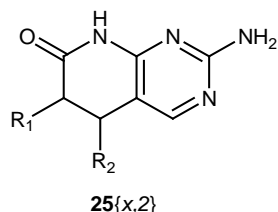
69.17; H, 5.23; N, 4.72.

5.5.5. Synthesis of 2-cyano-4-(2,6-dichlorophenyl)-5-methoxy-5-oxopentanoic acid (34).

Methyl 2-cyanoacetate (**17{2}**) (1.8 mL, 20 mmol) was added to a solution of NaOH (0.8 g, 20 mmol) in DMSO (40 mL). The mixture was heated at 100 °C for 15 minutes under microwave irradiation. A solution of methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**) (4.62 g, 20 mmol) in DMSO (40 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at RT for 18 h. 150 mL of water were added, the mixture was neutralized with a solution of HCl in MeOH and it was extracted with CHCl₃ (4x50 mL). The organic layer was washed with water (2x100 mL) and dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. 5.6 g (18 mmol) of the mixture of diastereomers of the expected product **34** were obtained as a colorless oil (89% yield). IR (film): ν (cm⁻¹): 3007, 2953, 2919, 2464, 2250, 1736, 1582. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.18 (m, 6H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 171.5, 171.2, 167.31, 167.26, 134.3, 133.7, 129.4, 129.3, 128.8, 116.7, 116.4, 52.7, 53.6, 44.2, 44.1, 35.8, 35.4, 30.2, 29.6. EM (IE): m/z 317 (1), 315 (1), 280 (55), 236 (100), 195 (68).

5.6. Synthesis of pyridopyrimidines.

5.6.1. General procedure for 2-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (25{x,2}):



A solution of *t*-BuOK (0.34g, 2 mmol) in THF (20 mL) was added to a mixture of the corresponding 2-aryl acrylate (**16{x}**) (2 mmol) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) (0.35 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at room temperature the solution was neutralized with AcOH and filtered through a short pad of silica using 200 mL of hexanes/AcOEt 1:1 as eluent. The solvent was removed under reduced pressure. Guanidine carbonate (**21{2}**) (0.54 g, 6 mmol) and pyridine (4 mL) were added to the residue and the mixture was heated under microwave irradiation at 180 °C for 1 h. Water was added to the solution and the precipitate was collected by filtration and washed with water and cold MeOH.

2-Amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{1,2}):

As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 53%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3379, 3199, 2894, 1691, 1627, 1570, 1480, 1435, 783 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.65 (dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.8, 162.5, 157.5, 155.9, 135.2, 134.9, 134.7, 129.8, 128.4, 102.0, 43.5, 24.9. HRMS (FAB⁺) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 309.0310. Found: 309.0304. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 50.51; H, 3.26; N, 18.12. Found: C, 50.49; H, 3.26; N, 18.33.

2-Amino-5,6-dihydro-6-(naphthalen-1-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{2,2}):

As above using methyl 2-(naphthalen-4-yl)acrylate (**16{2}**). 44%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3368, 3331, 3161, 2895, 1682, 1630, 1573, 1497, 1231, 776 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.80 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.70 (t, J = 8.5

Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 172.3, 162.5, 158.0, 155.6, 135.3, 133.6, 131.2, 128.7, 127.5, 126.1, 125.6, 125.4, 125.2, 124.0, 103.5, 42.9, 27.9$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 291.1246. Found: 291.1247.

2-Amino-5,6-dihydro-6-*o*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{3,2}):

As above using ethyl 2-*o*-tolylacrylate (**16{3}**). 44%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3373, 3330, 3153, 2893, 1678, 1630, 1574, 1497, 1250, 1232, 731 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.64$ (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 4H), 6.35 (s, 2H), 4.02 (dd, $J = 8.1, 9.8$ Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 172.2, 162.5, 157.9, 155.5, 137.5, 136.3, 130.2, 127.5, 126.7, 125.9, 103.6, 43.2, 27.3, 19.3$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 255.1246. Found: 255.1246. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 66.13; H, 5.55; N, 22.03. Found: C, 66.04; H, 5.43; N, 22.04.

2-amino-5,6-dihydro-6-(2-methoxyphenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{4,2}):

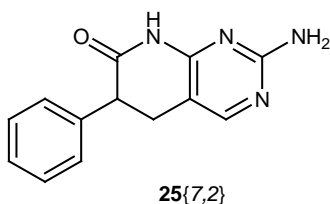
As above using methyl 2-(2-methoxyphenyl)acrylate (**16{4}**). 30%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3331, 3199, 2997, 1692, 1626, 1574, 1480, 1248, 1221, 752 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.52$ (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 171.9, 162.4, 158.0, 156.8, 155.4, 129.1, 128.3, 127.2, 120.3, 111.3, 103.5, 55.5, 41.9, 26.9$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 271.1195. Found: 271.1194.

2-amino-6-(2-bromophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{5,2}):

As above using methyl 2-(2-bromophenyl)acrylate (**16{5}**) and stirring 1 minute at 0 °C instead of 5 minutes at room temperature in the first step. 40% yield, brown solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3372, 3327, 3154, 3066, 2893, 2853, 1636, 1630, 1571, 1495, 1466, 1350, 1226 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10.71$ (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 1.5, 7.4, 9.7$ Hz, 2H), 7.21 (ddd, $J = 2.0, 7.1, 8.0$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.15 (dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 9.9, 15.4, 22.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 170.9, 162.6, 157.8, 155.7, 138.2, 132.7, 130.3, 129.1, 127.9, 124.3, 103.1, 46.7, 27.2$. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$: C, 48.92; H, 3.47; N, 17.55. Found: C, 48.92; H, 3.40; N, 17.31.

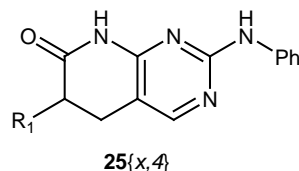
2-amino-5,6-dihydro-5-phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{11,2}):

As above using methyl cinnamate (**16{11}**). 14% yield, brown solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3465, 3382, 3326, 3208, 3057, 2896, 1690, 1627, 1567, 1482, 1333, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 5H), 6.42 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 6.6, 16.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 6.5, 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 170.7, 162.6, 157.9, 156.1, 142.5, 128.7, 127.1, 126.9, 107.0, 38.4, 36.6. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 241.1089. Found: 241.1089.

5.6.2. 2-amino-6-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (25**{7,2}):**

0,192 g of 2-amino-6-(2-bromophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (**25**{5,2}) (0,6 mmol) were suspended in 20 mL of THF. 3,53 mL of a solution of *t*-BuLi 1,7 M in pentane (6 mmol) were added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at room temperature. 10 mL of MeOH were added and the mixture was neutralized with AcOH. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was suspended in water. The precipitate was collected by filtration and washed with water and cyclohexane. 0,19 g of the expected product (**25**{7,2}) were obtained. (83% yield). White-brown solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3333, 3153, 3067, 2896, 1682, 1632, 1573, 1496, 1228, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 6.34 (s, 2H), 3.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 172.2, 162.5, 157.9, 155.5, 138.9, 128.3, 128.1, 126.9, 103.4, 46.2, 27.9. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ (MH^+): 241.1089. Found: 241.1091.

5.6.3. General procedure for 2-(phenylamino)-6-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (25{x,4}):



A solution of *t*-BuOK (0.34 g, 2 mmol) in THF (20 mL) was added to a mixture of the corresponding 2-aryl acrylate (**16{x}**) (2 mmol) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) (0.35 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at room temperature the solution was neutralized with AcOH and filtered through a short pad of silica using 200 mL of hexanes/AcOEt 1:1 as eluent. The solvent was removed under reduced pressure. Phenylguanidine carbonate (**21{4}**) (1.07 g, 6 mmol) was added to the residue and the mixture was stirred at 150 °C overnight. The reaction crude was suspended in MeOH. The precipitate was collected by filtration and washed with water and MeOH.

6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{1,4}):

As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 36%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3289, 3204, 3145, 1685, 16,02, 1579, 1498, 1446, 1241, 756 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.96 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.1, 14.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 8.0, 13.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 8.0, 15.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.8, 158.8, 157.4, 155.6, 140.7, 135.3, 134.9, 134.8, 129.9, 129.8, 128.4 (2C), 121.0, 118.6 (2C), 104.3, 43.3, 25.0. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 385.0623. Found: 385.0622. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 59.24; H, 3.66; N, 14.54. Found: C, 59.25; H, 3.54; N, 14.42.

5,6-dihydro-6-(naphthalen-1-yl)-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{2,4}):

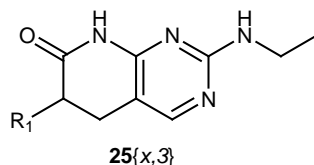
As above using methyl 2-(naphthalen-4-yl)acrylate (**16{2}**). 35%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3283, 3144, 2950, 1686, 1601, 1498, 1577, 1552, 1448, 1376, 1327, 1297, 1245, 752 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 2H),

7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 3H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 172.2, 158.8, 157.8, 155.3, 140.8, 135.2, 133.6, 131.2, 128.7, 128.4, 127.6, 126.1, 125.6, 125.4, 125.3, 124.0, 120.9, 118.6, 105.9, 42.6, 27.9$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: 367.1559. Found: 367.1559.

5,6-dihydro-2-(phenylamino)-6-*o*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{3,4}):

As above using ethyl 2-*o*-tolylacrylate (**16{3}**). 17%, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{max} : 3418, 3293, 3147, 2970, 1688, 1601, 1499, 1446, 1236, 749 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.90$ (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 – 7.04 (m, 6H), 6.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 172.1, 158.8, 157.8, 155.2, 140.8, 137.4, 136.4, 130.3, 128.4, 127.5, 126.8, 125.9, 120.9, 120.4, 118.6, 106.0, 43.0, 27.4, 19.4$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: 331.1559. Found: 331.1559.

5.6.4. General procedure for 2-(ethylamino)-6-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones (25{x,3}):



A solution of *t*-BuOK (0.34 g, 2 mmol) in THF (20 mL) was added to a mixture of the corresponding 2-aryl acrylate (**16{x}**) (2 mmol) and 3,3-dimethoxypropanenitrile (**17{3}**) (0.35 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at room temperature the solution was neutralized with AcOH and filtered through a short pad of silica using 200 mL of hexanes/AcOEt 1:1 as eluent. The solvent was removed under reduced pressure. *N*-ethylguanidine hydrochloride (**21{3}**) (0.74 g, 6 mmol) and sodium carbonate (0.64 g, 6 mmol) were added to the residue and the mixture was stirred at 150 °C overnight. The reaction crude was suspended in MeOH. The precipitate was collected by filtration and washed with water and MeOH.

6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(ethylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (25{1,3}):

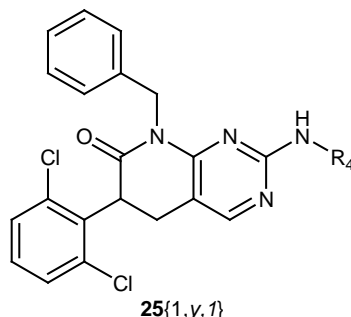
As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 22% yield, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3434, 3308, 3095, 2969, 2933, 2864, 1689, 1627, 1583, 1559, 1436, 1289, 776 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.65 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 15.9 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 7.9, 13.8 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 7.1, 13.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 14.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 7.9, 15.5 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 169.7, 161.3, 157.4, 155.7, 135.2, 134.9, 134.7, 129.8, 128.3, 43.6, 35.4, 24.9, 14.8. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 337.0623. Found: 337.0623. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 53.43; H, 4.18; N, 16.62. Found: C, 53.53; H, 4.10; N, 16.64.

2-(ethylamino)-5,6-dihydro-6-(naphthalen-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (25{2,3}):

As above using methyl 2-(naphthalen-4-yl)acrylate (**16{2}**). 11% yield, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3425, 3303, 3143, 3051, 2964, 2927, 2870, 1682, 1632, 1558, 1232, 775 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.74 (s, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (s,

1H), 4.68 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172.7, 161.8, 158.4, 158.4, 155.9, 155.9, 135.9, 134.1, 131.7, 129.2, 128.0, 126.6, 126.1, 125.9, 125.7, 124.5, 43.4, 35.9, 28.4, 15.4$. HRMS (FAB $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: 319.1559. Found: 319.1559.

5.6.5. General procedure for 2-amino-8-benzyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (25**{1,*y*,1}):**



Sodium hydride (56 mg, 1.4 mmol) and the corresponding pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (1.4 mmol) (**25**{1,*y*}) were dissolved in anhydrous DMSO (25 mL). This solution was stirred for 1 hour under Ar atmosphere avoiding the presence of light. After that 0.17 mL of benzyl bromide (**45**{1}) (1.4 mmol) were added dropwise. The solution was stirred at room temperature overnight. 100 mL of dichloromethane was added and the mixture was extracted with H₂O (3x100 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, the solvent was eliminated under reduced pressure and the reaction crude was purified by automatic flash chromatography (dichloromethane-MeOH; gradient 100:0 to 80:20 in 20 min) to afford the corresponding 2-amino-8-benzyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**25**{1,*y*,1}).

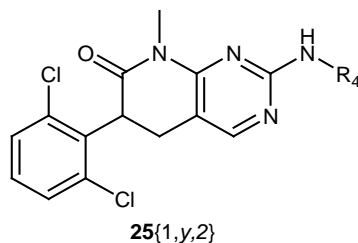
2-amino-8-benzyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25**{1,2,1}):**

As above using 2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**25**{1,2}). 78% yield, white solid, m.p.: 199-201°C. IR (KBr) ν_{max} : 3423, 3300, 3167, 2923, 1688, 1640, 1608, 1567, 1439, 1353, 1199 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.15 (m, 6H), 5.37 – 5.28 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.78 (dd, *J* = 7.6, 14.3 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 1.2, 14.4, 15.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 7.6, 15.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 168.7, 160.5, 154.3, 144.6, 135.7, 133.0, 132.0, 129.8, 129.5, 129.3, 129.3, 128.5, 127.8, 107.7, 56.2, 53.4, 44.7, 43.2, 29.7, 24.1. Anal. (%) calcd for C₂₀H₁₆Cl₂N₄O: C, 60.16; H, 4.04; N, 14.03. Found: C, 60.19; H, 4.13; N, 13.69.

8-benzyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{1,4,1}):

As above using 6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25{1,4,1}). 45% yield, white solid, m.p.: 205-207°C. IR (KBr) ν_{max} : 3417, 3269, 3177, 3029, 1697, 1597, 1579, 1533, 1447, 1416, 1379, 1184, 1165, 782, 755, 695 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 7H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 5.1, 12.6 Hz, 2H), 5.38 (q, J = 14.6 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 7.6, 14.3 Hz, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 7.6, 15.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.3, 158.9, 158.0, 155.7, 139.2, 137.3, 134.5, 129.2, 128.9, 128.3, 128.0, 127.1, 122.8, 119.7, 106.3, 44.3, 43.8, 25.0. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 65.69; H, 4.24; N, 11.79. Found: C, 65.43; H, 4.59; N, 11.63.

5.6.6. General procedure for 2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones (25**{1,*y*,2}):**



Sodium hydride (32 mg, 0.8 mmol) and the corresponding pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (1.4 mmol) (**25**{1,*y*}) were dissolved in anhydrous DMSO (13 mL). This solution was stirred for 1 hour under Ar atmosphere avoiding the presence of light. After that 0.05 mL of methyl iodide (**45**{2}) (0.8 mmol) were added dropwise. The solution was stirred at room temperature overnight. 100 mL of dichloromethane was added and the mixture was extracted with H₂O (3x100 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, the solvent was eliminated under reduced pressure and the reaction crude was purified by automatic flash chromatography (dichloromethane-MeOH; gradient 100:0 to 80:20 in 20 min) to afford the corresponding 2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**25**{1,*y*,2}).

2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25**{1,2,2}):**

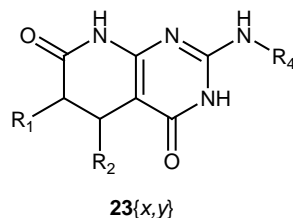
As above using 2-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**25**{1,2}). 58% yield, white solid, m.p.: 246-248°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3343, 3201, 2919, 1690, 1652, 1602, 1572, 1469, 1436, 1402, 1229, 1135, 774 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 6.4, 14.5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 7.5, 14.3 Hz, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.7, 161.9, 158.9, 155.4, 134.7, 129.7, 129.1, 128.3, 128.0, 105.5, 44.3, 27.9, 24.9. HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃Cl₂N₄O (MH⁺): 323.0466. Found: 323.0464.

6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-2-(phenylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (25**{1,4,2}):**

As above using 6-(2,6-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (**25**{1,4}). 47% yield, white solid, m.p.: 231-233°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3427, 3273, 3201, 3039,

2926, 1688, 1611, 1581, 1542, 1453, 1398, 1127, 778, 752 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 7.6, 14.3 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (ddd, J = 1.3, 14.3, 15.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 7.5, 15.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.8, 159.1, 158.8, 155.5, 139.7, 134.9, 129.9, 129.4, 129.2, 128.5, 122.7, 119.4, 106.6, 44.4, 28.4, 25.2. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 60.16; H, 4.04; N, 14.03. Found: C, 59.80; H, 3.92; N, 13.74.

5.6.7. General procedure for methyl 2-amino-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-diones (23**{*x,y*}):**



2 mmol of the corresponding guanidine (**21**{*y*}) were dissolved in a 0.5M solution of NaOMe in MeOH (6.4 mL, 3.2 mmol). The mixture was heated under microwave irradiation at 60 °C for 15 minutes. The precipitate was removed by filtration and methyl cyanoacetate (**17**{2}) (1.2 mmol) and the corresponding acrylate (**16**{*x*}) (1 mmol) were added to the solution. The mixture was heated under microwave irradiation at 140 °C for 10 minutes. The reaction crude was neutralized with a 1.25M solution of HCl in MeOH. The solvent was removed under reduced pressure and water was added to the residue. The solid was collected by filtration and washed with water, MeOH and Et₂O.

2-(ethylamino)-5-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-dione (23**{11,3})**

As above using *N*-ethylguanidine hydrochloride (**21**{3}), methyl cinnamate (**16**{11}) and heating 2 h at 140 °C instead of 10 minutes. 16% yield, yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.59 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 4.2, 10.4 Hz, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 7.9, 16.2 Hz, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 170.7, 156.4, 143.8, 128.4, 126.5, 91.5, 35.0, 32.9, 14.7.

2-amino-5-phenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-dione (23**{11,2}).^{16,17}**

As above using guanidine carbonate (**21**{2}) and methyl cinnamate (**16**{11}). 19% yield, white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.13 (s, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 6.94 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 7, 16 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H).

2-(ethylamino)-6-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-dione (23{12,3}).

As above using *N*-ethylguanidine hydrochloride (**21{3}**), methyl methacrylate (**16{12}**) and heating 20 minutes at 140 °C instead of 10 minutes. 16% yield, white solid. IR (KBr) ν_{\max} : 3426, 3260, 3189, 3106, 2974, 2936, 1688, 1640, 1616, 1545, 1516, 1381, 1211, 817, 769 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.45 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 7.0, 15.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 11.4, 15.6 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 4.0, 10.3 Hz, 6H). EM (IE): m/z 222 (100), 207 (96), 193 (12), 179 (26), 151 (25), 44 (20).

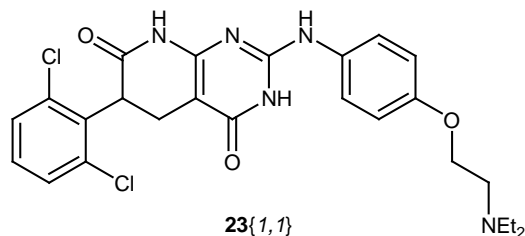
2-amino-6-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-dione (23{12,2}).^{16, 17}

As above using guanidine carbonate (**21{2}**) and methyl methacrylate (**16{12}**). 20% yield, white solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.67 (dd, J = 7, 16 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 11, 16 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 3H).

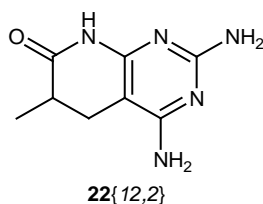
6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(ethylamino)-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7(3*H*,8*H*)-dione (23{1,3})

As above using *N*-ethylguanidine hydrochloride (**21{3}**), methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**) and 4.2 mmol of 0.5 M solution of NaOMe in MeOH. 46% yield, white solid. IR (KBr) ν_{\max} : 3407, 2979, 2931, 1619, 1500, 1436, 770 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.65 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.33-7.54 (m, 2H, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 9, 13 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.64-2.85 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.4, 161.4, 155.4, 153.4, 135.3, 135.0, 129.5, 128.1, 86.6, 43.4, 35.0, 22.4, 14.8. EM (IE): m/z 352 (67), 317 (100), 289 (19), 167 (63), 151 (20), 44 (17).

5.6.8. 6-(2,6-dichlorophenyl)-2-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenylamino)-5,6-dihydro pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7(3H,8H)-dione (23{1,1})



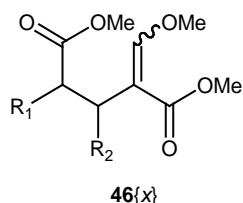
1.51 g (4.7 mmol) of the guanidine **21{1}** were dissolved in a 0.5M solution of NaOMe in MeOH (16 mL, 8 mmol). The mixture was heated under microwave irradiation at 60 °C for 15 minutes. The precipitate was removed by filtration and methyl cyanoacetate (**17{2}**) (0.4 mL, 4 mmol) and methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**) (0.92 g, 4 mmol) were added to the solution. The mixture was heated under microwave irradiation at 140 °C for 30 minutes. The reaction crude was neutralized with a 1.25M solution of HCl in MeOH. After three weeks at 0 °C a precipitate appeared. The solid was collected by filtration and washed with water and MeOH. 0.015 g (0.03 mmol) of the expected product **23{1,1}** were obtained as a white solid (1% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 4.45 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 0.97 (t, *J* = 6 Hz, 6H).

5.6.9. 2,4-diamino-6-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (22**{12,2}).**^{16, 17}

Guanidine carbonate (**21**{2}) (0.18 g, 2 mmol) was dissolved in a 0.5M solution of NaOMe in MeOH (6.4 mL, 3.2 mmol). The mixture was heated under microwave irradiation at 60 °C for 15 minutes. The precipitate was removed by filtration and malononitrile (**17**{1}) (0.08 g, 1.2 mmol) and methyl methacrylate (**16**{12}) (0.1 mL, 1 mmol) were added to the solution. The mixture was heated under microwave irradiation at 140 °C for 10 minutes. The reaction crude was neutralized with a 1.25M solution of HCl in MeOH. The solvent was removed under reduced pressure and water was added to the residue. The solid was collected by filtration and washed with water, MeOH and Et₂O. 0.152 g of the expected product were obtained as a white solid (79% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.46 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 2.71 (dd, *J* = 7, 15 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 11, 15 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7 Hz, 3H).

5.7. Synthesis of intermediates for the preparation of pyrimidines 48{x,y}.

5.7.1. General procedure for dimethyl 2-(methoxymethylene)pentanedioates (46{x}):



A solution of *t*-BuOK (0.34g, 2 mmol) in THF (20 mL) was added to a mixture of the corresponding substituted acrylate (**16{x}**) (2 mmol) and methyl 3,3-dimethoxypropanoate (**17{5}**) (0.44 mL, 3 mmol). After 5 minutes of stirring at 60 °C the solution was neutralized with AcOH. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by automatic flash chromatography (hexanes-AcOEt; gradient 100:0 to 50:50 in 20 min).

Dimethyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(methoxymethylene)pentanedioate (46{1}):

As above using methyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acrylate (**16{1}**). 90% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 2949, 2847, 1739, 1645, 1435, 1251, 1103 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 8.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 4.5, 11.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 172.5, 168.4, 160.4, 135.4, 128.2, 106.9, 61.0, 52.3, 51.2, 45.6, 23.5. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$: C, 51.89; H, 4.65. Found: C, 51.96; H, 4.60.

Dimethyl 2-(methoxymethylene)-4-(naphthalen-1-yl)pentanedioate (46{2}):

As above using methyl 2-(naphthalen-4-yl)acrylate (**16{2}**). 80% yield, white solid, m.p.: 77-79°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3452, 2997, 2949, 2848, 1738, 1697, 1649, 1304, 1250, 1222, 1150, 1105 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 4.77 (t, J = 7.8, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 3.13 (dd, J = 8.1, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 7.6, 13.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 174.4, 168.5, 160.2, 135.2, 133.8, 131.9, 128.7, 127.6, 126.1, 125.4, 125.3, 125.3, 123.4, 107.7, 61.2, 51.9, 51.2, 45.3, 27.6. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 69.50; H, 6.14. Found: C, 69.55; H, 6.25.

Dimethyl 2-(methoxymethylene)-4-*o*-tolylpentanedioate (46{3}):

As above using methyl 2-*o*-tolylacrylate (**16{3}**). 70% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3020, 2950, 2847, 1735, 1707, 1646, 1435, 1249, 1098 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 4.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 7.7, 13.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 8.0, 13.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 174.3, 168.5, 160.1, 137.3, 136.4, 130.1, 127.6, 126.8, 125.9, 107.6, 61.3, 51.8, 51.2, 45.3, 27.3, 19.6. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 65.74; H, 6.90. Found: C, 65.58; H, 6.62.

Dimethyl 2-(methoxymethylene)-4-(2-methoxyphenyl)pentanedioate (46{4}):

As above using methyl 2-(2-methoxyphenyl)acrylate (**16{4}**). 34% yield, white solid, m.p.: 78–80°C. IR (film) ν_{\max} : 3004, 2954, 2839, 1733, 1697, 1646, 1433, 1296, 1246, 1217, 1153, 1094, 753 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (td, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 6.8, 9.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 5.8, 7.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 174.5, 168.6, 159.7, 157.2, 129.3, 128.0, 127.6, 120.2, 110.4, 107.9, 61.1, 55.5, 51.8, 51.1, 43.5, 26.2. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 62.33; H, 6.54. Found: C, 62.43; H, 6.72.

Dimethyl 2-(methoxymethylene)-3-phenylpentanedioate (46{11}):

As above using methyl cinnamate (**16{11}**) and stirring 1 hour at 60 °C. 30% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 3026, 2950, 2849, 1738, 1705, 1638, 1436, 1246, 1149, 1107 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 8.7, 15.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 7.4, 15.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 173.0, 167.8, 159.7, 142.7, 128.1, 127.6, 126.2, 112.3, 61.7, 51.5, 51.2, 37.2, 37.1. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 64.74; H, 6.52. Found: C, 64.88; H, 6.61.

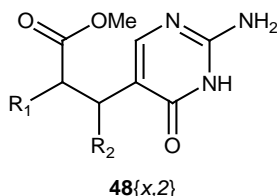
Dimethyl 2-(methoxymethylene)-4-methylpentanedioate (46{12}):

As above using methyl methacrylate (**16{12}**) and stirring 1 hour at 60 °C. 86% yield, colourless oil. IR (film) ν_{\max} : 2951, 2848, 1736, 1709, 1646, 1458, 1437, 1377, 1302, 1249, 1124, 993, 769

cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.71 – 2.55 (m, 2H), 2.41 (dd, *J* = 7.8, 13.4 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 176.7, 168.6, 160.0, 108.1, 61.4, 51.4, 51.2, 38.4, 27.9, 16.3. HRMS (FAB⁺) *m/z* calcd for C₁₀H₁₆O₅: 216.0998. Found: 216.1000. Anal. (%) calcd for C₁₀H₁₆O₅: C, 55.55; H, 7.46. Found: C, 55.01; H, 7.94.

5.8. Synthesis of pyrimidines 48{x,y}.

5.8.1. General procedure for methyl 3-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxopyrimidin-5-yl)propanoates (48{x,2}):



Guanidine carbonate (**21{2}**) (0.14 g, 1.5 mmol) was added to a solution of sodium methoxyde (0.81g, 1,5 mmol) in MeOH (10 mL) and heated at 80 °C for 15 minutes under microwave irradiation. The precipitate was filtered and the solution was added to the corresponding dimethyl 2-(methoxymethylene)pentanedioate (**46{x}**) and the mixture was heated in a sealed vial at 120 °C for 16 hours. The solution was neutralized with AcOH, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by automatic flash chromatography (dichloromethane-MeOH; gradient 100:0 to 80:20 in 20 min).

Methyl 3-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxopyrimidin-5-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl) propanoate (48{1,2}):

As above using dimethyl 2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(methoxymethylene)pentanedioate (**46{1}**). 91% yield, white solid, m.p.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3305, 3092, 2948, 1739, 1666, 1501, 1433, 1224 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.64 (dd, J = 3.8, 10.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 10.8, 13.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 172.1, 155.8, 135.2, 130.0, 129.3, 110.8, 52.7, 45.9, 31.2, 27.4. Anal. (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: C, 49.14; H, 3.83; N, 12.28. Found: C, 49.15; H, 3.82; N, 12.41.

Methyl 3-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxopyrimidin-5-yl)-3-phenylpropanoate (48{11,2}):

As above using dimethyl 2-(methoxymethylene)-3-phenylpentanedioate (**46{11}**). 60% yield, white solid, m.p.: 89-91°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3338, 3117, 2925, 1737, 1662, 1492, 1262, 1157, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 4.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 8.1, 15.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 7.8, 15.6 Hz,

1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 172.9, 155.7, 141.9, 128.8, 127.8, 127.0, 52.0, 39.4, 38.7. HRMS (FAB⁺) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH⁺): 274.1192. Found: 274.1190.

Methyl 3-(2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)-2-methylpropanoate (48{12,2}):

As above using dimethyl 2-(methoxymethylene)-4-methylpentanedioate (**46{12}**). 85% yield, white solid, m.p.: 216-218°C. IR (KBr) ν_{max} : 3343, 3067, 2975, 1737, 1655, 1491, 605 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 7.1, 14.2 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 7.2, 13.5 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 175.9, 155.3, 111.5, 51.2, 37.9, 31.1, 16.5. HRMS (FAB⁺) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH⁺): 212.1035. Found: 212.1030. Anal. (%) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 51.18; H, 6.20; N, 19.89. Found: C, 51.40; H, 6.19; N, 19.67.

5.9. Bibliography

- (1) Mandava, N.; Finegold, H. *Spectrosc. Lett.* **1980**, *13*, 59-68.
- (2) Lee, D. U.; Mayer, K. K.; Wiegrebe, W.; Lauber, R.; Schlunegger, U. P. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 303-305.
- (3) Niki, T.; Mizukoshi, T.; Hayasaka, F. JP2002193924A, **2002**.
- (4) Mont, N. Diseño y síntesis combinatoria de estructuras heterocíclicas como inhibidores potenciales de tirosina quinasas, IQS, Barcelona, **2005**.
- (5) Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566-1567.
- (6) Arnold, L. A.; Luo, W.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3005-3007.
- (7) Padwa, A.; Au, A.; Lee, G. A.; Owens, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3555-3564.
- (8) Selvakumar, N.; Azhagan, A. M.; Srinivas, D.; Krishna, G. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9175-9178.
- (9) Moorman, A. R.; Romagnoli, R.; Baraldi, P. G. WO2002083083A2, **2002**.
- (10) Jalil, A. A.; Kurono, N.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7477-7484.
- (11) Richards, I. C.; Cliff, G. R. GB2225011A, **1990**.
- (12) Goehring, W.; Harrington, P. J. WO2005014549, **2005**.
- (13) Kaye, I. A.; Burlant, W. J.; Price, L. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1421-1426.
- (14) Semenovykh, E. V.; Pantsurkin, V. I.; Novikova, V. V.; Odegova, T. F.; Syropyatov, B. Y.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2007**, *41*, 211-215.
- (15) Thomas, A. P.; Breault, G. A.; Beattie, J. F.; Jewsbury, P. J. WO2001014375A1, **2001**.
- (16) Borrell, J. I.; Teixido, J.; Martinez-Teipel, B.; Serra, B.; Matallana, J. L.; Costa, M.; Batllori, X. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 901-909.
- (17) Victory, P.; Garriga, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1947-1950.

Conclusiones.

6. Conclusiones.

1. Se han obtenido el 2-ciano-4-(2,6-diclorofenil)succinato de dimetilo, por adición de Michael entre el 2-(2,6-diclorofenil)acrilato de metilo y cianacetato de metilo, y el dihidrocloruro de (4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)guanidina. La reacción de ciclación entre ambos ha rendido, en una sola ocasión y con bajo rendimiento, la 2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona, intermedio clave en la síntesis de la 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-8-metil-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. Por consiguiente, se ha abandonado la síntesis de dicha pirido[2,3-*d*]pirimidina que sería el análogo 5,6-dihidro sustituido de una de las estructuras piridopirimidínicas que ha presentado mejores resultados de actividad inhibidora de Tirosina Quinasas.
2. La adición de Michael del 3,3-dimetoxipropionitrilo sobre un acrilato de metilo 2-aril sustituido en presencia de *terc*butóxido potásico en THF rinde, dependiendo de la temperatura de reacción (60° o -78°C), un 4-metoximetilen-4-cianobutirato de metilo o un 4-dimetoximetil-4-cianobutirato de metilo. Los primeros proceden por eliminación E1cB de metanol sobre el acetal dimetílico de los segundos y se obtienen como una mezcla de los estereoisómeros *E/Z* correspondientes. La formación de los correspondientes aductos de Michael sólo procede con buenos rendimientos cuando el resto arilo presente en el ester α,β -insaturado de partida es *orto* sustituido.
3. La ciclación de dichos 4-metoximetilen-4-cianobutiratos de metilo o 4-dimetoximetil-4-cianobutiratos de metilo (o incluso de una mezcla en cualquier proporción de ambos tipos de sistemas) con carbonato guanidina en piridina a 180°C en presencia de microondas rinde las correspondientes 6-aril-2,4-diamino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas 4-hidrógeno sustituidas. Para acceder a los sistemas 6-fenilamino correspondientes ha sido necesario realizar el tratamiento con carbonato de fenilguanidina a 150°C sin disolvente durante una noche. Se ha obtenido una quimioteca de diversos sistemas 6-arilpiridopirimidínicos 4-hidrógeno sustituidos en la que, necesariamente, el resto aril debe ser *orto* sustituido y se ha aumentado la diversidad de dicha quimioteca mediante la alquilación del nitrógeno lactámico N8.
4. Se han optimizado las condiciones de reacción para la obtención de 6-aril-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas 4-hidrógeno sustituidas mediante un proceso concatenado que evita aislar los aductos de Michael intermedios al adicionar directamente sobre estos la correspondiente guanidina.

-
5. En la obtención de las 6-aril-2,4-diamino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas 4-hidrógeno sustituidas, se ha solventado la limitación de que el resto 6-aril deba ser *orto* sustituido mediante un protocolo en el que dicho resto aril presenta un átomo de bromo en *orto* que se elimina de la piridopirimidina final por tratamiento con *t*-BuLi.
 6. Se ha desarrollado un procedimiento para la obtención de 2-metoximetilenpentanodioatos de dimetilo por adición de Michael de 3,3-dimetoxipropionato de metilo sobre ésteres α,β -insaturados en presencia de *t*-BuOK en THF.
 7. La ciclación de dichos 2-metoximetilenpentanodioatos de dimetilo con carbonato de guanidina rinde los correspondientes 3-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidin-5-il)propanoatos de metilo que pueden ser considerados como análogos de cadena abierta de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 sintetizadas previamente.