

COMPUESTOS DE PURINONA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CAMPO

La memoria descriptiva se refiere en general a compuestos de purinona sustituida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables modulan selectivamente la proteína cinasa dependiente de ADN ("PC-ADN"), y por lo tanto, la memoria descriptiva también se refiere al uso de dichos compuestos y sales de los mismos para tratar o prevenir la enfermedad mediada por PC-ADN, incluyendo el cáncer. La memoria descriptiva se refiere además a formas cristalinas de compuestos de purinona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales; kits que comprenden tales compuestos y sales; métodos de fabricación de tales compuestos y sales; intermedios útiles en la fabricación de tales compuestos y sales; y a los métodos para tratar una enfermedad mediada por PC-ADN, incluyendo el cáncer, usando tales compuestos y sales.

ANTECEDENTES

La PC-ADN es un complejo nuclear proteína cinasa serina/treonina compuesto por la subunidad catalítica PC-ADNc y un heterodímero de proteínas Ku (Ku70/Ku80). La PC-ADN desempeña un papel crucial en la reparación de roturas de doble cadena de ADN (DSB), que sirve para mantener la integridad genómica, y en el proceso de recombinación V(D)J, dando como resultado un repertorio altamente diverso de anticuerpos/inmunoglobulinas y receptores de linfocitos T encontrados en los linfocitos B y T, respectivamente. La PC-ADN también se ha visto implicada en una gama de otros procesos biológicos, incluyendo la modulación de la estructura de la cromatina, el mantenimiento de los telómeros, la regulación transcripcional, y la respuesta al estrés de replicación (Smith y Jackson, 1999; Goodwin y Knudsen, 2014).

Las DSB de ADN se consideran la lesión más letal que puede encontrar una célula. Para combatir las serias amenazas planteadas por las DSB del ADN, las células eucariotas han desarrollado varios mecanismos para mediar su reparación. En eucariotas superiores, el mecanismo predominante es la unión final no homóloga de ADN (NHEJ). Esta es una vía de reparación de DSB propensa a errores que implica la ligadura directa de los extremos rotos de las DSB que se produce durante todas las fases del ciclo celular, y se utiliza preferiblemente durante las primeras fases G1/S, donde no está disponible una plantilla de cromátida hermana (Hartlerode y Scully, 2009). Esto contrasta con la segunda vía principal de reparación de DSB, la recombinación homóloga (HR), que se produce principalmente en las fases G2/M del ciclo celular cuando hay cromátidas hermanas no dañadas disponibles (San Filippo et al., 2008). Otros mecanismos subyacentes a la selección de NHEJ o HR para la reparación de DSB se definen de forma incompleta, aunque los extremos de ADN romos y mínimamente procesados se reparan por NHEJ, mientras que la resección en el extremo 3' es necesaria para que se produzca la HR (Symington y Gautier, 2011). La resección final está controlada por una

interacción de BRCA1 y 53BP1, soportando 53BP1 NHEJ suprimiendo la resección final (Escribano-Diaz et al., 2013).

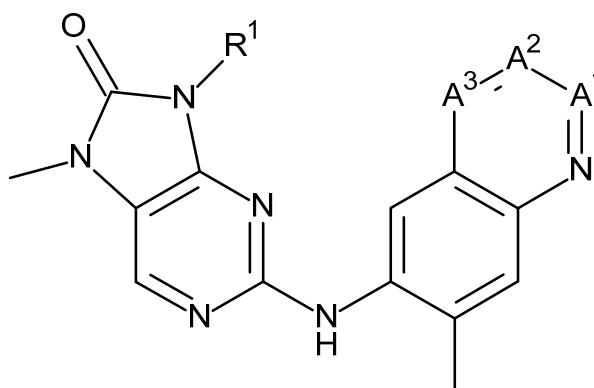
5 NHEJ se inicia a través del reconocimiento y la unión de los extremos del ADN rotos por el heterodímero Ku70/Ku80 en forma de anillo, seguido del reclutamiento de las PC-ADN a través de su interacción con Ku y ADN. El reclutamiento de PC-ADNc facilita el movimiento del heterodímero Ku en el dúplex de ADN, permitiendo que las PC-ADNc sirvan de enlace para los extremos del ADN roto y evite la degradación por exonucleasas (Yoo y Dynan, 1999). La unión al ADN promueve la activación de la actividad catalítica de PC-ADNc. Quizás el sustrato más importante de PC-ADN es la propia subunidad de cinasa, ya que la autofosforilación es crítica para la regulación del procesamiento final del ADN, la inactivación enzimática y la disociación compleja (Chan et al., 2002). Los sitios de autofosforilación mejor caracterizados son Ser2056 y Thr2609 (Douglas et al., 2002). PC-ADNc fosforila y altera la actividad de una amplia gama de sustratos que median NHEJ, incluyendo Artemis, Ku70, Ku80 y ADN ligasa 4 (Neal y Meek, 2011); también fosforila Ser139 en la variante de histona H2AX (γ H2AX); este es un marcador ya conocido de roturas de doble cadena de ADN (An et al., 2010).

Las roturas de doble cadena pueden generarse endógenamente mediante la producción de especies reactivas de oxígeno durante el metabolismo o mediante recombinación V(D)J de desarrollo en el sistema inmunitario, y exógenamente mediante radiación ionizante, fármacos radiomiméticos tal como bleomicina, e inhibidores de topoisomerasa II tales como etopósido y doxorrubicina. Por lo tanto, es probable que los inhibidores de PC-ADN aumenten la letalidad de estos agentes. Los inhibidores de PC-ADN también pueden ser eficaces como agentes únicos en tumores con altos niveles endógenos de daño en el ADN resultantes de defectos en otras vías de reparación del ADN, tales como la relación de HR y de desajuste. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de PC-ADN son eficaces como agentes únicos contra los linfomas defectuosos en ATM (Riabinska et al., 2013). ATM es importante en la reparación de HR, y cuando las células cancerosas son deficientes en ATM, las células son "adictas" a NHEJ para permitir su supervivencia. También se ha demostrado una interacción letal sintética entre PC-ADN y MSH3 (Deitlein et al., 2014). PC-ADN es un miembro de la familia de cinasa relacionada con fosfatidilinositol 3-cinasa (PIKK) de proteínas cinasa y los inhibidores de PC-ADN de generaciones anteriores como NU7026, NU7441, KU-0060648 y CC-115 han sufrido una selectividad deficiente contra otros miembros de la familia de PIKK. Sin embargo, estos compuestos han demostrado el potencial terapéutico de dirigir PC-ADN consistente con los mecanismos conocidos de acción de la proteína PC-ADN. Por ejemplo, NU7026 y KU-0060648 pueden potenciar la citotoxicidad de los inhibidores de topoisomerasa II (Willmore et al, 2004; Munck et al., 2012) y NU7441 potenció el efecto de la radiación ionizante en modelos de cáncer de mama (Ciszewski et al., 2014).

En consecuencia, existe una necesidad de inhibidores de PC-ADN que sean selectivos, demuestren una buena biodisponibilidad y sean adecuados para la dosificación. Además, existe la necesidad de inhibidores de PC-ADN con una semivida más larga para proporcionar una mayor duración de la cobertura en la dosificación crónica.

SUMARIO

En resumen, la presente memoria descriptiva describe, en parte, un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A¹ representa N o CR^{2A}, A² representa N o CR^{2B} y A³ representa N o CR^{2C}, donde no más de uno de A¹, A² y A³ representa N;

R¹ representa cicloalquilo C₄₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde el cicloalquilo C₄₋₆ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, Alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo y alcoxi C₁₋₂), ciclopropilo, hidroxilo, NH₂, dioxo, alquilo C(O)C₁₋₂, azetidino y oxetano;

R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La Figura 1 muestra la XRPD para la Forma A de 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-
10 metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (Compuesto A, Ejemplo 44).

La Figura 3 muestra la XRPD para la Forma A de (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il) -7,9-dihidro-8H- purin-8-ona (Compuesto B, Ejemplo 21).

La Figura 5 muestra la XRPD para la Forma A de 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (Compuesto C, Ejemplo 52).

20 Muchas realizaciones de la divulgación se detallan a lo largo de la memoria descriptiva y serán evidentes para un lector experto en la técnica. La divulgación no debe interpretarse como limitada a ninguna realización o realizaciones en particular de la misma.

25

30

Chemical structure of a pyrazoloquinoline derivative. The structure features a pyrazoloquinoline core. The quinoline ring has a methyl group at position 7 and a pyrazole ring fused at positions 4 and 5. The pyrazole ring has a carbonyl group at position 3 and a substituent R¹ at position 4. The quinoline ring is connected via an amine group (-NH-) to a benzene ring. The benzene ring has a substituent A¹ at position 1, a substituent A² at position 2, and a substituent A³ at position 3. The quinoline ring is numbered 25 and 30.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

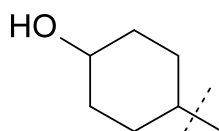
A^1 representa N o CR^{2A} , A^2 representa N o CR^{2B} y A^3 representa N o CR^{2C} , donde no más de uno de A^1 , A^2 y A^3 representa N;

R¹ representa cicloalquilo C₄₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde el cicloalquilo C₄₋₆ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo y alcoxi C₁₋₂), ciclopropilo, hidroxilo, NH₂, dioxo, alquilo C(O)C₁₋₂, azetidino y oxetano;

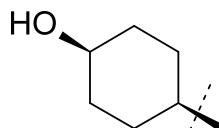
R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

Cicloalquilo C₄₋₆ es un anillo carbocíclico no aromático saturado que contenga no heteroátomos. Cicloalquilo C₄₋₆ es cualquier anillo carbocíclico que contenga de 4 a 6 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo C₄₋₆ incluyen ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexanilo, por ejemplo ciclohexanilo.

El término "ciclohexanilo" se refiere a un anillo de carbocíclico que contiene seis átomos de carbono. Los grupos 1-hidrox ciclohex-4-ilo y los grupos 4-hidrox ciclohex-1-ilo tienen la misma estructura, como se muestra a continuación.



Un grupo *cis*-1-hidrox ciclohex-4-ilo es equivalente a un *cis*-4-hidrox ciclohex-1-ilo y tiene la siguiente estructura:



En las estructuras anteriores, la línea discontinua indica la posición de unión del grupo relevante.

Un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros es un anillo no aromático saturado que comprende un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo los miembros restantes del anillo carbono. Los grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros incluyen piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, azetidino y oxetano, por ejemplo piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxetano y pirrolidinilo. Para evitar dudas, los sustituyentes en el anillo heterocicloalquilo pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

El término "dioxo" significa dos sustituyentes oxo que están unidos al mismo átomo. Los ejemplos de sustitución dioxo incluyen casos en los que R¹ representa tianilo, que también puede denominarse tetrahidrotiopiranilo, donde el átomo de azufre del anillo está sustituido con dos grupos oxo, es decir, 1,1-dióxido tetrahidrotiopirano.

El prefijo C_{p-q} en alquilo C_{p-q} y otros términos (donde p y q son enteros) indica la extensión de átomos de carbono que están presentes en el grupo y, a menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser ramificados o sin ramificar. Los grupos alquilo C_{1-3} incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo e i-propilo, por ejemplo metilo y etilo.

El término alcoxi C_{p-q} comprende grupos $-O$ -alquilo C_{p-q} . Los grupos alcoxi C_{1-2} incluyen metoxi y etoxi, por ejemplo, metoxi.

Cuando se usa el término "opcionalmente", se pretende que la característica posterior pueda o no producirse. Como tal, el uso del término "opcionalmente" incluye casos en los que la característica está presente, y también casos en los que la característica no está presente. Por ejemplo, un grupo "opcionalmente sustituido por un grupo metoxi" incluye grupos con y sin un sustituyente metoxi.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos (por ejemplo 1 o 2 hidrógenos, o como alternativa 1 hidrógeno) en el grupo designado se reemplazan por el sustituyente o sustituyentes indicados (por ejemplo, 1 o 2 sustituyentes, o como alternativa, 1 sustituyente), con la condición de que cualquier átomo o átomos que lleve un sustituyente mantenga una valencia permitida. Las combinaciones de sustituyentes incluyen solamente compuestos estables e intermedios sintéticos estables. "Estable" significa que el compuesto o intermedio relevante es suficientemente fuerte para aislarse y tener utilidad como un intermediario sintético o como un agente que tiene utilidad terapéutica potencial. Si un grupo no se describe como "sustituido", u "opcionalmente sustituido", debe considerarse como no sustituido (es decir, que ninguno de los hidrógenos en el grupo designado ha sido reemplazado).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma farmacéutica o excipiente) es adecuado para su uso en pacientes. Se puede consultar una lista a modo de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Una realización adicional proporciona cualquiera de las realizaciones definidas en el presente documento (por ejemplo, la realización de la reivindicación 1) con la salvedad de que se suprima individualmente uno o más ejemplos específicos (por ejemplo, uno, dos o tres ejemplos específicos) seleccionados entre el grupo que consiste en los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 y 52.

En una realización, R^1 representa ciclohexanilo o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

En otra realización, R¹ representa un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O o N.

En otra realización, R¹ representa un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo de N.

5 En otra realización, R¹ se selecciona de ciclohexanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y tetrahidrotiopiranilo.

En otra realización, R¹ se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo.

En otra realización, R¹ se selecciona entre ciclohexanilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y
10 tetrahidrotiopiran-4-ilo.

En otra realización, R¹ se selecciona de pirrolidin-3-ilo y piperidin-4-ilo.

En una realización, R¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH₂, dioxo, C(O)Me y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi. En una realización, R¹ está
15 opcionalmente sustituido con flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH₂ y oxetanilo. En una realización, R¹ está opcionalmente sustituido con flúor o metilo.

En una realización, R¹ representa pirrolidinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH₂ y oxetanilo.

20 En una realización, R¹ representa ciclohexanilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo o NH₂.

En otra realización, R¹ representa oxetan-3-ilo.

En otra realización, R¹ representa tetrahidrofuran-3-ilo.

En otra realización, R¹ representa tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

25 En otra realización, R¹ representa pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización, R¹ representa pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido con flúor.

En otra realización, R¹ representa t4-fluoropirrolidin-3-ilo.

En otra realización, R¹ representa piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de metilo, etilo (no sustituido o sustituido con metoxi o hidroxilo), C(O) Me
30 y oxetan-3-ilo. En otra realización, R¹ representa piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización, R¹ representa 1-metilpiperidin-4-ilo.

En otra realización, R¹ representa dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo.

En una realización, A¹ representa CR^{2A}, A² representa CR^{2B} y A³ representa CR^{2C}.

35 En otra realización, A¹ representa N, A² representa CR^{2B} y A³ representa CR^{2C}.

En otra realización, A² representa N, A¹ representa CR^{2A} y A³ representa CR^{2C}.

En otra realización, A³ representa N, A¹ representa CR^{2A} y A² representa CR^{2C}.

En otra realización, A^1 representa CR^{2A} o N, A^2 representa CR^{2B} y A^3 representa CR^{2C} .

En una realización, R^{2A} representa hidrógeno.

En una realización, R^{2B} representa hidrógeno.

En una realización, R^{2C} representa hidrógeno.

- 5 En otra realización, uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} se seleccionan independientemente de metilo y metoxi, y cualquier grupo restante de R^{2A} , R^{2B} y/o R^{2C} representa hidrógeno.

En otra realización, uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan metilo.

- 10 En otra realización, uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan metoxi.

En otra realización, uno o dos grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} se seleccionan independientemente de metil y metoxi.

- 15 En otra realización, uno o dos grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan metilo.

En otra realización, uno o dos grupos seleccionados de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan metoxi.

En otra realización, un grupo seleccionado de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representa metilo.

En otra realización, un grupo seleccionado de R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representa metoxi.

- 20 La presente divulgación, también proporciona compuestos de Fórmula (I), en donde:

A^1 representa N o CR^{2A} , A^2 representa N o CR^{2B} y A^3 representa N o CR^{2C} , en donde no más de uno de A^1 , A^2 y A^3 representa N;

- 25 R^1 representa ciclohexanilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrotiopirano y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo, $C(O)Me$ y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y

R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

La presente divulgación, también proporciona compuestos de Fórmula (I), en donde:

- 30 A^1 representa N o CR^{2A} , A^2 representa N o CR^{2B} y A^3 representa N o CR^{2C} , en donde no más de uno de A^1 , A^2 y A^3 representa N;

R^1 representa pirrolidinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y

R^{2A} , R^{2B} y R^{2C} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

- 35 En una realización, A^1 representa N o CR^{2A} , A^2 representa CR^{2B} y A^3 representa CR^{2C} ; R^1 representa ciclohexanilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrotiopirano y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos

seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo, C(O)Me y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$ y $\text{R}^{2\text{C}}$ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

En una realización, A^1 representa $\text{CR}^{2\text{A}}$ o N, A^2 representa $\text{CR}^{2\text{B}}$ y A^3 representa $\text{CR}^{2\text{C}}$;
5 R^1 representa pirrolidinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$ y $\text{R}^{2\text{C}}$ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

En una realización, A^1 representa $\text{CR}^{2\text{A}}$, A^2 representa $\text{CR}^{2\text{B}}$ y A^3 representa $\text{CR}^{2\text{C}}$; R^1
10 ciclohexanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrotiopiranilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo, C(O)Me y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$ y $\text{R}^{2\text{C}}$ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

En una realización, A^1 representa $\text{CR}^{2\text{A}}$, A^2 representa $\text{CR}^{2\text{B}}$ y A^3 representa $\text{CR}^{2\text{C}}$; R^1
15 representa pirrolidinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo y oxetanilo, en donde el etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi; y $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$ y $\text{R}^{2\text{C}}$ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metoxi.

En una realización, A^1 y A^2 representan ambos CH y A^3 representa $\text{CR}^{2\text{C}}$; R^1
20 representa ciclohexanilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrotiopiranilo y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de flúor, metilo, hidroxilo, NH_2 , dioxo, C(O)Me y oxetanilo; y $\text{R}^{2\text{C}}$ representa hidrógeno, metilo o metoxi.

En otra realización, A^1 representa N, y A^2 y A^3 representan ambos CH; R^1 representa
25 ciclohexanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metilo o C(O)Me .

En una realización, A^1 representa CH o N, y A^2 y A^3 representan ambos CH; y R^1
30 representa un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N u O opcionalmente sustituido con flúor o metilo.

En otra realización, A^1 , A^2 y A^3 representan cada uno CH; y R^1 representa piperidinilo
sustituido con metilo.

En otra realización, A^1 , A^2 y A^3 representan cada uno CH; y R^1 representa pirrolidinilo
sustituido con flúor.

En otra realización, A^1 representa N, y A^2 y A^3 representan ambos CH; R^1 representa
35 tetrahidrofuranilo.

En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 10 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 15 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 2-((4,7-dimetilquinolin-6-il) amino)-9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 20 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-2-((4-metoxi-7-metilquinolin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 25 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 30 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 35 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

- 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 5 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 10 (*R*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*R*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 15 (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 20 (*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 25 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 30 2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 35 9-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

- 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-
 purin-8-ona;
 9-((1*S*, 4*S*)-4-amino-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-
 5 8*H*-purin-8-ona;
 9-((1*r*, 4*r*)-4-amino-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-
 8*H*-purin-8-ona;
 (*R*)-7-metil-9-((1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-
 8-ona;
 10 (*S*)-7-metil-9-((1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-
 8-ona;
 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 ona;
 7-metil-9-((1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 15 ona;
 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 ona;
 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-
 dihidro-8*H*-purin-8-ona;
 20 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-
 purin-8-ona;
 9-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-
 purin-8-ona;
 9-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-
 25 purin-8-ona;
 9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-(7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 ona; y
 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-
 30 purin-8-ona;
 En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo
 que consiste en:
 7-metil-9-((1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 35 ona;
 (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
 ona; y

9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es 7-metil-9-((1-metilpiperidin-4-il)-2-(7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; (también denominado Compuesto A).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto es (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (también denominado Compuesto B).

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto es 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (también denominado Compuesto C).

Los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemihidrato, un monohidrato, un hidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos. La divulgación abarca todas las formas solvatadas y no solvatadas de compuestos de Fórmula (I), particularmente en la medida en que dichas formas poseen actividad inhibidora de PC-ADN, como por ejemplo medida usando los ensayos descritos en el presente documento.

Los átomos de los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva pueden existir como sus isótopos. La divulgación abarca todos los compuestos de Fórmula (I) donde un átomo se reemplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) donde uno o más átomos de carbono son un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C o donde uno o más átomos de hidrógeno son un isótopo ^2H o ^3H o donde uno o más átomos de nitrógeno son un isótopo ^{15}N o donde uno o más átomos de oxígeno son un isótopo ^{17}O u ^{18}O).

Determinados compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva incluyen uno o más centros quirales (es decir, asimétricos). La divulgación incluye cualquier forma ópticamente activa o racémica de un compuesto de Fórmula (I) que posee actividad inhibidora de PC-ADN, según se mide, por ejemplo, usando los ensayos descritos en el presente documento. En la medida en que una estructura o nombre químico en esta memoria descriptiva no indique la quiralidad, la estructura o nombre pretende incluir cualquier estereoisómero individual (es decir, cualquier isómero quiral individual) correspondiente a esa estructura o nombre, así como cualquier mezcla de estereoisómeros (por ejemplo, un racemato). En algunas realizaciones, se obtiene un estereoisómero individual aislándolo de

una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras realizaciones, se obtiene un estereoisómero único mediante síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (% de e.e.) de ≥ 95 , ≥ 98 % o ≥ 99 %. Convenientemente, el único enantiómero está presente con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 99 %.

De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I), que es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (% de e.e.) de ≥ 95 %, ≥ 98 % o ≥ 99 % o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Convenientemente, el único enantiómero está presente con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 99 %.

Determinados compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos existen como diastereómeros.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está en un exceso diastereomérico (% de e.d.) de ≥ 95 %, ≥ 98 % o ≥ 99 %. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente con un exceso diastereomérico (% e.d.) de ≥ 99 %.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser cristalinos y pueden tener más de una forma cristalina. Debe entenderse que la divulgación abarca cualquier forma cristalina o amorfa, o mezclas de las mismas, cuya forma posee propiedades útiles en la actividad inhibidora de PC-ADN. La manera de determinar la eficacia de una forma cristalina o amorfa mediante las pruebas estándar descritas posteriormente en la presente es sobradamente conocida.

Se sabe generalmente que los materiales cristalinos se pueden analizar utilizando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, Análisis por Difracción de Rayos x de Polvo (posteriormente en el presente documento XRPD) y Calorimetría Diferencial de barrido (posteriormente, en el presente documento, DSC).

Como un ejemplo, el compuesto del Ejemplo 44, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona exhibe cristalinidad y se ha identificado una forma cristalina, la Forma A.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, se proporciona la Forma A del Compuesto A (Ejemplo 44, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona).

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.1^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

5 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 8.5^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.1^\circ$ y 8.5° , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.1, 8.5, 12.7, 14.2, 15.4, 16.3, 18.8, 19.8, 21.5, 26.2^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

15 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 1.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 7.1^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

20 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 8.5^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene una XRPD con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 7.1^\circ$ y 8.5° en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

25 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en $2\text{-theta} = 7.1, 8.5, 12.7, 14.2, 15.4, 16.3, 18.8, 19.8, 21.5, 26.2^\circ$ en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

30 El análisis DSC del compuesto A, forma A muestra una endoterma de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 245°C y un pico a aproximadamente 246°C (figura 2).

Por consiguiente, en un aspecto adicional, se proporciona la Forma A del Compuesto B (Ejemplo 21, (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona).

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 9.7^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

5 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 12.9^\circ$.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene una XRPD con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 9.7^\circ$ y 12.9° , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 9.7, 12.5, 12.9, 15.8, 17.6, 17.9, 19.4, 21.0, 26.0, 26.4^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

15 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto A, que tiene un patrón XRPD sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la Figura 3.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 9.7^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

20 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 12.9^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 9.7^\circ$ y 12.9° en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

25 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto B, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en $2\text{-theta} = 9.7, 12.5, 12.9, 15.8, 17.6, 17.9, 19.4, 21.0, 26.0, 26.4^\circ$ en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

30 El análisis DSC del compuesto B, forma A muestra una endoterma de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 227°C y un pico a aproximadamente 228°C (Figura 4).

Por consiguiente, en un aspecto adicional, se proporciona la Forma A del Compuesto C (Ejemplo 52, 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona).

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.3^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

5 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en aproximadamente $2\text{-theta} = 15.0^\circ$.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene una XRPD con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.3^\circ$ y 15.0° , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 7.3, 15.0, 14.6, 26.5, 12.2, 26.0, 17.0, 15.9, 27.3, 10.8^\circ$, según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

15 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la Figura 5.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 7.3^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

20 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 15.0^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

25 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 7.3^\circ$ y 15.0° en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

30 De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina, la Forma A del Compuesto C, que tiene un patrón XRPD con picos específicos en $2\text{-theta} = 7.3, 15.0, 14.6, 26.5, 12.2, 26.0, 17.0, 15.9, 27.3, 10.8^\circ$ en la que dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta , según se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

35 Cuando se afirma que la presente divulgación se refiere a una forma cristalina de la Forma A del Compuesto A, Forma A del Compuesto B y Forma A del Compuesto C, el grado de cristalinidad es convenientemente mayor de aproximadamente el 60%, más convenientemente mayor de aproximadamente el 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente el 90% y más preferiblemente mayor de aproximadamente el 95%. Mucho más preferiblemente, el grado de cristalinidad es mayor de aproximadamente el 98%.

Se entenderá que los valores 2-theta del patrón XRPD pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absolutos.

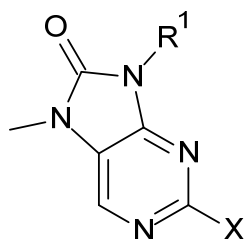
5 Se sabe que se puede obtener un patrón de XRPD que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tal como el equipo o la máquina utilizada). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por lo tanto, debe entenderse que el Compuesto A, Forma A, el Compuesto B, Forma A y el Compuesto C, Forma A de la presente divulgación no están limitados a los cristales que proporcionan patrones XRPD
10 idénticos al patrón XRPD mostrado en las figuras 1, 3 y 5, y cualquier cristal que proporcione patrones XRPD sustancialmente iguales a los mostrados en las figuras 1, 3 y 5 está dentro del alcance de la presente divulgación. Un experto en la técnica de XRPD puede juzgar la identidad sustancial de los patrones XRPD.

Los expertos en la técnica de XRPD comprenderán que la intensidad relativa de los
15 picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de más de 30 micrómetros de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, lo que puede afectar al análisis de las muestras. El experto también comprenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la
20 muestra. Por tanto los datos de los patrones de difracción presentados no deben considerarse como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

25 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos x de polvo es aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se considera los patrones XRPD en las figuras 1, 3 y 5 y al leer las Tablas A, B y C. Además, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación
30 preferida).

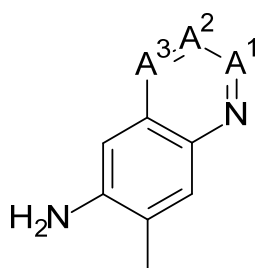
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (II):

19



(II)

o una sal del mismo, donde R¹ es como se define en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, o una forma protegida del mismo, y X es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro) con un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una sal del mismo, donde A¹, A² y A³ son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones en el presente documento. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio) y opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, Brettphos 3^a Gen) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80-100 °C).

Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (II) o (III), y sales de los mismos, son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan una realización adicional. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o una sal del mismo, donde:

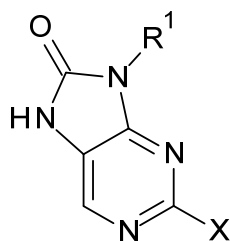
R¹ representa cicloalquilo C₄₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde el cicloalquilo C₄₋₆ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo y alcoxi C₁₋₂), ciclopropilo, hidroxilo, NH₂, dioxo, alquilo C(O)C₁₋₂, azetidino y oxetanol; y

X es un grupo saliente.

En una realización, X es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una realización, X es un átomo de cloro.

En cualquiera de las realizaciones donde se menciona un compuesto de Fórmula (II) o (III) o una sal del mismo, debe entenderse que dichas sales no necesitan ser sales farmacéuticamente aceptables.

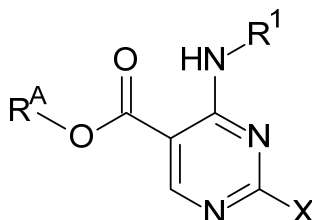
Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

donde R¹ es como se define en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, y X es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato) con un agente de metilación. Los agentes de metilación adecuados incluyen yoduro de metilo, DMF-DMA.

Los compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (V):



(V)

donde R¹ es como se define en cualquiera de las realizaciones en el presente documento;

R^A es hidrógeno; y

X es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de yodo, bromo, cloro o un grupo triflato) con difenilfosforil azida (DPPA).

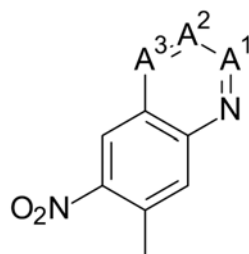
La reacción puede realizarse en condiciones estándar ya conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, DPPA, trietilamina, THF, reflujo.

Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (IV) y (V) son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan una realización adicional.

Los compuestos de Fórmula (IV) y (V) pueden prepararse por métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

21

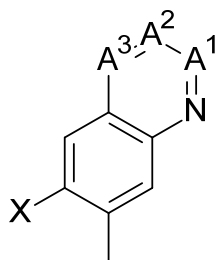
El compuesto de Fórmula (III) puede prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (VI):



(VI)

donde A¹, A² y A³ son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, con un agente reductor. Los agentes reductores adecuados incluyen Pd al 10 %/C e hidrógeno, Pd al 10 %/C y formiato amónico, cloruro de hierro/amonio.

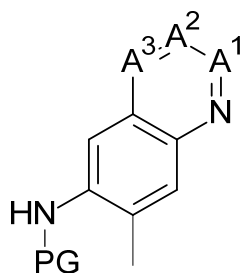
El compuesto de Fórmula (III) también puede prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (VII):



(VII)

Donde A¹, A² y A³ son como se definen en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, y X es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de bromo o cloro o un grupo triflato). La reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano) en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio) y un equivalente de amina (por ejemplo, benzofenona imina) y opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, Tris (dibencilidenacetona) dipaladio) y un ligando (BINAP) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80-100 °C).

El compuesto de Fórmula (III) también puede prepararse, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (VIII):



5

10

15

20

25

30

35

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica conocen las instancias en las que la protección se vuelve necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección. Se pueden emplear los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para consultar ejemplos de estos, remítase a T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I), (II) y (III), y cualquier intermedio utilizado para prepararlos, se pueden preparar mediante métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se usaron para medir los efectos de los compuestos descritos en la presente: a) ensayo de potencia de la enzima PC-ADN; b) Ensayo de potencia celular de PC-ADN. Durante la descripción de los ensayos, generalmente:

- i. Se han usado las siguientes abreviaturas; DMSO = dimetilsulfóxido; DTT = ditionitrosito; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético, TR-FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo, ATP = trifosfato de adenosina, DTT = ditionitrosito, ADN = ácido desoxirribonucleico, HEPES = ácido (2-hidroxietil) -1-piperazinaetanosulfónico
- ii. El valor de CI_{50} fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50 % de la actividad biológica.

Ensayo a): Ensayo de potencia de la enzima PC-ADN (enzima PC-ADN)

La actividad inhibidora de los compuestos frente a PC-ADN se determinó mediante TR-FRET midiendo un sustrato peptídico marcado con fluorescencia que se convertía en un producto fosforilado. El sustrato peptídico etiquetado con fluorescencia se adquirió en Thermo Fisher Scientific. Se generaron curvas de concentración-respuesta del compuesto semilogarítmicas de 12 puntos, con una concentración superior de 100 μ M a partir de reservas de 10 mM de compuesto solubilizado en DMSO usando un Echo 555 (Labcyte Inc., Sunnyvale, CA). Todos los ensayos se preformaron en placas blancas de bajo volumen Greiner 1536 (Greiner Bio-One, Reino Unido), en un volumen de reacción total de 3 μ l y un 1 % (v/v) de concentración final de DMSO. Las enzimas y los sustratos se añadieron por separado a las placas de compuesto y se incubaron a temperatura ambiente. Después, la reacción de cinasa se interrumpió mediante la adición de 3 μ l de tampón de parada. Las placas de ensayo detenidas se leyeron utilizando un BMG Pherastar. Los valores de CI_{50} se calcularon usando un software Genedata Screener® (Genedata, Inc., Basel, Suiza).

La proteína PC-ADN humana de longitud completa se purificó a partir del extracto de células HeLa mediante intercambio iónico. Inicialmente, la proteína PC-ADN se incubó con el compuesto durante 30 minutos a temperatura ambiente en un tampón de reacción (Hepes 50 mM pH 7.5, Brij-35 al 0.01%, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, 2 μ g/ml de ADN de timo de ternero). La reacción se inició entonces mediante la adición de ATP y sustrato peptídico marcado por fluorescencia (Fluoresceína-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific). La reacción de cinasa (ATP 18 μ M, PC-ADN 35 pM, sustrato peptídico 1.6 μ M) se interrumpió después de 40 minutos mediante la adición de 3 μ l de tampón de parada (Tris 20 mM pH 7.5, azida sódica al 0.02 %, Nonidet-P40 al 0.01 %, EDTA 20 μ M, anticuerpo Tb anti-phospho-p53 [Ser15] 4 nM. La reacción se incubó durante una hora más y las placas se leyeron en un BMG Pherastar.

Los datos se analizaron y los valores de CI_{50} se calcularon usando el software Genedata Screener® (Genedata, Inc., Basel, Suiza). Los valores de pCI_{50} se calcularon como el logaritmo negativo de la concentración molar del compuesto requerida para una reducción del 50% en la respuesta medida.

b) Ensayo de potencia celular de PC-ADN (célula PC-ADN)

Los compuestos o DMSO (dimetilsulfóxido) se dispensaron de las placas de origen que contenían compuestos a 10 mM en DMSO al 100% (v/v) o DMSO al 100%, directamente en placas de ensayo de células usando un dispensador Echo 555 Acoustic (Labcyte Inc™). Se diluyeron reservas de 10 mM de compuesto 1:100 usando un manipulador de líquido de punta fija con 96 cabezales Agilent VPrep (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) para dar cuatro diluciones de intermedio (10 mM, 100 μ M, 1 μ M, 10 nM). Esta placa de dilución de intermedio de 1:100 se usó entonces por el Echo para dispensar compuestos y DMSO directamente en las placas de células con un intervalo de dosis de 12 puntos (30, 10, 3.125, 1.25, 0.3, 0.1, 0.03125, 0.0125, 0.003, 0.001, 0.0003125, 0.00003 μ M) con el fin de calcular los valores de CI_{50} de los compuestos, con una concentración de DMSO total en el ensayo del 0.3 % (v/v).

El ensayo ELISA de células PC-ADN se realizó en la línea celular A549. Las células A549 se cultivaron en un medio celular compuesto por MEM-F12 (medio esencial mínimo F12 Sigma #D6421), suero fetal de ternera al 10% (v/v) y L-Glutamina 200 mM al 1% (v/v). Después de la recolección, las células se dispensaron en placas Costar de color negro de 384 pocillos (n.º3712, Corning) para dar 15,000 células por pocillo en un volumen total de 40 μ l de medio celular, y se incubaron durante una noche a 37 °C, al 90% de humedad relativa y CO_2 al 5% en una incubadora giratoria. Las placas ELISA de 384 pocillos de alta unión de color negro Greiner 781077 se cubrieron con 0.5 μ g/ml de anticuerpo PC-ADN (Abcam n.ºab1832) en PBS/A durante una noche a 4°C. Al día siguiente, las placas Greiner ELISA se lavaron 3 veces con PBS-T y se bloquearon con BSA /PBS al 3 % durante ~2 h, antes de un lavado 3 x adicional con PBS-T.

Los compuestos de ensayo y los controles de referencia se dosificaron directamente en las placas de células usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Las placas celulares se incubaron después durante 1 hora a 37 °C antes de recibir una dosis de radiación de 8 Gy (XRAD 320, altura de la mesa 65). Las células se incubaron durante 1 hora más antes de la eliminación de los medios celulares. Se dispensó un tampón de lisis (preparación interna con adición de comprimidos de cóctel de inhibidor de proteasa, Roche n.º 04 693 116 001 y comprimidos de inhibidor de fosfatasa, Roche n.º 04906837001) a 25 µl/pocillo y las placas se incubaron a 4°C durante 30 min. Los lisados celulares (20 µl/pocillo) se transfirieron a las placas ELISA revestidas con anticuerpo PC-ADN usando una plataforma de tratamiento de líquidos CyBio Felix, y las placas ELISA se incubaron a 4°C durante una noche.

El día siguiente, las placas de ELISA se lavaron 3 veces con PBS-T y se dispensaron con anticuerpo pS2056-PC-ADN interno (0.5 µg/ml en BSA /PBS al 3%) a 20 µl/pocillo. Las placas se incubaron con anticuerpo durante 2 h a temperatura ambiente (TA) antes de lavarlas 3 veces con PBS-T. Se dispensó anticuerpo secundario de cabra anti HRP de conejo (dilución 1:2000 en BSA /PBS al 3%; Cell Signaling n.º 7074) a 20 µl/pocillo y las placas se incubaron a TA durante 1 h antes de 3 lavados con PBS-T.

La solución de sustrato de trabajo QuantaBlu (Thermo Scientific n.º 15169, preparada según las instrucciones del fabricante) se dispensó a 20 µl/pocillo y las placas se incubaron a TA durante 1 h antes de dispensar 20 µl/pocillo con solución de parada QuantaBlu incluida en el kit (Thermo Scientific n.º 15169). La intensidad de fluorescencia de los pocillos individuales se determinó usando un lector de placas PerkinElmer EnVision.

Los datos se analizaron y los valores de CI_{50} se calcularon usando el software Genedata Screener® (Genedata, Inc., Basel, Suiza). Los valores de pCI_{50} se calcularon como el logaritmo negativo de la concentración molar del compuesto requerida para una reducción del 50% en la respuesta medida.

c) Ensayo de enzima TTK

La actividad inhibidora de los compuestos contra TTK se determinó en un ensayo de unión a Eu cinasa LanthaScreen® ejecutado por ThermoFisher Scientific como parte de su servicio de perfil de cinasa bioquímica SelectScreen®. El formato de ensayo de unión a Eu cinasa LanthaScreen® utiliza la unión de un conjugado Alexa Fluor® o "trazador" a una cinasa, que se detecta mediante la adición de un anticuerpo anti-etiqueta marcado con Eu. La unión del trazador y el anticuerpo a una cinasa da como resultado un alto grado de FRET, mientras que el desplazamiento del trazador con un inhibidor de cinasa da como resultado una pérdida de FRET. El grado de FRET medido en el ensayo se usa para determinar la unión de un compuesto.

Se generaron curvas de concentración-respuesta del compuesto de dilución en tres veces de 10 puntos, con una concentración superior de 10 µM a partir de reservas de 10 mM

de compuesto solubilizado en DMSO. Todos los ensayos se realizaron en placas Greiner de 384 pocillos de bajo volumen, de color blanco (cat. n.º 784207, Greiner), en un volumen de reacción total de 16 µl y concentración de DMSO final al 1 % (v/v). Se añadieron por separado 3.84 µl de tampón cinasa (HEPES 50 mM, pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM), 8 µl de mezcla 2x de cinasa/anticuerpo (concentraciones finales TTK 5 nM, Eu-anti-GST 2 nM, preparadas en tampón cinasa) y 4 µl de solución de trazador marcado 4x AlexaFluor® (concentraciones finales Tracer 236 30 nM, preparadas en tampón cinasa) a las placas de compuesto, se colocaron en un agitador de placas durante 30 segundos, y después se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron entonces usando un lector de placas de fluorescencia. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando el software XLfit (IDBS Ltd, Surrey, Reino Unido), con el ajuste de la curva para el modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoidal).

d) Ensayos de enzima Aurora-A, Aurora-B, JAK1, JAK2, JAK3

La actividad inhibidora de los compuestos contra AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 y JAK3 se determinó en ensayos Z'-LYTE® realizados por ThermoFisher Scientific como parte de su servicio de perfil de cinasa bioquímica SelectScreen®. El formato de ensayo bioquímico Z'-LYTE® emplea un formato de enzima acoplada basada en fluorescencia y se basa en la sensibilidad diferencial de los péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. El sustrato peptídico está marcado con dos fluoróforos, uno en cada extremo, que forman un par de FRET. En la reacción primaria, la cinasa transfiere el gamma-fosfato de ATP a un único residuo de tirosina, serina o treonina en un péptido FRET sintético. En la reacción secundaria, una proteasa específica de sitio reconoce y escinde péptidos FRET no fosforilados. La fosforilación de péptidos FRET suprime la escisión por el Reactivo de Desarrollo. La escisión altera FRET entre los fluoróforos donante (es decir, cumarina) y aceptor (es decir, fluoresceína) en el péptido FRET, mientras que los péptidos FRET sin fosforilación conservados mantienen la FRET. Un método ratiométrico, que calcula la relación (la relación de emisión) de la emisión del donante a la emisión del aceptor después de la excitación del fluoróforo donante a 400 nm, se usa para cuantificar el progreso de la reacción. Tanto los péptidos FRET escindidos como los no escindidos contribuyen a las señales de fluorescencia y, por lo tanto, a la relación de emisiones. El grado de fosforilación del péptido FRET se puede calcular a partir de la Relación de emisión. La relación de emisión permanecerá baja si el péptido FRET está fosforilado (es decir, sin inhibición de cinasa) y será alto si el péptido FRET no está fosforilado (es decir, inhibición de cinasa).

Se generaron curvas de concentración-respuesta del compuesto de dilución en tres veces de 10 puntos, con una concentración superior de 10 µM a partir de reservas de 10 mM de compuesto solubilizado en DMSO. Todos los ensayos se realizaron en placas Corning de 384 pocillos de color negro, de bajo volumen y sin unión (Cat. n.º 4514, Corning), en un

volumen de reacción total de 10 µl y concentración de DMSO final al 1 % (v/v). Se añadieron por separado 2.4 µl de tampón cinasa (HEPES 50 mM, pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM), 5 µl de mezcla 2x de péptido/cinasa (detallada a continuación para cada cinasa) y 2.5 µl de solución de ATP 4x (preparada en tampón cinasa) a las placas de compuesto, se colocaron en un agitador de placas durante 30 segundos, y luego se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción de la cinasa se inactivó entonces mediante la adición de 5 µl de reactivo de desarrollo (propiedad de ThermoFisher Scientific). Las placas de ensayo se colocaron en un agitador de placas durante 30 segundos, se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, y luego se leyeron utilizando un lector de placas de fluorescencia. Los valores de Cl₅₀ se calcularon usando el software XLfit (IDBS Ltd, Surrey, Reino Unido), con el ajuste de la curva para el modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoidal).

Aurora A (AurA): La mezcla 2X AURKA (Aurora A)/Ser/Thr 01 (propiedad de ThermoFisher Scientific) se preparó en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. La reacción de cinasa de 10 µl final consistió en AURKA 15 nM (Aurora A), Ser/Thr 01 2 µM y ATP 10 µM (Km app) en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. Después de 1 hora de incubación de la reacción de cinasa, se añadieron 5 µl de una dilución 1:4096 del reactivo de desarrollo.

Aurora B (AurB): La mezcla 2X AURKB (Aurora B)/Ser/Thr 01 (propiedad de ThermoFisher Scientific) se preparó en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. La reacción de cinasa de 10 µl final consistió en AURKB 23 nM (Aurora B), Ser/Thr 01 2 µM y ATP 75 µM (Km app, medido como ATP 81 µM) en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. Después de 1 hora de incubación de la reacción de cinasa, se añadieron 5 µl de una dilución 1:4096 del reactivo de desarrollo.

JAK1: La mezcla 2X JAK1/Tyr 06 (propiedad de ThermoFisher Scientific) se preparó en HEPES 50 mM pH 6.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, NaN₃ al 0.02%. La reacción de cinasa de 10 µl final consistió en JAK1 74 nM, Tyr 06 2 µM y ATP 75 µM (Km app, medido como ATP 87 µM) en HEPES 50 mM pH 7.0, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, NaN₃ al 0.01%. Después de 1 hora de incubación de la reacción de cinasa, se añadieron 5 µl de una dilución 1:128 del reactivo de desarrollo.

JAK2: La mezcla 2X JAK2/Tyr 06 (propiedad de ThermoFisher Scientific) se preparó en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. La reacción de cinasa de 10 µl final consistió en JAK2 0.27 nM, Tyr 06 2 µM y ATP 25 µM (Km app, medido como ATP 31 µM) en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. Después de 1 hora de incubación de la reacción de cinasa, se añadieron 5 µl de una dilución 1:128 del reactivo de desarrollo.

JAK3: La mezcla 2X JAK3/Tyr 06 (propiedad de ThermoFisher Scientific) se preparó en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. La reacción de cinasa de 10 µl final consistió en JAK3 2.4 nM, Tyr 06 2 µM y ATP 10 µM (Km app, medido como ATP 14 µM) en HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 al 0.01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM.

- 5 Después de 1 hora de incubación de la reacción de cinasa, se añadieron 5 µl de una dilución 1:128 del reactivo de desarrollo.

Los ejemplos se probaron en los ensayos anteriores y se observaron los siguientes datos (los datos mostrados son la media aritmética de los valores de pCI₅₀ observados en dos o más experimentos).

Ejemplo	pCI ₅₀ de enz PC- ADN	pCI ₅₀ de célula PC- ADN	pCI ₅₀ de enz TTK	pCI ₅₀ de enz JAK1	pCI ₅₀ de enz JAK2	pCI ₅₀ de enz JAK3	pCI ₅₀ de enz AurA	pCI ₅₀ de enz AurB
1	10.0	6.7	5.9	<5	<5.2	<5	<5	<5
2	9.8	7.3	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
3	>10	7.2	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
4	9.0	6.6	6.0	<5	<5	<5	<5	<5
5	9.1	7.0	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
6	>10	8.3	7.2	<5	<5	<5	<5	<5
7	>10	7.3	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
8	>10	8.0	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
9	>10	8.1	6.1	<5	<5	<5	<5.1	<5
10	>10	8.0	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
11	9.8	7.7	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
12	>10	7.7	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
13	9.7	7.8	6.5	<5	<5	<5	<5	<5
14	>10	8.0	7.0	<5	<5	<5	<5	<5
15	>10	7.8	6.6	<5	<5	<5	<5	<5
16	>10	7.8	6.7	<5	<5	<5	<5	<5
17	>10	7.0	6.5	<5	<5	<5	<5	<5

5	18	9.6	7.3	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
	19	9.8	7.6	6.7	<5	<5	<5	<5	<5
	20	10.0	7.7	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
	21	>10	7.8	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
	22	9.8	7.6	5.5	<5	<5	<5	<5	<5
10	23	9.4	7.2	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
	24	9.1	7.1	5.6	<5	<5	<5	<5	<5
	25	9.7	7.4	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
	26	9.8	7.4	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
	27	>10	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
15	28	>10	7.8	6.1	<5	<5	<5	5.3	<5
	29	>10	7.6	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
	30	9.9	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
	31	9.9	7.6	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
	32	>10	7.7	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
20	33	9.3	6.9	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
	34	>10	7.5	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
	35	>10	7.4	5.9	<5	<5	5.2	<5	<5
	36	9.7	7.5	6.0	<5	<5.1	<5	<5	<5
	37	9.2	6.5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
25	38	8.0	5.5	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
	39	9.0	7.1	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
	40	9.5	6.8	5.8	<5	<5	<5.1	<5	<5
	41	8.6	6.2	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
	42	8.9	6.5	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
30	43	7.8	5.7	<5	<5	<5	<5	<5	<5
	44	8.5	6.7	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
	45	9.2	7.0	5.2	<5	<5	<5	<5	<5

46	8.1	6.2	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
47	9.0	6.7	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
48	9.0	6.5	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
49	8.8	6.6	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
50	8.4	6.4	5.2	<5	<5	<5	<5	<5
51	>10	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
52	9.3	7.0	5.6	<5	<5	<5.1	<5	<5

A partir de los datos medidos se puede ver que los Ejemplos son inhibidores de PC-ADN que son selectivos contra estas dianas particulares: TTK, JAK1, JAK2, JAK3, Aurora A, Aurora B. Al comparar la enzima, los valores pCl_{50} indican que los Ejemplos tienen >2.5 unidades log de selectividad de PC-ADN con respecto a las demás dianas mostradas. Esto equivale a una selectividad >300 veces mayor entre los valores de Cl_{50} .

Además, ciertos inhibidores de PC-ADN de Fórmula (I) muestran un buen volumen de distribución y, en consecuencia, pueden tener una semivida *in vivo* más larga, en particular, cuando R^1 es un grupo básico, por ejemplo, cuando R^1 es pirrolidinilo o piperidinilo. La semivida más larga significa que estos compuestos pueden ser útiles para ciertos escenarios de terapia de combinación.

Los datos farmacocinéticos para los Ejemplos 44 y 52 se muestran en la Tabla D. Los datos se obtuvieron de la recogida de plasma hasta 24 h después de una dosis aguda de un compuesto de Fórmula (I) para ratas han wistar o perros beagle. A las ratas han wistar se les administró: i) el Ejemplo 44 como una dosis intravenosa de 1 mg/kg (agua desionizada al 100%, pH ajustado a 3.96 usando HCl 1 M) o una dosis oral de 5 mg/kg (5 % de DMSO/95 % de SBE-B-CD) (30% p/v) en agua, pH ajustado a 3.87 usando HCl 1 M), o ii) el Ejemplo 52 como una dosis intravenosa de 0.5 mg/kg (5% de DMSO/95% de SBE-B- CD (30% p/v) en agua) o una dosis oral de 1 mg/kg (100% (0.5% de HPMC/0.1% de TWEEN en agua)). A los perros beagle se les administró: i) el Ejemplo 44 (DMSO/95% de SBE-B-CD (30% p/v) en agua para ambas vías de administración) como una dosis intravenosa de 0.5 mg/kg o una dosis oral de 1 mg/kg, o ii) el Ejemplo 52 como una dosis intravenosa de 0.5 mg/kg (5% de DMSO/95% de SBE-B-CD (30% p/v) en agua) o una dosis oral de 1 mg/kg (100% (0.5% de HPMC/0.1% de TWEEN en agua)).

Tabla D

	Ejemplo 44	Ejemplo 52
PC de Rata Discreta:		

5

10

Aclaramiento (CL)	13 ml/min/kg	12.2 ml/min/kg
Volumen de distribución (V)	3.4 l/kg	1.65 l/kg
oral $t_{1/2}$	3.9 h	3.6 h
iv $t_{1/2}$	4.3 h	4.6 h
PC de Perro Discreta:		
Aclaramiento (CL)	7.5 ml/min/kg	16 ml/min/kg
Volumen de distribución (V)	7.8 l/kg	5.4 l/kg
oral $t_{1/2}$	no determinada	6.3 h
iv $t_{1/2}$	15 h	6.2 h

15

Los compuestos pueden seleccionarse además en función de otras propiedades biológicas o físicas que pueden medirse con técnicas conocidas en la técnica y que pueden utilizarse en la evaluación o selección de compuestos para su aplicación terapéutica o profiláctica.

Como resultado de su actividad inhibidora de PC-ADN, se espera que los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sean útiles en terapia.

20

En consecuencia, los compuestos de la presente divulgación son valiosos como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente divulgación son valiosos como agentes antiproliferativos, apoptóticos y/o antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades en las que se desarrollan tumores sólidos y/o líquidos. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente divulgación sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de PC-ADN. Además, se espera que los compuestos de la presente divulgación sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que están mediados solo o en parte por PC-ADN. Por lo tanto, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de la enzima PC-ADN en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

25

30

Como se indica en el presente documento, los inhibidores de PC-ADN deben ser de valor terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular los tumores sólidos y sus metástasis, y los tumores hematológicos.

35

Los efectos anticancerosos que son por lo tanto útiles en el tratamiento del cáncer en un paciente incluyen, pero no se limitan a, efectos antitumorales, la tasa de respuesta, el tiempo que transcurre hasta el avance de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de un método de tratamiento de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, la inhibición del crecimiento del tumor, el retraso del crecimiento del tumor, la

regresión del tumor, la contracción del tumor, que transcurra más tiempo antes de que el tumor vuelva a crecer después de la interrupción del tratamiento y la ralentización del avance de la enfermedad. Los efectos anticancerosos incluyen el tratamiento profiláctico así como también el tratamiento de la enfermedad existente.

- 5 En los casos donde se menciona "cáncer", este incluye tanto cáncer no metastásico como cáncer metastásico, de modo que el tratamiento del cáncer implica el tratamiento tanto de tumores primarios como de metástasis tumorales.

 "Actividad inhibidora de PC-ADN" se refiere a una disminución en la actividad de PC-ADN como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula (I), o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con la actividad de cinasa de PC-ADN en ausencia del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal disminución en la actividad puede ser debida a la interacción directa del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con PC-ADN, o debido a la interacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del mismo con uno o más factores que a su vez afectan a la actividad de PC-ADN. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir la PC-ADN uniéndose directamente a la PC-ADN, haciendo que (directa o indirectamente) otro factor disminuya la actividad de PC-ADN, o disminuyendo (directamente o indirectamente) la cantidad de PC-ADN presente en la célula u organismo.

- 20 El término "terapia" tiene el significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye la "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

- 25 El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está protegido temporal o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

- 30 El término "tratamiento" se usa como sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" puede considerarse como "aplicar terapia" donde "terapia" es como se define en el presente documento.

 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 35 En una realización, se proporciona el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por PC-ADN. En una realización, dicha enfermedad mediada por PC-ADN es cáncer. En una realización, dicho cáncer es un cáncer sólido o hematológico. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PC-ADN. En una realización, dicha enfermedad mediada por PC-ADN es cáncer. En una realización, dicho cáncer es un cáncer sólido o hematológico. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una realización, se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad en la que la inhibición de PC-ADN es beneficiosa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicha enfermedad es cáncer. En una realización, dicho cáncer es un cáncer sólido o hematológico. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una realización se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) como se describe en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, que es eficaz para proporcionar "terapia" en un sujeto o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente

eficaz puede causar cualquiera de los cambios que pueden observarse o medirse en un sujeto como se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" anteriormente. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño total del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en
5 órganos periféricos incluyendo, por ejemplo, el tejido blando y el hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de dichos efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la
10 inhibición de la actividad de PC-ADN. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TTP), las tasas de respuesta (RR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Como se reconoce por los expertos en la técnica, las cantidades eficaces pueden variar dependiendo de la ruta de administración, el uso de excipientes y el uso
15 conjunto con otros agentes. Por ejemplo, cuando se usa una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable descritos en esta memoria descriptiva, y la cantidad de otro agente o agentes farmacéuticamente activos son, cuando se combinan, conjuntamente eficaces para tratar una trastorno dirigido en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas están en una "cantidad terapéuticamente
20 eficaz" si, cuando se combinan, son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de PC-ADN como se ha descrito anteriormente. Típicamente, dichas cantidades pueden determinarse por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en esta memoria descriptiva para el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo, y un intervalo o intervalos de dosificación aprobados o publicados de otro modo del otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos.

"Animales de sangre caliente" incluyen, por ejemplo, seres humanos.

En una realización, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de
30 sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho cáncer es un cáncer sólido o hematológico. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células
35 escamosas de cabeza y cuello.

En cualquier realización donde el cáncer se menciona en un sentido general, dicho cáncer puede ser un cáncer sólido o un cáncer hematológico, por ejemplo cáncer de mama,

cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

El tratamiento anticanceroso descrito en esta memoria descriptiva puede ser útil como terapia única, o puede implicar, además de la administración del compuesto de Fórmula (I),
5 cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia; o una combinación de dichas terapias adicionales. Dicha cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I).

En los casos donde se administra una terapia de combinación "de manera
10 simultánea", esto incluye el tratamiento de un paciente con una sola forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia contra el cáncer adicional; y asimismo, la dosificación simultánea de formas farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una por separado uno de los compañeros de combinación respectivos.

En los casos donde se administra una terapia de combinación "de manera secuencial"
15 o "por separado", esto incluye el tratamiento de un paciente con una primera forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de tratamiento del mismo paciente con una segunda forma farmacéutica que comprende una sustancia contra el cáncer adicional; o el
20 tratamiento de un paciente con una sola forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende una sustancia contra el cáncer particular, seguido del tratamiento del mismo paciente con una segunda forma farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El intervalo entre las dosis secuenciales o por separado puede determinarse por un profesional experto, remitiéndose a la información en
25 la presente memoria descriptiva.

La radioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de terapia:

- i. Radioterapia externa con radiación electromagnética, y radioterapia intraoperatoria con radiación electromagnética;
- ii. Terapia de radiación interna o braquiterapia; incluyendo radioterapia intersticial o
30 radioterapia intraluminal; o
- iii. Radioterapia sistémica, que incluye, pero sin limitación, yodo 131 y estroncio 89.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y radioterapia, para su uso en el tratamiento de
cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal
35 farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra junto con radioterapia.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y radioterapia, para su uso en el tratamiento simultáneo, por separado o secuencial del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con radioterapia. En una realización, se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y radioterapia, en la que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la radioterapia son eficaces conjuntamente en la producción de un efecto anticanceroso.

En una realización, se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente radioterapia, en la que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la radioterapia son eficaces conjuntamente en la producción de un efecto anticanceroso. En una realización, el cáncer es un cáncer sólido.

En cualquier realización, la radioterapia se selecciona del grupo que consiste en una o más de las categorías de radioterapia enumeradas en los puntos (i) - (iii) anteriores.

La quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de sustancias antitumorales:

- i. fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposómica, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina y mitramicina); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y camptotecina);
- ii. inhibidores de los mecanismos de reparación del ADN, como la quinasa CHK; Inhibidores de ATM (tales como AZD0156 y AZD1390); inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP, incluido olaparib); inhibidores de la quinasa ATR (tal como cerelasertib/AZD6738); e inhibidores de la quinasa WEE1 (tal como adavosertib/AZD1775/MK-1775); y

- iii. enfoques de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, los enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como el bloqueo de anticuerpos contra PD-L1 (por ejemplo, durvalumab/MEDI4736).

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su uso en el tratamiento de cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra junto con una sustancia antitumoral adicional. En una realización, hay una sustancia antitumoral adicional. En una realización, hay dos sustancias antitumorales adicionales. En una realización, hay tres o más sustancias antitumorales adicionales.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional para su uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con una sustancia antitumoral adicional.

En una realización, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional, en donde las cantidades del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sustancia antitumoral adicional son eficaces conjuntamente en la producción de un efecto anticanceroso.

En una realización, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrar simultánea, separada o secuencialmente al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sustancia antitumoral adicional son eficaces conjuntamente en la producción de un efecto anticanceroso.

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional se selecciona del grupo que consiste en una o más sustancias antitumorales enumeradas en los puntos (i) - (iii) anteriores.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico para su uso en el tratamiento de cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer,

donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra junto con al menos un agente antineoplásico. En una realización, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos en el punto (i) anterior.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico para su uso en el tratamiento simultáneo, por separado o secuencial del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o
10 secuencialmente con al menos un agente antineoplásico. En una realización, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos en el punto (i) anterior.

En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada entre el grupo que consiste en doxorrubicina o doxorrubicina liposómica, olaparib, AZD6738 y AZD0156, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización,
15 se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra junto con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorrubicina o doxorrubicina liposómica, olaparib, AZD6738 y AZD0156.
20

En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada entre el grupo que consiste en doxorrubicina o doxorrubicina liposómica, olaparib, AZD6738 y AZD0156 para su uso en el tratamiento simultáneo, por separado o
25 secuencial del cáncer. En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera simultánea, por separado o secuencial con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada entre el grupo que consiste en doxorrubicina o doxorrubicina liposómica, olaparib, AZD6738 y AZD0156.
30

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra junto con olaparib. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el
35 compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra simultánea, separada o secuencialmente con olaparib.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra junto con doxorrubicina o doxorrubicina liposómica. En una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera simultánea, por separado o secuencial con doxorrubicina o doxorrubicina liposómica.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su uso en el tratamiento de cáncer. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un kit que comprende:

- a) Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma farmacéutica unitaria;
- b) Una sustancia antitumoral adicional más en una forma de dosificación unitaria adicional;
- c) Medios de recipiente para contener dicha primera y adicional forma de dosificación unitaria; y opcionalmente
- d) Instrucciones de uso.

En una realización, la sustancia antitumoral comprende un agente antineoplásico.

En cualquier realización en la que se menciona un agente antineoplásico, el agente antineoplásico es uno o más de los agentes enumerados en el punto (i) anterior.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para su uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u

oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido), o para administración parenteral (para ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular), o como un supositorio para la dosificación rectal. Las composiciones pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, ya conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, dicho cáncer es un cáncer sólido o un cáncer hematológico. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gástrico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Normalmente, el compuesto de fórmula (I) se administrará a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el intervalo de 2.5-5000 mg/m² de área corporal del animal o de aproximadamente 0.05-100 mg/kg y esta proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrá habitualmente, por ejemplo, 0.1-250 mg de principio activo. La dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular, las terapias que se administran conjuntamente, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando.

EJEMPLOS

Las diversas realizaciones se ilustran por los siguientes Ejemplos. La realización no ha de interpretarse como limitada a los Ejemplos.

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales. Todos los disolventes y reactivos comerciales eran de calidad para uso en laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

Durante la preparación de los Ejemplos, generalmente:

(i) se realizaron operaciones a temperatura ambiente (t_a), es decir, el intervalo de 17 a 25 °C y en una atmósfera de un gas inerte, tal como N_2 o Ar a menos que se indique otra cosa;

5 (ii) en general, el transcurso de las reacciones fue seguido de cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC o UPLC) que se acopló normalmente a un espectrómetro de masas (LCMS). Los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente los mínimos que se pueden obtener;

10 (iii) cuando fue necesario, las soluciones orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se realizaron procedimientos de tratamiento usando técnicas de separación de fases tradicionales o usando SCX como se describe en (xiii), se realizaron evaporaciones por evaporación rotatoria al vacío o en un Genevac HT-4/EZ-2 o Biotage V10;

(iv) los rendimientos, cuando se indiquen, no son necesariamente los máximos que se pueden obtener y, cuando se requirió, las reacciones se repitieron si se necesitaba una mayor cantidad del producto de reacción;

15 (v) en general, las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o técnicas de espectrometría de masas; los datos del espectro de masas por electropulverización se obtuvieron generalmente, usando un Waters Acquity UPLC acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar individual Waters que adquirió tanto datos de iones positivos como negativos y en general, solo se informan
20 iones relacionados con la estructura principal; los valores de desplazamiento químico de RMN de protón se midieron en la escala delta utilizando un espectrómetro Bruker AV500 que funcionaba con una intensidad de campo de 500 MHz, un Bruker AV400 que funcionaba a 400 MHz o un Bruker AV300 que funcionaba a 300 MHz. A menos que se indique otra cosa, los espectros de RMN se obtuvieron a 500 MHz en d_6 -dimetilsulfóxido. Se han usado las
25 siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho; qn, quintuplete; (vi) a menos que se indique otra cosa, los compuestos que contenían un átomo asimétrico de carbono y/o azufre no se resolvieron;

(vii) los intermedios no necesariamente se purificaron completamente, pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante TLC, HPLC analítica/UPLC y/o análisis de RMN
30 y/o espectrometría de masas;

(viii) a menos que se indique otra cosa, se realizó un análisis por cromatografía en columna ultrarrápida (fcc) sobre gel de sílice Merck Kiesel (Art. 9385) o sobre sílice de fase inversa (gel de sílice Fluka 90 C18) o sobre cartuchos de Siliciclo (sílice 40-63 μm , 4 a 330 g de peso) o sobre cartuchos Grace resolv (4 – 120 g), o sobre columnas RediSep Rf 1.5 Flash
35 o sobre columnas de alto rendimiento RediSep Rf Gold Flash (150 – 415 g de peso), o sobre

columnas de fase inversa RediSep Rf Gold C18 (20 – 40 μm de sílice) manualmente o automatizadas usando un sistema Isco CombiFlash Companion o un sistema similar;

(ix) la HPLC preparativa de fase inversa (RP HPLC) se realizó sobre sílice de fase inversa C18 usando generalmente una columna Waters XSelect CSH C18 (5 μm de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas polares decrecientes como eluyente, por ejemplo, [que contenían ácido fórmico al 0.1% o hidróxido de amonio acuoso al 0.3-5% ($d = 0.91$)] como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B; un procedimiento típico será como se indica a continuación: un gradiente de disolvente durante 10-20 minutos, a 40-50 ml por minuto, de una mezcla 95:5 de disolventes A y B respectivamente a una mezcla 5:95 de disolventes A y B (o una relación alternativa según sea apropiado).

(x) se usaron los siguientes métodos de UPLC analítica; en general, se usó sílice C18 de fase inversa con un caudal de 1 ml/minuto y la detección se realizó por espectrometría de masas por electropulverización y por absorbancia UV registrando un intervalo de longitud de onda de 220-320 nm. El análisis por UPLC analítica se realizó sobre sílice de fase inversa CSH C18, usando una columna Waters XSelect CSH C18 con dimensiones 2.1 x 50 mm y un tamaño de partícula de 1.7 micrómetros). Se empleó análisis de gradiente usando mezclas polares decrecientes como eluyente, por ejemplo, mezclas polares decrecientes de agua (que contenían ácido fórmico al 0.1% o amoniaco al 0.1%) como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B. Un método de UPLC analítica de 2 minutos típico empleará un gradiente de disolvente durante 1.3 minutos, a aproximadamente 1 ml por minuto, de una mezcla 97:3 de disolventes A y B respectivamente a una mezcla 3:97 de disolventes A y B.

(xi) cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo, una sal de monoclóhidrato o una sal diclorhidrato, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos del compuesto; la estequiometría exacta de la sal no se determinó generalmente, por ejemplo, por medio de datos del análisis elemental;

(xii) cuando las reacciones mencionan el uso de un microondas, se utilizó uno de los siguientes reactores de microondas: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator o CEM Explorer;

(xiii) los compuestos se purificaron mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte (SCX) utilizando columnas Isolute SPE flash SCX-2 o SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, Reino Unido);

(xiv) los siguientes métodos de HPLC preparativa quiral se realizaron usando una HPLC Gilson GX-281 y una DAICEL CHIRALPAK IC (2 x 25 cm, 5 μm) o DAICEL CHIRALPAK IF (2 x 25 cm, 5 μm) o Columna OBD C18 de XBridge Prep (3 x 15 cm, 5 μm); en general, un caudal de entre 10-350 ml/minuto y la detección se realizó por absorbancia UV a una longitud de onda típica de 254 nm. Se usó una concentración de muestra de aproximadamente 1-100

mg/ml en una mezcla de disolvente adecuada con un volumen de inyección de entre 0.5-10 ml y un tiempo de realización de entre 10-150 minutos y una temperatura de estufa típica de 25-35°C;

(xv) los siguientes métodos de HPLC quiral analítica se realizaron usando Shimadzu UFLC y una Daicel CHIRALPAK IC-3 (50 x 4.6 mm 3 μ m) o Daicel CHIRALPAK IF-3 (50 x 4.6 mm 3 μ m); en general, un caudal de 1 ml/minuto y la detección se realizó por absorbancia UV a una longitud de onda típica de 254 nm. Se utilizó una concentración de muestra de aproximadamente 1 mg/ml en un disolvente adecuado, tal como EtOH, con un volumen de inyección de aproximadamente 10 μ l y un tiempo de ejecución de 10-60 minutos y una temperatura típica del horno de 25-35°C;

(xvi) se usaron los siguientes métodos de cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC); en general un caudal de aproximadamente 70 ml/minuto y la detección se realizó por absorbancia UV a una longitud de onda típica de 254 nm. Se utilizó una concentración de muestra de aproximadamente 100 mg/ml en un solvente adecuado, tal como EtOH, con un volumen de inyección de aproximadamente 0.5 μ l y un tiempo de análisis de 10-150 minutos y una temperatura típica del horno de 25-35°C;

(xvii) en general, los Ejemplos y los compuestos intermedios se nombraron usando ACD Name, "Structure to Name" parte de ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) o Biovia Draw 2016;

(xviii) además de las mencionadas anteriormente, se han usado las siguientes abreviaturas:

Ac ₂ O	anhídrido acético	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	iPrOH	iso-propanol
CDCl ₃	Cloroformo deuterado	MeCN	acetonitrilo
conc.	Concentrado	Mel	yodometano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	MeOD	D ₄ -metanol
DCM	diclorometano	MeOH	metanol
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina	MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
DMA	N,N-dimetilacetamida	m/z	pico(s) de espectrometría de masas

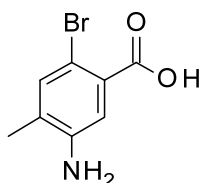
	DMAP	4-dimetilaminopiridina	NaH	Hidruro de sodio
	DME	1,2-dimetoxietano	NBS	N-Bromosuccinimida
	DMF	N,N-dimetilformamida	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
5	DMF-DMA	dimetilformamida dimetilacetal	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
	DMSO	Dimetilsulfóxido	ta	Temperatura ambiente
	DSC	Calorimetría diferencial de barrido	Sat.	saturado/a
	Et ₃ N	triethylamina	SCX	Intercambio catiónico fuerte
10	EtOAc	Acetato de etilo	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	Et ₂ O	éter dietílico	TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
15	EtOH	etanol	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	FA	ácido fórmico	THF	tetrahidrofurano
	fcc	cromatografía en columna ultrarrápida	DRXP	Difracción de rayos x de polvo
	h	hora(s)		
20	RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo		
	RuPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)		
25	Brettphos Pd G3	Metasulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) metanosulfonato		

(xix) Para el análisis de XRPD, el instrumento utilizado fue un Bruker D4. El difractograma de polvo de rayos X se determinó colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte para obleas de cristal de silicio simple (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre que funcionaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms. La fuente de rayos X colimados se hizo pasar a través de una rendija automática de divergencia variable, ajustada a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de 5.89 mm y una rendija detectora de 9.55 mm. Las muestras se midieron en una geometría de reflexión en una configuración $\theta - 2\theta$ a lo largo del intervalo de barrido de 2° a 40° 2 θ con una exposición nominal de 0.12 segundos por 0.02° de incremento. El instrumento estaba equipado con un detector sensible a

la posición (Lynxeye). Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X de polvo sobreentenderán que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micras y relaciones entre las dimensiones no unitarias lo que puede afectar al análisis de las muestras. El experto también comprenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra. Por consiguiente, los datos de los patrones de difracción presentados no se deben considerar como valores absolutos.

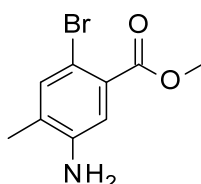
(xx) Para la Calorimetría Diferencial de Barrido, el instrumento utilizado fue Q2000 DSC de TA Instruments. Normalmente, se calentaron menos de 3 mg de material contenido en una cápsula de aluminio estándar dotada de una tapa en el intervalo de temperaturas de 25°C a 300°C con una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó un gas de purga usando nitrógeno- caudal 50 ml por minuto. Se analizaron los datos térmicos usando software convencional, p. ej., Universal v.4.5A de TA INSTRUMENTS®.

Intermedio 1: Ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico



Se añadió NBS (11.87 g, 66.15 mmol) en porciones al ácido 3-amino-4-metilbenzoico (10.00 g, 66.15 mmol) en DMF (50 ml) a 5 °C durante un período de 5 minutos para que la temperatura no subiera por encima de 15 °C. La solución resultante se agitó a 5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (250 ml) con agitación. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó para proporcionar el compuesto del título (15.21 mg, 100%) en forma de un sólido de color rosa claro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.04 - 2.09 (3H, m), 5.21 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, d), 12.84 (1H, s).

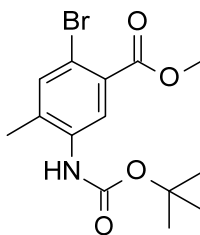
Intermedio 2: 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4.80 ml, 66.11 mmol) a ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (15,21 g, 66.11 mmol) en MeOH (200 ml) a 20°C durante un período de 5 minutos. La solución resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se

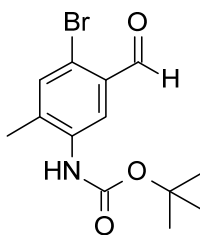
dejó enfriar, se inactivó con una pequeña cantidad de agua y el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se pasó a través de un papel de filtro de separación de fases y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (14.85 g, 92%) en forma de un aceite de color rojo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.06 - 2.11 (3H, m), 3.80 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.22 - 7.28 (1H, m); *m/z* MH⁺ 244.

Intermedio 3: 2-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonilamino))-4-metilbenzoato de metilo



Se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (20.40 g, 93.47 mmol) a 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (15.21 g, 62.31 mmol) en etanol (125 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron otros 0.5 eq. de di-*terc*-butil dicarbonato (6.80 g, 31.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h más. El EtOH se eliminó al vacío y la suspensión resultante se diluyó con *n*-heptano (250 ml). El sólido se retiró por filtración, se lavó con *n*-heptano y se secó para proporcionar el compuesto del título (14.82 g, 69%) en forma de un sólido gris; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.48 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.56 - 7.6 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.73 (1H, s); *m/z* MH⁺ 344.

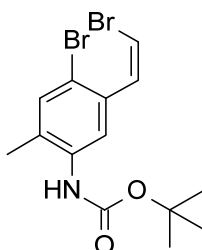
Intermedio 4: *terc*-butil (4-bromo-5-formil-2-metilfenil)carbamato



Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 100 ml, 100.0 mmol) al 2-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilbenzoato de metilo (11.47 g, 33.33 mmol) en DCM (200 ml) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió lentamente metanol (20 ml) para desactivar la reacción y la solución se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. 0.5 M (250 ml) y dietil éter (250 ml). La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera (200 ml), se pasó a través de un papel de filtro de separación de fases y el disolvente se eliminó al vacío para dar una mezcla del aldehído y el alcohol deseados. Se

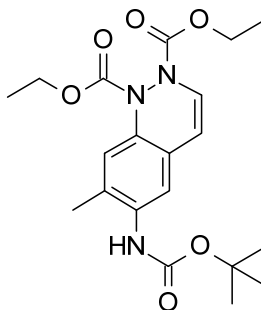
añadió óxido de manganeso (IV) (10.78 g, 124.1 mmol) en una porción a la mezcla en DCM (260 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron otros 5 equivalentes de óxido de manganeso (IV) (14.48 g, 166.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (500 ml) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (9.97 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.48 (9H, s), 2.29 (3H, s), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.14 (1H, s); *m/z* MH⁺ 314.

Intermedio 5: *tert*-butil *N*-[4-bromo-5-[(*Z*)-2-bromovinil]-2-metil-fenil]carbamato



Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (4.18 g, 37.24 mmol) en porciones a bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (16.24 g, 37.24 mmol) en THF (500 ml) a -78 °C. Se añadió gota a gota *tert*-butil (4-bromo-5-formil-2-metilfenil)carbamato (9.75 g, 31.03 mmol) en THF (100 ml) a la suspensión resultante, y la mezcla se agitó durante 16 h y se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente. Se añadió *n*-heptano (500 ml) y el precipitado se filtró a través de celite. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón claro. El producto se purificó por fcc, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (9.12 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.47 (9H, s), 2.21 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.62 (1H, s); no se detectó un ion de masa para este intermedio.

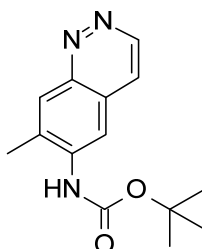
Intermedio 6: dietil 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7-metilcinnolin-1,2-dicarboxilato



Se disolvió *tert*-butil *N*-[4-bromo-5-[(*Z*)-2-bromovinil]-2-metil-fenil]carbamato (9.12 g, 23.32 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de esta durante 5 minutos. Se

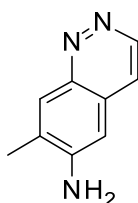
añadieron carbonato de potasio (8.06 g, 58.30 mmol), dietilhidracina-1,2-dicarboxilato (6.16 g, 34,98 mmol), *N*1,*N*2 dimetiletano-1,2-diamina (1.255 ml, 11.66 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.110 g, 5.83 mmol) y la suspensión verde oscuro resultante se agitó a 100 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con DCM (400 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por fcc, eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (6.63 g, 70%) en forma de una espuma de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.21 (6H, dt), 1.47 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.18 (4H, dq), 6.30 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.25 (1H, s), 8.57 (1H, s); *m/z* MH⁺ 406.

Intermedio 7: *terc*-butil (7-metilcinnolin-6-il)carbamato



Se añadió NaOH ac. 2 M (7.95 ml, 15.91 mmol) a dietil-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-metilcinnolin-1,2-dicarboxilato (2.15 g, 3.18 mmol) en EtOH (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y después se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se aisló y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases, se concentró al vacío, después se purificó por fcc, eluyendo con un 0-100% de EtOAc en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (0.370 g, 45%) en forma de una espuma de color naranja; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.53 (9H, s), 2.54 (3H, d), 8.09 (1H, dd), 8.24 (2H, d), 8.89 (1H, s), 9.19 (1H, d); *m/z* MH⁺ 260.

Intermedio 8: 7-metilcinnolin-6-amina



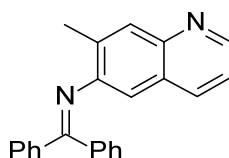
Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.54 ml, 6.17 mmol) a (7-metilcinnolin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 1.23 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 100%) en forma de un sólido de color

49

naranja brillante; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.42 (3H, d), 6.96 (1H, s), 7.91 (2H, s), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.86 (1H, d); m/z MH^+ 160.

Intermedio 9: *N*-(7-metil-6-quinolil)-1,1-difenil-metanimina

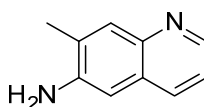
5



Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.918 g, 1.13 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (6.49 g, 67.54 mmol) a una suspensión desgasificada de 6-bromo-7-metilquinolina (10 g, 45.03 mmol), difenilmetanimina (8.31 ml, 49.53 mmol) y *rac*-BINAP (1.40 g, 2.25 mmol) en tolueno (172 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), después las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un papel de filtro de separación de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por fcc, eluyendo con EtOAc al 0 -100% en *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (14.30 g, 99%) en forma de un sólido de color naranja; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.35 - 2.4 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.20 (2H, dd), 7.25 - 7.34 (4H, m), 7.49 - 7.55 (2H, m), 7.58 (1H, ddd), 7.72 - 7.79 (3H, m), 7.94 - 8.02 (1H, m), 8.66 (1H, dd); m/z MH^+ 323.

20

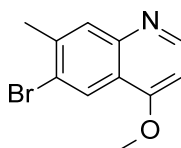
Intermedio 10: 7-metilquinolin-6-amina



Se añadió HCl Ac. 2 M (93.0 ml, 186.1 mmol) a *N*-(7-metil-6-quinolil)-1,1-difenil-metanimina (15.00 g, 46.52 mmol) en THF (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50ml). La fase acuosa se neutralizó con NaOH ac. 2 M y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un pequeño volumen de agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (6.70 g, 91%) en forma de un sólido color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.25 - 2.32 (3H, m), 5.35 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.87 - 7.98 (1H, m), 8.46 (1H, dd); m/z MH^+ 159.

30

Intermedio 11: 6-bromo-4-metoxi-7-metilisoquinolina

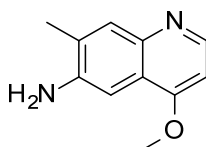


35

Se añadió metanolato de sodio (221 mg, 4.09 mmol) en una porción a 6-bromo-4-cloro-7-metilquinolina (350 mg, 1.36 mmol) en metanol (8 ml) a temperatura ambiente La

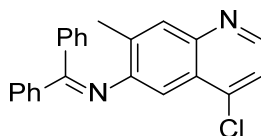
mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 día, a continuación se dejó enfriar hasta t_a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (275 g 80 %) en forma de un sólido color crema; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.54 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.74 (1H, d); *m/z* MH⁺ 252.

Intermedio 12: 4-metoxi-7-metilquinolin-6-amina



Se añadió Brettphos precat G3 (126 mg, 0.14 mmol) en una porción a 6-bromo-4-metoxi-7-metilquinolina (350 mg, 1.39 mmol), carbonato de cesio (905 mg, 2.78 mmol) y amoníaco 0.5 M en 1,4-dioxano (5.55 ml, 2.78 mmol), en dioxano (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, después se purificaron por fcc, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 77%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.27 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.75 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.33 (1H, d); *m/z* MH⁺ 189.

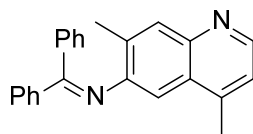
Intermedio 13: N-(4-cloro-7-metil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina



Se añadieron Pd₂(dba)₃ (23.8 mg, 0.03 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (169 mg, 1.75 mmol) a una suspensión desgasificada de 6-bromo-4-cloro-7-metilquinolina (300 mg, 1.17 mmol), difenilmetanimina (216 µl, 1.29 mmol) y *rac*-BINAP (36.4 mg, 0.06 mmol) en tolueno (4.46 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h, después se dejó enfriar hasta t_a, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por fcc, eluyendo con EtOAc al 0-25% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (408 mg, 98%) en forma de una goma de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.43 (3H, s), 7.14 (3H, s), 7.23 (3H, s), 7.28 (1H, d), 7.38 - 7.56 (3H, m), 7.84 (3H, d), 8.55 (1H, d); *m/z* MH⁺ 357.

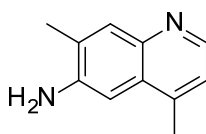
Intermedio 14: N-(4,7-dimetil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina

51



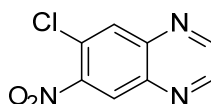
Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37.3 mg, 0.05 mmol) en una porción a una mezcla desgasificada de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.192 ml, 1.37 mmol), *N*-(4-cloro-7-metil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina (326 mg, 0.91 mmol) y carbonato de cesio (595 mg, 1.83 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) a la t.a. La suspensión resultante se agitó en un vial tapado a 120 °C durante 15 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró, después se evaporó a sequedad y se purificó por fcc, eluyendo con EtOAc al 0-40% en n-heptano, para proporcionar el compuesto del título (254 mg, 83%) en forma de una goma de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.38 (3H, d), 2.43 (3H, d), 6.86 (1H, s), 6.94 - 7.07 (1H, m), 7.13 (2H, dd), 7.18 - 7.24 (3H, m), 7.38 - 7.59 (3H, m), 7.74 - 7.94 (3H, m), 8.55 (1H, d); m/z MH^+ 337.

Intermedio 15: 4,7-dimetilquinolin-6-amina

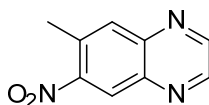


Se añadió HCl ac. 2 M (0.092 ml, 3.02 mmol) a *N*-(4,7-dimetil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina (254 mg, 0.75 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla (para disolver el sólido) y la solución se cargó en una columna SCX-2 de 10 g. La benzofenona se lavó con MeOH (2 x volúmenes de columna) y, después la columna se eluyó con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título (129 mg, 99%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.29 (3H, d), 2.52 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.04 - 7.13 (1H, m), 7.51 - 7.66 (1H, m), 8.33 (1H, d); m/z MH^+ 173.

Intermedio 16: 6-cloro-7-nitroquinoxalina



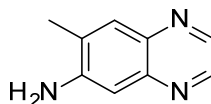
Se añadió oxalaldehído (40% en agua, 4.26 ml, 37.32 mmol) a 4-cloro-5-nitrobenceno-1,2-diamina (5.00 g, 26.65 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (4.50 g, 81%) en forma de un sólido de color marrón; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 8.57 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.15 (1H, d), 9.17 (1H, d); m/z MH^+ 210.

Intermedio 17: 6-metil-7-nitroquinoxalina

5 Se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.97 ml, 21.27 mmol) a 6-cloro-7-nitroquinoxalina (3.43 g, 16.37 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron K₂CO₃ (6.79 g, 49.10 mmol) y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (II) (1.197 g, 1.64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se
10 lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml) y la capa orgánica se filtraron a través de un papel de filtro de separación de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (2.50 g, 85% si era puro) que se usó directamente en la siguiente etapa; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.65 (3H, s), 8.19 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.04 (2H, dd); *m/z* MH⁺ 190.

Intermedio 18: 7-metilquinoxalin-6-amina

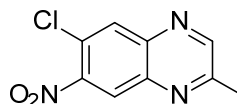
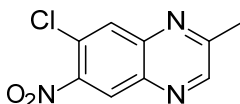
15



Se añadieron clorhidrato de hierro (4.43 g, 79.29 mmol) y de amoniaco (0.707 g, 13.22 mmol) a 6-metil-7-nitroquinoxalina (2.50 g, 13.22 mmol) en EtOH (85 ml) y agua (15 l) a
20 temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por fcc, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.24 - 2.38 (3H, m), 5.83 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.61 - 7.68 (1H, m),
25 8.44 (1H, d), 8.57 (1H, d); *m/z* MH⁺ 160.

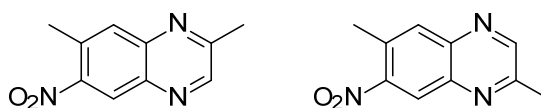
Intermedios 19 y 20: 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina (mayoritario) y 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (minoritario)

30



35 Se añadió 2-oxopropanal (4.80 g, 26.65 mmol) a 4-cloro-5-nitrobenceno-1,2-diamina (5.00 g, 26.65 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para dar una mezcla 6:1 de 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina (mayoritario) y 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (4.67 g, 78% total para ambos isómeros); ¹H RMN (400 MHz, DMSO, isómero mayoritario) 2.78 (3H, s), 8.43 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.05 (1H, s); *m/z* [M-H]⁻ 222.

Intermedios 21 y 22: 2,7-dimetil-6-nitroquinoxalina (mayoritario) y 2,6-dimetil-7-nitroquinoxalina (minoritario)



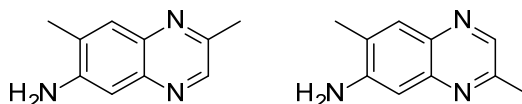
5

Se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1.60 ml, 11.40 mmol) a una mezcla 6:1 de 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina y 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (2.04 g, 9.12 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron carbonato de potasio (3.15 g, 22.81 mmol) y dicloro 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno de paladio (II) (Pd106) (0.57 g, 0.76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. EL filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se aisló, se filtró a través de un papel de filtro de separación de fases, se concentró al vacío y se purificó por fcc, eluyendo con EtOAc al 0-50% en n-heptano para proporcionar los compuestos del título como una mezcla 6:1 de isómeros (1.01 g, 65% en total) en forma de un sólido de color canela; ^1H RMN (400 MHz, DMSO, isómero mayoritario) 2.69 (3H, s), 2.76 (3H, s), 8.10 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.98 (1H, s); m/z MH^+ 204.

15

Intermedios 23 y 24: 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (mayoritario) y 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (minoritario)

20

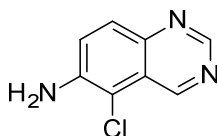


25

Se añadieron clorhidrato de hierro (1.43 g, 25.69 mmol) y de amoníaco (229 mg, 4.28 mmol) a una mezcla 6:1 de 2,7-dimetil-6-nitroquinoxalina y 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (1.01 g, 4.28 mmol) en EtOH (30 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con EtOH. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM, para proporcionar los compuestos del título (600 mg, 81%) en forma de un sólido de color marrón (mezcla ~ 5:1); ^1H RMN for isómero mayoritario (400 MHz, DMSO) 2.30 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.50 (1H, s); m/z MH^+ 174.

30

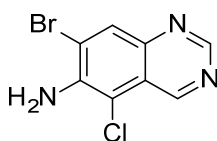
Intermedio 25: 5-cloroquinazolin-6-amina



35

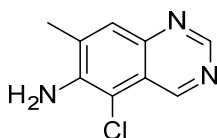
Se añadió *N*-clorosuccinimida (4.47 g, 33.48 mmol) en una porción a quinazolin-6-amina (4.86 g, 33.48 mmol) en DCM (150 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 30% en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (6.30 g, 105 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 6.31 (2H, s), 7.60 (1H, d), 7.76 (1H, d), 9.04 (1H, s), 9.41 (1H, s) *m/z* MH⁺ 180.

Intermedio 26: 7-bromo-5-cloroquinazolin-6-amina



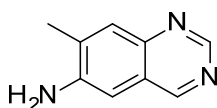
Se añadió NBS (5.00 g, 28.09 mmol) en una porción a 5-cloroquinazolin-6-amina (6.10 g, 33.96 mmol) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂CO₃ ac. Saturada (200 ml), se extrajo con DCM (4 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 20% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (0.91 g, 10%) en forma de un sólido de color gris; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.03 (2H, s), 8.22 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.56 (1H, s); *m/z* MH⁺ 258.

Intermedio 27: 5-cloro-7-metilquinazolin-6-amina



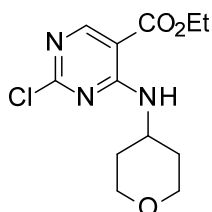
Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (384 mg, 0.33 mmol) en una porción a 7-bromo-5-cloroquinazolin-6-amina (860 mg, 3.33 mmol), trimetilboroxina (2506 mg, 9.98 mmol) y K₂CO₃ (920 mg, 6.65 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 30% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 84%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.43 (3H, d), 6.03 (2H, s), 7.68 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.38 (1H, s); *m/z* MH⁺ 194.

Intermedio 28: 7-metilquinazolin-6-amina



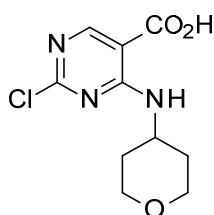
Se agitó Pd/C al 10% (500 mg, 4.70 mmol), 5-cloro-7-metilquinazolin-6-amina (500 mg, 2.58 mmol) y Et₃N (0.720 ml, 5.16 mmol) en MeOH (25 ml) en 3 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida C18-flash, gradiente de elución MeCN del 0 al 30% en agua para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.32 (3H, d), 5.71 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.14 (1H, s); *m/z* MH⁺ 160.

Intermedio 29: 2-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

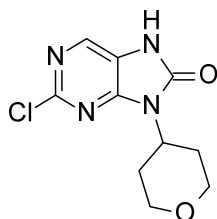


Se añadió carbonato potásico (62.50 g, 452.41 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (40.00 g, 180.97 mmol) y clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina (24.90 g, 181.0 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (750 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución THF de 0 a 2% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (37.74 g, 73%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.54-1.63 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 4.12-4.26 (1H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.64 (1H, s); *m/z* MH⁺ 286.

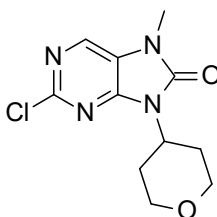
Intermedio 30: Ácido 2-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-carboxílico



Se añadió una solución de LiOH (13.11 g, 547.37 mmol) en agua (800 ml) a una solución agitada de 2-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (78.20 g, 273.7 mmol) en THF (800 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (66.4 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.48-1.61 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.59 (1H, s); *m/z* MH⁺ 258.

Intermedio 31: 2-cloro-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

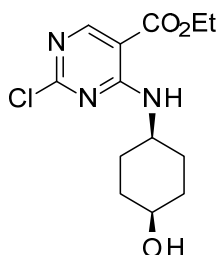
Se añadió trietilamina (25.4 g, 251.5 mmol) a ácido 2-cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-carboxílico (64.8 g, 251.5 mmol) y difenilfosforil azida (69.2 g, 251.5 mmol) en DMA (330 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (2 l), el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (400 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (44.8 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.66 - 1.70 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.95-3.99 (2H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, s); *m/z* MH⁺ 255.

Intermedio 32: 2-Cloro-7-metil-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Se añadió una solución de NaOH (31.0 g, 775.50 mmol) en agua (80 ml) a una solución agitada de 2-cloro-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (39.5 g, 155.1 mmol) y MeI (48.5 ml, 775.5 mmol) en THF (720 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío, después se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (300 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (32.5 g, 69%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.67-1.71 (2H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.96-3.99 (2H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 8.37 (1H, s); *m/z* MH⁺ 269.

Intermedio 33: 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

57



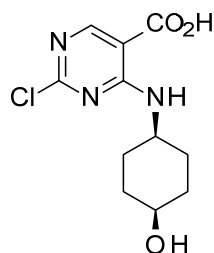
5

Se añadió carbonato de potasio (78.00 g, 565.5 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (50.00 g, 226.2 mmol) y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-4-aminociclohexan-1-ol (34.30 g, 226.2 mmol) en acetonitrilo (700 ml) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se filtró a través de una almohadilla Celite®. El filtrado se concentró parcialmente al vacío y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con MeCN (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (41.0 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.60 - 1.75 (6H, m), 3.66 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.33 (2H, c), 4.57 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.63 (1H, s); *m/z* MH⁺ 300.

10

15

Intermedio 34: Ácido 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico



20

25

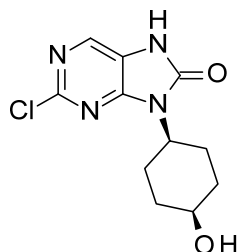
30

Se añadió LiOH (9.75 g, 407.00 mmol) a 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (61.0 g, 203.50 mmol) en THF (400 ml) y agua (400 ml) a ta al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó a pH~2 con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (52 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.51 (2H, d), 1.58 - 1.75 (6H, m), 3.66 (1H, s), 4.00 - 4.07 (1H, m), 4.56 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, d), 13.82 (1H, s); *m/z* MH⁺ 272.

Intermedio 35: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

35

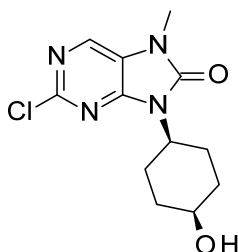
58



5

Se añadió trietilamina (28.2 ml, 202.4 mmol) a ácido 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico (55.0 g, 202.4 mmol) en acetonitrilo (550 ml) a ta al aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió DPPA (55.7 g, 202.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, después se calentó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (4 l). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (34.9 g, 64.1%) en forma de un sólido de color blanco; m/z MH^+ 269.

Intermedio 36: 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



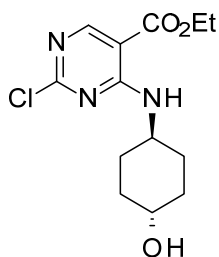
20

Se añadió yodometano (31.70 g, 223.30 mmol) a 2-cloro-9-((1s, 4s) -4-hidroxiciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (30.00 g, 111.65 mmol), NaOH (22.33 g, 558.24 mmol) en THF (300 ml) y agua (150 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (250 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (24.02 g, 76%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.61 (4H, m), 1.79 (2H, d), 2.54 - 2.68 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.87 (1H, s), 4.15 - 4.21 (1H, m), 4.46 (1H, d), 8.34 (1H, s); m/z MH^+ 283.

Intermedio 37: 2-cloro-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

35

59



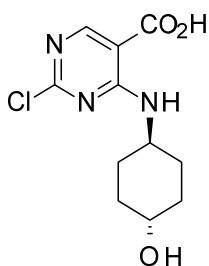
5

Se añadió gota a gota DIPEA (35.10 g, 271.5 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (40 g, 181.0 mmol) y (1*r*, 4*r*)-4-aminociclohexan-1-ol (20.84 g, 181.0 mmol) en acetonitrilo (1.25 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se aislaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución THF de 0 a 3% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (42.0 g, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.23-1.45 (7H, m), 1.82-1.95 (4H, m), 3.47-3.48 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.27-4.34 (2H, m), 4.63 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.60 (1H, s); *m/z* MH⁺ 300.

10

15

Intermedio 38: Ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico



20

25

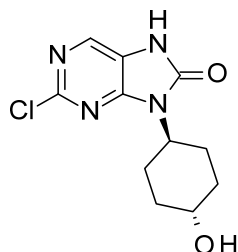
30

Se añadió una solución de LiOH (6.71 g, 280.23 mmol) en agua (420 ml) a una solución agitada de 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (42.00 g, 140.1 mmol) en THF (420 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (350 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (34.29 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.24-1.43 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.94 (2H, d), 3.44-3.50 (1H, m), 3.88-3.90 (1H, m), 8.47 (1H, d), 8.58 (1H, s), 13.79 (1H, s), 1 protón intercambiable no visible; *m/z* MH⁺ 272.

Intermedio 39: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

35

60

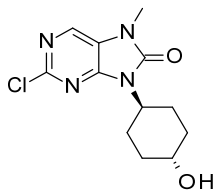


5

Se añadió gota a gota difenilfosforil azida (38.3 g, 139.1 mmol) a ácido 2-cloro-4-(((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino) pirimidia-5-carboxílico (36.0 g, 132.5 mmol) y se añadió trietilamina (18.47 ml, 132.50 mmol) en THF (800 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de
 10 reacción se agitó a 100 °C durante 12 h, después se dejó enfriar hasta ta, se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (700 ml). El sólido se recogió por filtración, se secó al vacío y se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título (18.36 g, 51%) en forma de un sólido de color blanco; *m/z* MH⁺ 269.

Intermedio 40: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

15

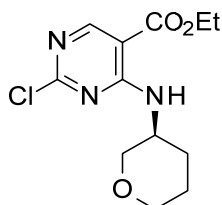


20

Se añadió hidróxido de sodio (26.0 g, 651.28 mmol) en agua (350 ml) en una porción a 2-cloro-9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (35.0 g, 130.3 mmol) y yoduro de metilo (40.7 ml, 651.3 mmol) en THF (700 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de
 25 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró parcialmente al vacío y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (31.6 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.16 - 1.45 (2H, m), 1.61 - 1.81 (2H, m), 1.87 - 2.03 (2H, m), 2.15 - 2.39 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.40 - 3.60 (1H, m), 4.00 - 4.28 (1H, m), 4.70 (1H, d), 8.35 (1H, s); *m/z* MH⁺ 283.

Intermedio 41: (S)-2-cloro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

30

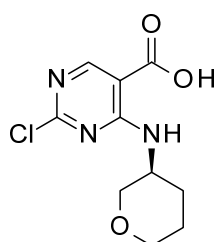


35

Se añadió gota a gota clorhidrato de (S)-tetrahidro-2*H*-piran-3-amina (1.99 g, 14.48 mmol) en MeCN (10 ml) a una mezcla de DIPEA (6.30 ml, 36.19 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (3.20 g, 14.48 mmol) en MeCN (60 ml) a 0 °C durante un periodo de 5

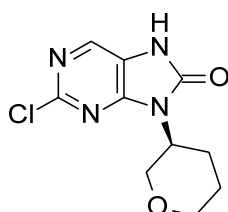
minutos al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío, y se purificó por fcc, eluyendo con EtOAc al 0 - 40% en n-heptano, para proporcionar el compuesto del título (3.24 g, 78%) en forma de un aceite de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.49 - 1.6 (1H, m), 1.63 - 1.79 (2H, m), 1.83 - 1.94 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.54 - 3.65 (2H, m), 3.74 (1H, dd), 4.08 - 4.19 (1H, m), 4.33 (2H, c), 8.57 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 284.

Intermedio 42: Ácido 2-cloro-4-[[*(3S)*-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico



Se añadió en una porción LiOH (0.933 g, 22.23 mmol) a (*S*)-2-cloro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-3-yl)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3.241 g, 11.12 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al aire durante una noche. El sólido de color blanco resultante se secó adicionalmente al vacío a 50 °C durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (2.40 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.55 (1H, dq), 1.61 - 1.77 (2H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 3.45 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.75 (1H, dd), 4.06 - 4.16 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d), 13.62 (1H, s); m/z MH^+ 258.

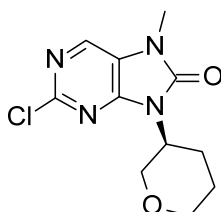
Intermedio 43: (*S*)-2-cloro-9-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió en una porción difenilfosforil azida (2.00 ml, 9.29 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-4-[[*(3S)*-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico (2.40 mg, 9.29 mmol) y trietilamina (1.30 ml, 9.29 mmol) en THF (50 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se vertió en agua (40 ml), después se concentró parcialmente al vacío, formando un precipitado de color blanco que se aisló por filtración, se secó al vacío, se lavó con agua, se secó al aire y,

después se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (1.84 g, 78%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.61 - 1.82 (2H, m), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.4 - 2.49 (1H, m), 3.3 - 3.37 (1H, m), 3.78 - 3.93 (3H, m), 4.2 - 4.32 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.63 (1H, s); *m/z* MH⁺ 255.

5 **Intermedio 44: 2-cloro-7-metil-9-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona**



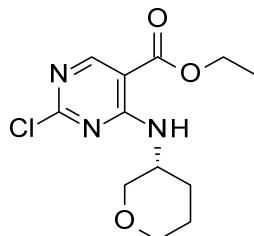
10

Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (0.434 g, 10.86 mmol) a (S)-2-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (1.843 g, 7.24 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió gota a gota yodometano (1.36 ml, 21.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con agua (50 ml) y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.62 g, 83%) en forma de un sólido de color crema; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.64 - 1.82 (2H, m), 1.9 - 1.98 (1H, m), 2.41 - 2.48 (1H, m), 3.32 - 3.38 (4H, m), 3.79 - 3.91 (3H, m), 4.25 - 4.34 (1H, m), 8.35 (1H, s); *m/z* MH⁺ 269.

15

20

Intermedio 45: 2-cloro-4-[[[(3R)-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo



25

30

35

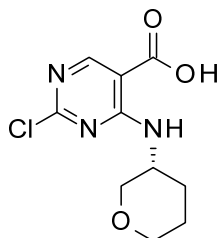
Se añadió gota a gota clorhidrato de (R)-tetrahidro-2*H*-piran-3-amina (1.00 g, 7.27 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a una mezcla de DIPEA (3.16 ml, 18.17 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1.606 g, 7.27 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C durante un periodo de 5 minutos al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, permitiendo lentamente el calentamiento a *ta* y, después se agitó a *ta* durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con agua y, después con salmuera sat. La capa orgánica se aisló y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (0.936 g, 45%) en forma de un aceite de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.33 (3H, t), 1.57 (1H, dt),

63

1.71 (2H, dtd), 1.91 (1H, ddt), 3.48 (1H, dd), 3.55 - 3.66 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 4.11 - 4.2 (1H, m), 4.33 (2H, c), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z MH^+ 286.

Intermedio 46: Ácido 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico

5



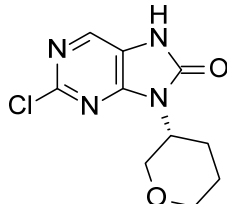
10

Se añadió en una porción hidróxido hidrato de litio (276 mg, 6.57 mmol) a 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (939 mg, 3.29 mmol) en THF (1.23 ml) y agua (4.10 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó a 45 °C al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (806 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.56 (1H, dq), 1.70 (2H, ddt), 1.91 (1H, ddt), 3.46 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.76 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, d), ningún protón intercambiable observado; m/z MH^+ 258.

15

Intermedio 47: 2-cloro-9-[[*(3R)*-tetrahidropiran-3-il]-7-*H*-purin-8-ona

20



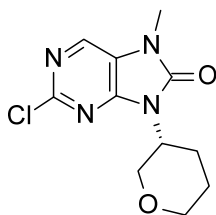
Se añadió en una porción difenilfosforil azida (0.674 ml, 3.13 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidropiran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico (806 mg, 3.13 mmol) y trietilamina (0.436 ml, 3.13 mmol) en THF (17.3 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h, después se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (20 ml). La mezcla resultante se concentró parcialmente al vacío y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua, se secó al aire durante 2 h, a continuación al vacío durante una noche a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (565 mg, 71%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.64 - 1.83 (2H, m), 1.93 (1H, d), 2.4 - 2.49 (1H, m), 3.35 (1H, dd), 3.8 - 3.92 (3H, m), 4.21 - 4.36 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/z MH^+ 255.

30

Intermedio 48: 2-cloro-7-metil-9-[[*(3R)*-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona

35

64



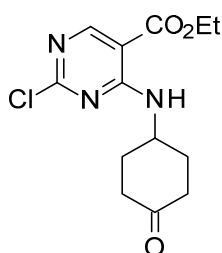
5

Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (133 mg, 3.33 mmol) a 2-cloro-9-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]-7H-purin-8-ona (565 mg, 2.22 mmol) en DMF (5.13 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y, después se añadió gota a gota yodometano (0.42 ml, 6.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con agua (50 ml) y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (535 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.73 (2H, dddd), 1.94 (1H, d), 2.41 - 2.49 (1H, m), 3.36 (4H, s), 3.81 - 3.92 (3H, m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 8.36 (1H, s); *m/z* MH⁺ 269.

10

Intermedio 49: 2-cloro-4-((4-oxociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

15



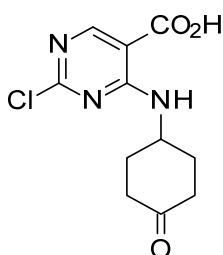
20

Se añadió gota a gota DIPEA (4.19 ml, 24.0 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4.42 g, 20.0 mmol) y clorhidrato de 4-aminociclohexan-1-ona (2.99 g, 20.0 mmol) en acetonitrilo (100 ml).) a 0 °C durante un período de 2 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró al vacío y se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc al 0 a 5% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (3.42 g, 57%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.41 (3H, t), 1.82 - 1.97 (2H, m), 2.28 - 2.41 (2H, m), 2.44 - 2.62 (4H, m), 4.38 (2H, c), 4.52 - 4.66 (1H, m), 8.51 - 8.59 (1H, m), 8.71 (1H, s); *m/z* MH⁺ 298.

25

Intermedio 50: Ácido 2-cloro-4-((4-oxociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico

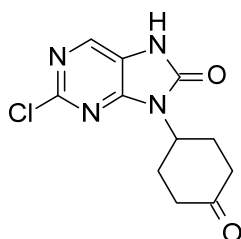
30



35

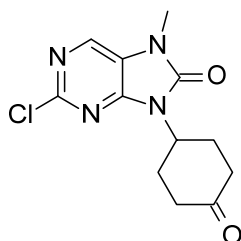
Se añadió en una porción hidróxido hidrato de litio (0.502 g, 20.96 mmol) a 2-cloro-[4-(oxociclohexil)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (3.12 g, 10.48 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h, después se concentró parcialmente al vacío, y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.80 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.80 - 1.98 (2H, m), 2.11 - 2.31 (4H, m), 2.50 - 2.63 (2H, m), 4.38 - 4.52 (1H, m), 8.62 (2H, d), 13.81 (1H, s); *m/z* MH⁺ 270.

Intermedio 51: 2-cloro-9-(4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió en una porción difenilfosforil azida (4.00 ml, 18.54 mmol) a ácido 2-cloro-4-((4-oxociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico (5.00 g, 18.54 mmol) y Et₃N (2.58 ml, 18.54 mmol) en THF (80 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta ta y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 40% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (3.50 g, 71%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.03 - 2.14 (2H, m), 2.25 - 2.35 (2H, m), 2.54 - 2.64 (2H, m), 2.64 - 2.77 (2H, m), 4.72 - 4.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 11.65 - 11.71 (1H, m); *m/z* MH⁺ 267.

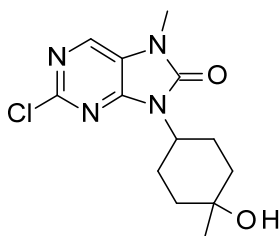
Intermedio 52: 2-cloro-7-metil-9-(4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió NaH (0.525 g, 13.12 mmol) en una porción a 2-cloro-9-(4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (3.50 g, 13.12 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió MeI (2.462 ml, 39.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se vertió en agua (150 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.30 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.03 - 2.14

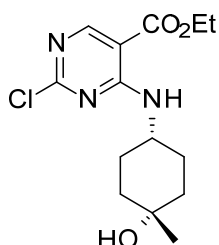
(2H, m), 2.26 - 2.37 (2H, m), 2.53 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.77 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.76 - 4.89 (1H, m), 8.38 (1H, s); m/z MH^+ 281.

Intermedio 53: 2-cloro-9-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió bromuro de metil magnesio (3M, 0.89 ml, 2.67 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (500 mg, 1.78 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró al vacío. El producto resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C18-flash, gradiente de elución MeOH de 0 a 100% en agua para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco (mezcla de diastereoisómeros); ^1H RMN (diastereoisómero principal) (300 MHz, $CDCl_3$) 1.30 (3H, s), 1.47 (1H, s), 1.51 - 1.92 (6H, m), 2.44 - 2.83 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.26 - 4.50 (1H, m), 8.01 (1H, s); m/z MH^+ 297.

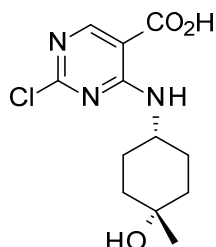
Intermedio 54: 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo



Se añadió DIPEA (8.76 ml, 50.31 mmol) gota a gota a una mezcla de (1s, 4s)-4-amino-1-metilciclohexan-1-ol (5.00 g, 38.70 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (8.55 g, 38.70 mmol) en acetonitrilo (143 ml) a -5 °C durante un período de 15 min al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se suspendió en DCM (20 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con DCM (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (3.8 g). El filtrado se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 70% en n-heptano, para proporcionar el compuesto adicional del título (5.3 g. Los dos lotes se combinaron para obtener el compuesto del título (9.10 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.13 (3H, s),

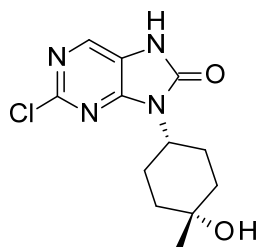
1.32 (3H, t), 1.43 (2H, td), 1.53 - 1.61 (2H, m), 1.69 (4H, tt), 3.85 - 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, s), 4.32 (2H, c), 8.27 (1H, d), 8.62 (1H, s); m/z MH^+ 314.

Intermedio 55: Ácido 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico



Se añadió en una porción hidróxido hidrato de litio (2.17 mg, 51.63 mmol) a 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (8.10 mg, 25.81 mmol) en THF (97 ml) y agua (32.3 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró parcialmente al vacío, y se acidificó con HCl ac. 2 M y el sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (7.35 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.13 (3H, s), 1.43 (2H, td), 1.52 - 1.75 (6H, m), 3.89 (1H, qd), 4.15 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.58 (1H, s), 13.75 (1H, s); m/z MH^+ 286.

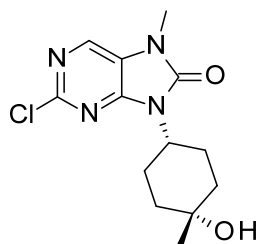
Intermedio 56: 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió en una porción difenilfosforil azida (4.79 ml, 22.22 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico (6.35 mg, 22.22 mmol) y trietilamina (3.10 ml, 22.22 mmol) en THF (123 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h, después se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (100 ml). La mezcla resultante se concentró parcialmente al vacío y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío durante una noche a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (5.39 mg, 86%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.15 (3H, s), 1.39 - 1.52 (4H, m), 1.66 (2H, d), 2.54 - 2.71 (2H, m), 4.10 (2H, qd), 8.11 (1H, s), 11.55 (1H, s); m/z MH^+ 283.

Intermedio 57: 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

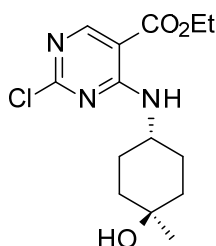
68



5

Se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (37.5 ml, 74.98 mmol) en una porción a 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (4.24 g, 15.00 mmol) y yodometano (4.69 ml, 74.98 mmol) en THF (73.2 l) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y, después se concentró parcialmente al vacío. El precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (3.64 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.15 (3H, s), 1.47 (4H, d), 1.66 (2H, d), 2.58 - 2.65 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.1 - 4.19 (2H, m), 8.33 (1H, s); *m/z* MH⁺ 297.

Intermedio 58: 2-cloro-4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-pirimidin-5-carboxilato de etilo



20

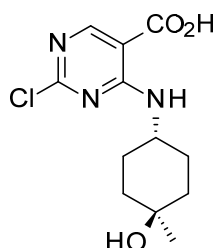
Se añadió DIPEA (17.53 ml, 100.62 mmol) gota a gota a una mezcla de (1r, 4r)-4-amino-1-metilciclohexan-1-ol (10.00 g, 77.40 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (17.11 g, 77.40 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a -5 °C durante 5 min al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en n-heptano, para proporcionar el compuesto del título (17.85 g, 74%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.32 (3H, t), 1.46 - 1.58 (6H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 4.06 (1H, dq), 4.26 (1H, s), 4.32 (2H, c), 8.45 (1H, d), 8.61 (1H, s); *m/z* MH⁺ 314.

30

Intermedio 59: Ácido 2-cloro-4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico

35

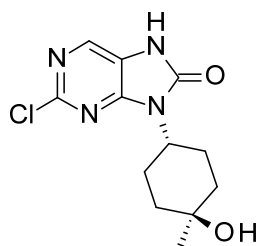
69



5

Se añadió en una porción hidróxido hidrato de litio (4.77 mg, 113.77 mmol) a 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (17.85 mg, 56.89 mmol) en THF (213 ml) y agua (71.1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (14.78 g, 91%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.43 - 1.56 (6H, m), 1.89 (2H, dt), 3.96 - 4.12 (1H, m), 4.26 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d), 13.73 (1H, s); *m/z* MH⁺ 286.

15 **Intermedio 60: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



20

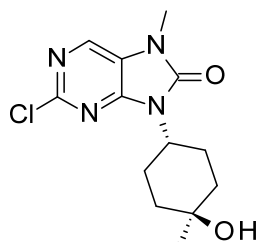
Se añadió en una porción difenilfosforil azida (11.15 ml, 51.73 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico (14.78 mg, 51.73 mmol) y trietilamina (7.21 ml, 51.73 mmol) en THF (286 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h, después se dejó enfriar a ta y, después se vertió en agua (200 ml). La mezcla resultante se concentró parcialmente al vacío. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (12.53 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.27 (3H, s), 1.53 (2H, td), 1.6 - 1.72 (4H, m), 2.24 - 2.44 (2H, m), 4.15 (1H, tt), 4.41 (1H, s), 8.12 (1H, s), 11.60 (1H, s); *m/z* MH⁺ 283.

30

Intermedio 61: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

35

70



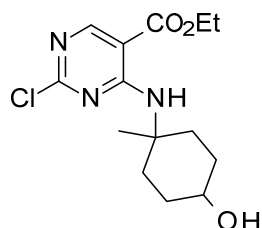
5

Se añadió hidróxido de sodio 2M (44.8 ml, 89.66 mmol) en una porción a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (5.07 g, 17.93 mmol) y yodometano (5.61 ml, 89.66 mmol) en THF (88 ml) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y, después se concentró parcialmente al vacío. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (4.00 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.27 (3H, s), 1.46 - 1.6 (2H, m), 1.67 (4H, d), 2.33 (2H, ddd), 3.36 (3H, s), 4.19 (1H, ddt), 4.45 (1H, s), 8.35 (1H, s); *m/z* MH⁺ 297.

10

Intermedio 62: 2-cloro-4-((4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

15



20

Se añadió gota a gota DIPEA (4.28 ml, 24.49 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (2.46 g, 11.13 mmol) y clorhidrato de 4-amino-4-metil-ciclohexanol (2.00 g, 11.13 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, después se agitó a ta durante 6 h y se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera sat. (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 20% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (2.82 g, 81%) en forma de una goma de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.36 - 1.44 (3H, m), 1.44 - 1.58 (6H, m), 1.57 - 1.71 (1H, m), 1.72 - 2.13 (3H, m), 2.41 - 2.54 (2H, m), 3.63 - 3.75 (1H, m), 4.30 - 4.42 (2H, m), 8.52 - 8.59 (1H, m), 8.67 (1H, d); *m/z* MH⁺ 314.

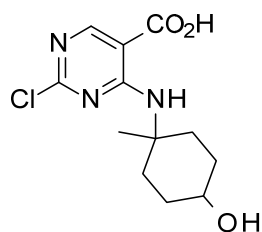
25

30

Intermedio 63: Ácido 2-cloro-4-((4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico

35

71



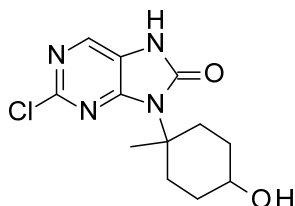
5

Se añadió en una porción LiOH (0.43 g, 17.97 mmol) a 2-cloro-4-((4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2.82 g, 8.99 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó a ta durante 5 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.17 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.18 - 1.32 (2H, m), 1.34 - 1.52 (5H, m), 1.52 - 1.79 (2H, m), 2.21 - 2.30 (2H, m), 3.37 - 3.49 (1H, m), 4.55 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.74 (1H, s), 13.85 (1H, s); *m/z* MH⁺ 286.

10

15

Intermedio 64: 2-cloro-9-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



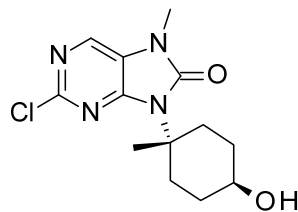
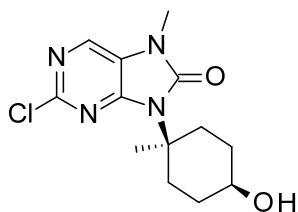
20

Se añadió en una porción difenilfosforil azida (1.64 ml, 7.59 mmol) a ácido 2-cloro-4-((4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxílico (2.17 g, 7.59 mmol) y Et₃N (1.06 ml, 7.59 mmol) en THF (20 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días, y después se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (1.79 g, 83%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.09 - 1.25 (2H, m), 1.34 - 1.64 (5H, m), 1.65 - 1.77 (2H, m), 3.17 (2H, d), 3.41 - 3.57 (1H, m), 4.07 - 4.15 (1H, m), 8.10 (1H, d), 11.61 (1H, s); *m/z* MH⁺ 283.

25

30

Intermedios 65 y 66: 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y 2-cloro-9-((1r,4r)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



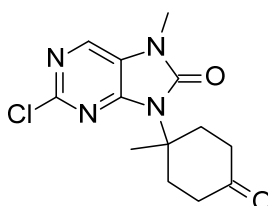
35

Una solución de NaOH (1.27 g, 31.66 mmol) en agua (24 ml) se añadió a una mezcla agitada de 2-cloro-9-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (1.79 g, 6.33 mmol), yodometano (1.97 ml, 31.66 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.204 g, 0.63 mmol) en DCM (40 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 40% en DCM, para proporcionar los compuestos del título:

Producto minoritario 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (0.26 g, 14%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.66 (3H, s), 1.67 - 1.85 (4H, m), 2.19 - 2.31 (2H, m), 2.91 - 3.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.89 - 3.99 (1H, m), 7.99 (1H, s), falta un protón intercambiable; *m/z* MH⁺ 297.

Producto mayoritario 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (1.440 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco.; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.58 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 2.00 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.52 - 3.63 (2H, m), 3.72 - 3.84 (1H, m), 7.99 (1H, s), falta un protón intercambiable; *m/z* MH⁺ 297.

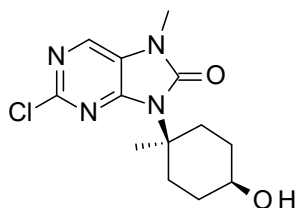
Intermedio 67: 2-cloro-7-metil-9-(1-metil-4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.07 g, 2.53 mmol) a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (0.50 g, 1.68 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se inactivó con una solución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C18-flash, gradiente de elución MeOH de 0 a 50% en agua para proporcionar el compuesto del título (0.43 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.52 (3H, s), 1.88 - 2.05 (2H, m), 2.11 - 2.25 (2H, m), 2.37 - 2.49 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.45 - 3.60 (2H, m), 8.37 (1H, s); *m/z* MH⁺ 295.

Intermedio 68: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

73



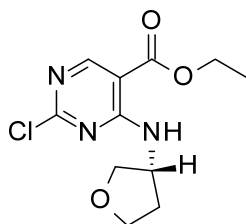
5

Se añadió borohidruro de sodio (135 mg, 3.56 mmol) a 2-cloro-7-metil-9- (1-metil-4-oxociclohexil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (700 mg, 2.37 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después, se inactivó con NH₄Cl (1 ml) ac. Sat y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución DCM de 0 a 40% en EtOAc, para proporcionar el compuesto del título (50 g, 7%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.53 (5H, m), 1.54 - 1.65 (2H, m), 2.01 - 2.13 (2H, m), 2.79 - 2.84 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.59 - 3.70 (1H, m), 4.51 (1H, d), 8.33 (1H, s); *m/z* MH⁺ 297.

10

Intermedio 69: 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

15



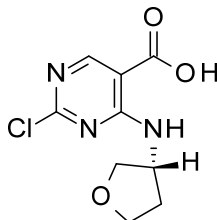
20

Se añadió DIPEA (4.74 ml, 27.14 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5.00 g, 22.62 mmol) y (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina (1.97 g, 22.62 mmol) en MeCN (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 4 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 9% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (4.90 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (3H, t), 1.80 - 1.98 (1H, m), 2.29 - 2.46 (1H, m), 3.69 - 3.78 (1H, m), 3.79 - 3.93 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.36 (2H, c), 4.68 - 4.90 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.66 - 8.71 (1H, m); *m/z* MH⁺ 272.

25

Intermedio 70: Ácido 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico

30

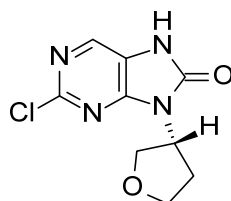


35

Se añadió en una solución de LiOH (0.864 g, 36.07 mmol) en agua (40.0 ml) a una solución agitada de 2-cloro-4-[[*(3R)*-tetrahidrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

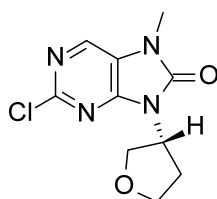
(4.90 g, 18.03 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó a ta durante 3 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.90 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 2.01 - 2.14 (1H, m), 2.40 - 2.54 (1H, m), 3.89 - 4.23 (4H, m), 5.01 - 5.13 (1H, m), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, d), ningún protón intercambiable observado; *m/z* MH⁺ 244.

Intermedio 71: 2-cloro-9-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-7-H-purin-8-ona



Se añadió difenilfosforil azida (3.45 ml, 16.01 mmol) al ácido 2-cloro-4-[(3*R*) - tetrahidrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico (3.90 g, 16.01 mmol) y trietilamina (2.23 ml, 16.01 mmol) en THF (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante 24 h, a continuación se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución de EtOAc al 0 a 50% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (3.20 g, 83%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.16 - 2.30 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.81 - 3.94 (2H, m), 3.94 - 4.02 (1H, m), 4.05 - 4.15 (1H, m), 4.91 - 5.03 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.68 (1H, s); *m/z* MH⁺ 241.

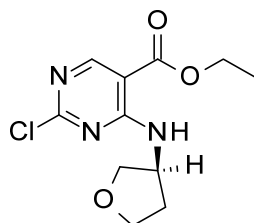
Intermedio 72: 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetrahidro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió NaH (0.532 g, 13.30 mmol) a 2-cloro-9-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il] -7H-purin-8-ona (3.2 g, 13.30 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió MeI (5.66 g, 39.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (3.20 g, 94%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, MeOD) 2.28 - 2.47 (1H, m), 2.50 - 2.67 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.94 - 4.15 (3H, m), 4.23 - 4.37 (1H, m), 5.08 - 5.24 (1H, m), 8.23 (1H, s); *m/z* MH⁺ 255.

Intermedio 73: 2-cloro-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

75



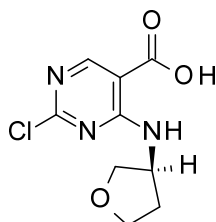
5

Se añadió gota a gota DIPEA (4.74 ml, 27.14 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 22.62 mmol) y (S)-tetrahydrofuran-3-amina (1.97 g, 22.62 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, después se agitó a ta durante 16 h y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 5% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (4.60 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.83 - 1.95 (1H, m), 2.21 - 2.35 (1H, m), 3.61 - 3.69 (1H, m), 3.69 - 3.92 (3H, m), 4.27 - 4.37 (2H, m), 4.57 - 4.68 (1H, m), 8.44 (1H, d), 8.63 (1H, s); *m/z* MH⁺ 272.

10

15

Intermedio 74: Ácido 2-cloro-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico



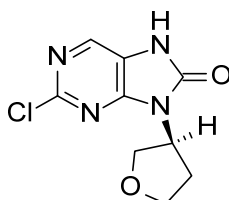
20

Se añadió en una porción LiOH (0.811 g, 33.86 mmol) a 2-cloro-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (4.60 g, 16.93 mmol) en THF (50 ml) y agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó a ta durante 2 h, se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.50 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.81 - 1.93 (1H, m), 2.21 - 2.35 (1H, m), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.69 - 3.94 (3H, m), 4.56 - 4.68 (1H, m), 8.63 (2H, d), 13.84 (1H, s); *m/z* MH⁺ 244.

25

30

Intermedio 75: 2-cloro-9-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

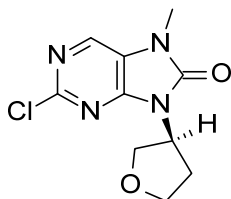


35

Se añadió en una porción difenilfosforil azida (3.10 ml, 14.37 mmol) a ácido 2-cloro-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]amino]pirimidin-5-carboxílico (3.5 g, 14.4 mmol) y Et₃N (2.00 ml, 14.4 mmol) en THF (100 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días. El

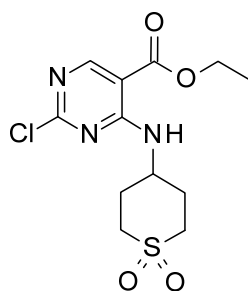
disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (3.20 g, 93%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.16 - 2.32 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.81 - 3.92 (2H, m), 3.97 (1H, t), 4.10 (1H, c), 4.91 - 5.03 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.66 (1H, s); m/z MH^+ 241.

Intermedio 76: 2-cloro-7-metil-9-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió en una porción NaH (0.532 g, 13.30 mmol) a 2-cloro-9-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (3.2 g, 13.30 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió Mel (2.49 ml, 39.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se inactivó con agua (5 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 40% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (2.90 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.82 - 3.94 (2H, m), 3.98 (1H, t), 4.11 (1H, c), 4.95 - 5.07 (1H, m), 8.36 (1H, s); m/z MH^+ 255.

Intermedio 77: 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

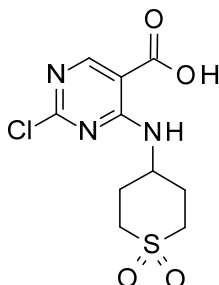


Se añadió gota a gota DIPEA (7.68 ml, 44.0 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4.42 g, 20.0 mmol) y clorhidrato de 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopyrano (3.71 g, 20.0 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a 0 °C durante un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera sat. (100 ml x 2). La capa orgánica se aisló y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 6% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (2.40 g, 36%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz,

77

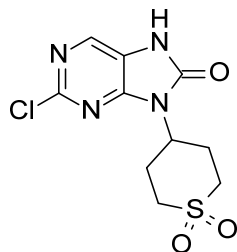
CDCl₃) 1.42 (3H, t), 2.23 - 2.38 (2H, m), 2.40 - 2.51 (2H, m), 3.10 - 3.27 (4H, m), 4.34 - 4.50 (3H, m), 8.57 (1H, d), 8.73 (1H, s); *m/z* MH⁺ 334.

Intermedio 78: Ácido 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidie-5-carboxílico



Se añadió en una porción LiOH (0.344 g, 14.38 mmol) a 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (2.40 g, 7.19 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, después se concentró parcialmente al vacío, y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.00 - 2.15 (2H, m), 2.18 - 2.30 (2H, m), 3.02 - 3.14 (2H, m), 3.34 - 3.55 (2H, m), 4.27 - 4.42 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 13.84 (1H, s); *m/z* MH⁺ 306.

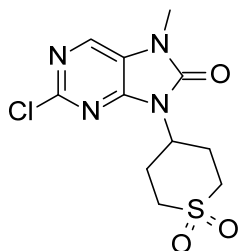
Intermedio 79: 2-cloro-9-(1,1-dioxotian-4-il)-7H-purin-8-ona



Se añadió en una porción difenilfosforil azida (1.46 ml, 6.80 mmol) a ácido 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidin-5-carboxílico (2.08 g, 6.80 mmol) y trietilamina (0.948 ml, 6.80 mmol) en THF (40 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 días, después se dejó enfriar y se vertió en agua (75 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.72 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.81 - 3.03 (2H, m), 3.07 - 3.23 (2H, m), 3.43 - 3.56 (2H, m), 4.59 - 4.72 (1H, m), 8.15 (1H, s), 11.69 (1H, s); *m/z* MH⁺ 303.

Intermedio 80: 2-cloro-9-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

78

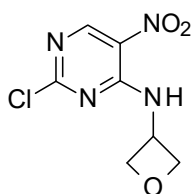


5

Se añadió NaH (0.337 g, 8.42 mmol) en una porción a 2-cloro-9-(1,1-dioxotian-4-il) - 7H-purin-8-ona (1.70 g, 5.62 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió Mel (0.53 ml, 8.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con agua (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.67 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.81 - 2.96 (2H, m), 3.09 - 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.57 (2H, m), 4.64 - 4.77 (1H, m), 8.38 (1H, s); m/z MH^+ 317.

15

Intermedio 81: 2-cloro-5-nitro-*N*-(oxetan-3-il)pirimidin-4-amina

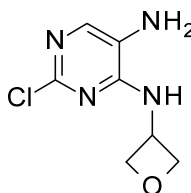


20

Se añadió gota a gota oxetan-3-amina (1.507 g, 20.62 mmol) a 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (4.00 g, 20.62 mmol) y DIPEA (4.67 ml, 26.81 mmol) en DCM (100 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera sat. (100 ml). La fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 100% en n-heptano, para proporcionar el compuesto del título (3.70 g, 78%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 4.71 (2H, t), 4.77 (2H, t), 5.09 (1H, qd), 9.06 (1H, s), 9.34 (1H, d).

30

Intermedio 82: 2-cloro-*N*4-(oxetan-3-il)pirimidin-4,5-diamina

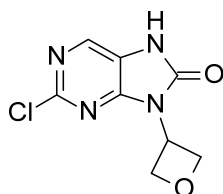


35

Se añadió platino (10% sobre carbono) (0.313 g, 1.60 mmol) a 2-cloro-5-nitro-*N*-(oxetan-3-il)pirimidin-4-amina (3.70 g, 16.04 mmol) en EtOAc (50 ml) a ta. La mezcla de

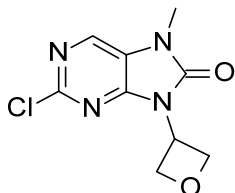
reacción se purgó en hidrógeno y se agitó con hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (para solubilizar el producto) y se filtró, lavando el precipitado con MeOH. Las capas de MeOH combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.10 g, 96%) en forma de un sólido blanquecino; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 4.49 (2H, t), 4.83 (2H, t), 4.9 - 5.06 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d); m/z MH^+ 201.

Intermedio 83: 2-cloro-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se colocó 2-cloro-*N*4-(oxetan-3-il) pirimidin-4,5-diamina (3.10 g, 15.45 mmol) en un matraz en THF (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (4.01 g, 24.72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró parcialmente (aproximadamente 50%) al vacío. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.75 g, 79%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 4.77 (2H, dd), 5.24 (2H, t), 5.46 (1H, p), 8.15 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z MH^+ 227.

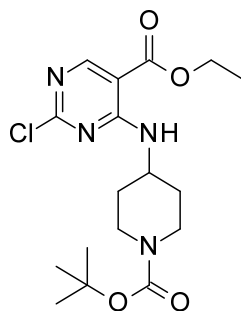
Intermedio 84: 2-cloro-7-metil-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió en porciones hidruro sódico (60%) (0.73 g, 18.20 mmol) a 2-cloro-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2.75 g, 12.13 mmol) en DMF (25 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 h, después, se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota yodometano (2.28 ml, 36.40 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, el sólido se separó por filtración y se secó hasta obtener el compuesto del título (2.80 g, 96%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 3.36 (3H, s), 4.79 (2H, dd), 5.23 (2H, t), 5.50 (1H, p), 8.38 (1H, s); m/z MH^+ 241.

Intermedio 85: 4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxylato de etilo

80



5

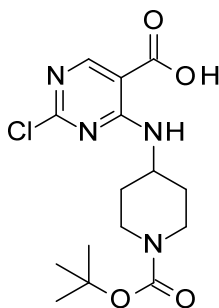
10

15

Se añadió DIPEA (20.49 ml, 117.63 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18.12 g, 90.48 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (20.00 g, 90.48 mmol) en acetonitrilo (334 ml) a -5 °C durante un período de 15 min al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 40% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (24.56 g, 71%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.43 - 1.53 (2H, m), 1.84 - 1.91 (2H, m), 2.9 - 3.03 (2H, m), 3.87 (2H, d), 4.17 (1H, ddt), 4.32 (2H, c), 8.31 (1H, d), 8.64 (1H, s); *m/z* MH⁺ 385.

20

Intermedio 86: Ácido 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)piperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico

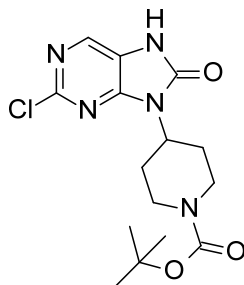


25

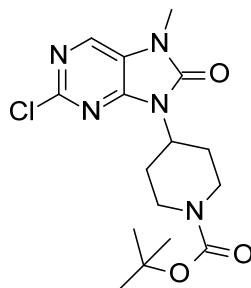
30

35

Se añadió hidróxido hidrato de litio (5.36 g, 127.63 mmol) en una porción a 4-[(1-*tert*-butoxycarbonil-4-piperidil)amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo (24.56 g, 63.82 mmol) en THF (239 ml) y agua (80 ml) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó con HCl 2 M. El sólido de color blanco resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (22.72 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.37 - 1.51 (11H, m), 1.89 (2H, dd), 2.97 (2H, s), 3.86 (2H, d), 4.14 (1H, qd), 4.56 (1H, d), 8.60 (1H, s); *m/z* MH⁺ 357.

Intermedio 87: 4-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

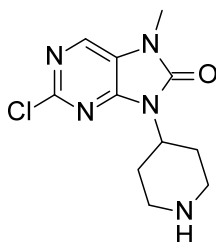
Se añadió difenilfosforil azida (13.72 ml, 63.68 mmol) en una porción a una solución de ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il) amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico (22.72 g, 63.68 mmol) y trietilamina (8.88 ml, 63.68 mmol) en THF (352 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h, después se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (200 ml) y se concentró parcialmente al vacío. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (23.56 g, 105%) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.44 (9H, s), 1.68 - 1.8 (2H, m), 2.19 - 2.36 (2H, m), 2.87 (2H, s), 4.07 (2H, d), 4.38 (1H, tt), 8.14 (1H, s), 11.63 (1H, s); *m/z* MH⁺ 354.

Intermedio 88: 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió NaOH ac. 2 M (159 ml, 317.97 mmol) en una porción a 4-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (22.50 g, 63.59 mmol) y yodometano (19.88 ml, 317.97 mmol) en THF (310 ml) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y, después se concentró parcialmente al vacío. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (17.98 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.44 (9H, s), 1.7 - 1.78 (2H, m), 2.26 (2H, qd), 2.88 (2H, s), 3.36 (3H, s), 4.07 (2H, d), 4.42 (1H, tt), 8.36 (1H, s); *m/z* MH⁺ 368.

Intermedio 89: Clorhidrato de 2-cloro-7-metil-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

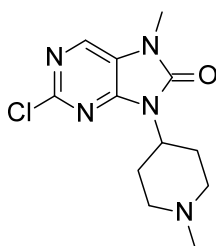
82



5

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6.80 ml, 27.19 mmol) a 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 5.44 mmol) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc y una pequeña cantidad de metanol para proporcionar el compuesto del título (1.61 g, 97%) en forma de la sal de HCl; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.97 (2H, d), 2.58 (2H, dd), 3.04 - 3.16 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41 (2H, d), 4.58 (1H, ddd), 8.39 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.08 (1H, s); m/z MH^+ 268.

15 **Intermedio 90: 2-cloro-7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



20

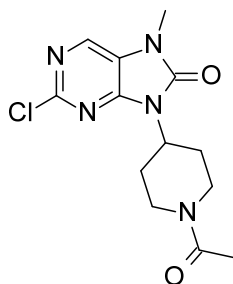
Se añadió formaldehído (37% en agua) (0.20 ml, 2.72 mmol) en una porción a 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1.36 mmol) en ácido fórmico (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 18 h, después se dejó enfriar hasta ta, se concentró al vacío y se recogió en NaHCO_3 ac. Sat. (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas se aislaron y se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 g, 52%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.62 - 1.72 (2H, m), 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, td), 2.85 - 2.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.1 - 4.23 (1H, m), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 282.

30

Intermedio 91: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

35

83

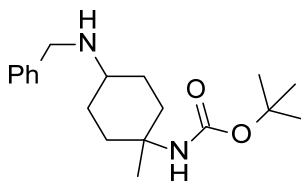


5

Se añadió cloruro de acetilo (0.472 ml, 6.62 mmol) en DCM (5 ml) a trietilamina (2.51 ml, 18.04 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-7-metil-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1.61 g, 5.29 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera sat. (40 ml). La capa orgánica se aisló y se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 83%) en forma de un sólido de color beige; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.80 (2H, t), 2.06 (3H, s), 2.18 (1H, qd), 2.26 - 2.38 (1H, m), 2.66 (1H, t), 3.20 (1H, t), 3.36 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.4 - 4.6 (2H, m), 8.37 (1H, s); *m/z* MH⁺ 310.

15

Intermedio 92: (4-(benzilamino)-1-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



20

Se añadió bencilamina (2.309 ml, 21.12 mmol) en una porción a (1-metil-4-oxociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (4 g, 17.60 mmol) en DCM (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (7.46 g, 35.20 mmol) y AcOH (0.050 ml, 0.88 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se inactivó con una solución Na₂CO₃ ac. sat (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (5.60 g, 100%) en forma de un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 1.17 - 1.54 (15H, m), 1.73 - 1.89 (3H, m), 2.00 - 2.16 (1H, m), 2.44 - 2.69 (1H, m), 3.80 (2H, d), 4.40 - 4.49 (1H, m), 7.18 - 7.41 (5H, m), protones NH no observados; *m/z* MH⁺ 319.

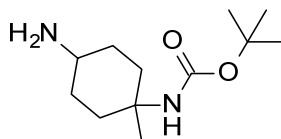
25

30

Intermedio 93: (4-Amino-1-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

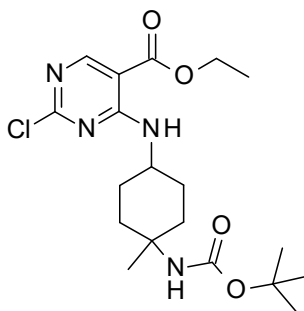
35

84



Se agitó Pd/C al 10% (1.00 g, 9.40 mmol) y (4-(bencilamino)-1-metilciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (5.60 g, 17.58 mmol) en etanol (50 ml) en 3 atm de hidrógeno a temperatura ambiente. durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (4.06 g, 101%) en forma de un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.26 - 1.34 (5H, m), 1.42 (9H, s), 1.59 - 1.86 (5H, m), 2.00 - 2.12 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.45 (2H, s), 4.42 (1H, d).

Intermedio 94: 4-((4-*tert*-butoxycarbonil)amino)-4-metilciclohexil)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo

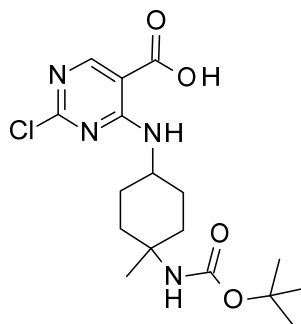


Se añadió gota a gota DIPEA (3.69 ml, 21.12 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (3.89 g, 17.60 mmol) y (4-amino-1-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (4.02 g, 17.6 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a 0 °C durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, después se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 10% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (6.0 g, 83%) en forma de una goma de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.43 (6H, m), 1.43 - 1.64 (11H, m), 1.70 - 1.82 (1H, m), 1.85 - 2.01 (4H, m), 2.17 (1H, s), 4.07-4.24 (2H, m), 4.30 - 4.42 (2H, m), 8.24 - 8.57 (1H, m), 8.67 (1H, s); *m/z* MH⁺ 413.

Intermedio 95: Ácido 4-((4-((*tert*-butoxycarbonil)amino)-4-metilciclohexil)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico

35

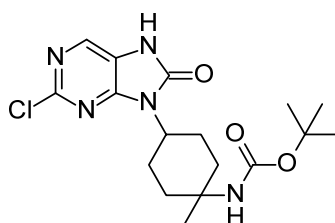
85



5

Se añadió en una porción LiOH (0.696 g, 29.06 mmol) a 4-((4-((*tert*-
 10 butoxycarbonil)amino)-4-metilciclohexil)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6.0 g,
 14.5 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante
 5 h, después se concentró parcialmente al vacío, y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado
 resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar
 el compuesto del título (5.24 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400
 15 MHz, DMSO) 1.16 - 1.63 (16H, m), 1.67 - 1.89 (3H, m), 2.08 - 2.18 (1H, m), 3.82 - 4.08 (1H,
 m), 6.44 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.57 - 8.82 (1H, m); *m/z* MH⁺ 385.

Intermedio 96: (4-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclohexil)carbamato
 de *tert*-butilo



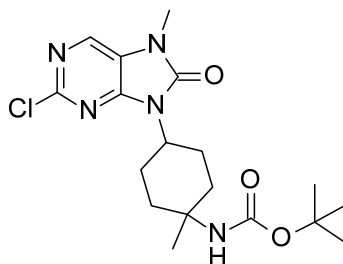
20

Se añadió difenilfosforil azida (2.91 ml, 13.51 mmol) en una porción a ácido 4-((4-
 25 ((*tert*-butoxycarbonil)amino)-4-metilciclohexil)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico (5.20 g,
 13.51 mmol) y trietilamina (1.88 ml, 13.51 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La
 mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días, después se dejó enfriar a ta y se vertió
 en agua (150 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se
 secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.53 g, 88%) en forma de un sólido de
 30 color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.24 (3H, d), 1.34 - 1.51 (10H, m), 1.58 - 1.80 (3H,
 m), 1.93 (1H, d), 2.27 - 2.46 (3H, m), 4.07 - 4.20 (1H, m), 6.52 (1H, d), 8.12 (1H, d), 11.62 (1H,
 d); *m/z* MH⁺ 382.

Intermedio 97: (4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclohexil) de
tert-butilo

35

86



5

10

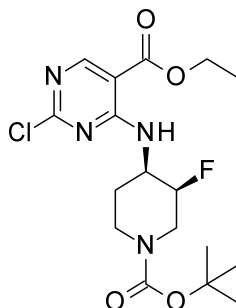
15

Se añadió DMF-DMA (2.01 ml, 15.0 mmol) en una porción a 4- (2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-1-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1.909 g, 5.00 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, se dejó enfriar a ta, después se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 30% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (1.540 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.36 - 1.55 (14H, m), 1.59 - 1.80 (2H, m), 1.99 - 2.09 (1H, m), 2.25 - 2.34 (1H, m), 2.49 - 2.66 (2H, m), 3.45 (3H, d), 4.29 - 4.47 (1H, m), 4.58 (1H, d), 8.01 (1H, d); *m/z* MH⁺ 396.

Intermedio 98: 4-(((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo

20

25

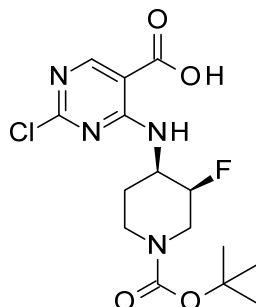


30

35

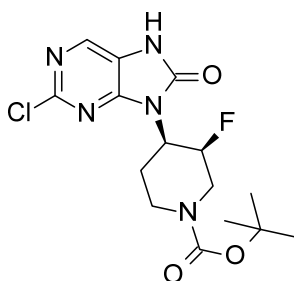
Se añadió DIPEA (5.19 ml, 29.78 mmol) en porciones a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5.06 g, 22.91 mmol) y (3*S*,4*R*)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.00 g, 22.91 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera sat. (100 ml). La fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (4.87 g, 53%) en forma de un sólido cristalino de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.82 (1H, d), 2.93 (1H, s), 4.01 (1H, s), 4.33 (5H, c), 4.86 (1H, d), 5.53 (1H, d), 8.69 (1H, s); *m/z* MH⁺ 403.

Intermedio 99: Ácido 4-(((3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico



Se añadió hidróxido hidrato de litio (0.99 g, 23.58 mmol) en agua (45 ml) al 4-(((3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4.75 g, 11.79 mmol) en THF (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4.24 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.60 (2H, d), 1.82 (1H, d), 4.01 (1H, s), 4.18 - 4.49 (3H, m), 4.85 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.79 (1H, s); m/z MH^+ 375.

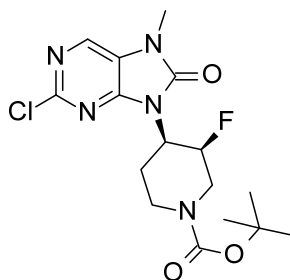
Intermedio 100: (3S,4R)-4-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió difenilfosforil azida (2.44 ml, 11.31 mmol) a ácido 4-(((3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico (4.24 g, 11.31 mmol) y trietilamina (1.58 ml, 11.31 mmol) en THF (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (150 ml), y se concentró parcialmente al vacío. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.94 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 1.82 (1H, d), 4.09 - 4.37 (4H, m), 4.53 (1H, ddd), 4.82 (2H, d), 8.17 (1H, s), 11.71 (1H, s); m/z MH^+ 372.

Intermedio 101: (3S,4R)-4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

88

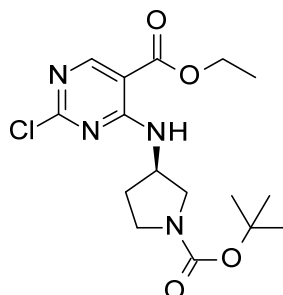


5

Se añadió NaOH ac. 2 M (23.13 ml, 46.26 mmol) en una porción a (3*S*,4*R*)-4-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluoropiperidie-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.44 g, 9.25 mmol) y yodometano (2.89 ml, 46.26 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y, después se concentró al vacío y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 58%) en forma de un sólido de color naranja pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 1.82 (1H, d), 3.03 - 3.15 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.09 - 4.36 (3H, m), 4.58 (1H, ddt), 4.82 (1H, d), 8.39 (1H, s); *m/z* MH⁺ 386.

15

Intermedio 102: 4-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo



20

Se añadió DIPEA (6.59 ml, 37.83 mmol) gota a gota a una mezcla de (*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.42 g, 29.10 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6.43 g, 29.10 mmol) en acetonitrilo (108 ml) a -5 °C durante un período de 15 min al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se dejó calentar lentamente hasta ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con agua y, después con salmuera sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, eluyendo con EtOAc del 0 -70% en *n*-heptano, para proporcionar el compuesto del título (7.92 g, 73%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.19 (1H, s), 3.21 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.32 (2H, c), 4.59 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.65 (1H, s); *m/z* MH⁺ 371.

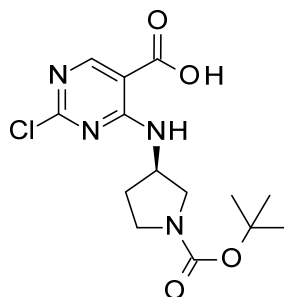
25

30

35

Intermedio 103: Ácido 4-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico

89

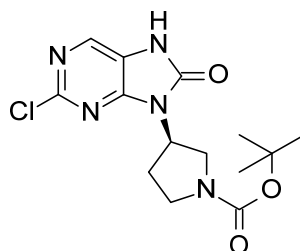


5

Se añadió en una porción hidróxido hidrato de litio (1.79 mg, 42.71 mmol) a 4-[[[(3R)-1-*tert*-butoxycarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo (7.92 mg, 21.36 mmol) en THF (80 ml) y agua (26.7 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se concentró parcialmente al vacío y se acidificó con HCl ac. 2 M. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (7.07 g, 97%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.95 (1H, s), 2.19 (1H, s), 3.20 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.57 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d), 13.80 (1H, s); *m/z* MH⁺ 343.

15

Intermedio 104: (3R)-3-(2-cloro-8-oxo-7H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

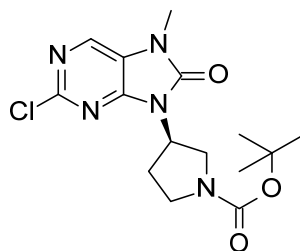
Se añadió en una porción difenilfosforil azida (4.44 ml, 20.63 mmol) a una solución de ácido 4-[[[(3R)-1-*tert*-butoxycarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico (7.07 mg, 20.63 mmol) y trietilamina (2.87 ml, 20.63 mmol) en THF (114 ml) a ta. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar y, después se vertió en agua (100 ml), no se formó precipitado. El disolvente se eliminó al vacío haciendo que se formara un precipitado de color blanco en el agua. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua, se secó al aire al vacío durante 30 minutos, después se colocó en un horno de vacío durante 4 horas a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (5.45 g, 78%) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.19 (1H, s), 2.50 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.53 - 3.67 (2H, m), 3.68 - 3.74 (1H, m), 4.94 (1H, c), 8.14 (1H, s), 11.64 (1H, s); *m/z* [M-H]⁻ 338.

30

35

Intermedio 105: (3R)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

90

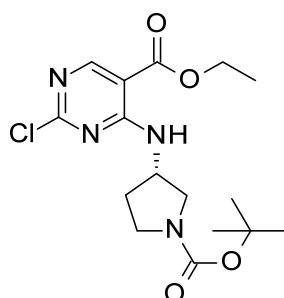


5

Se añadió hidróxido de sodio 2M (36.8 ml, 73.6 mmol) en una porción a (3R)-3-(2-cloro-8-oxo-7H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.00 g, 14.72 mmol) y yodometano (4.60 ml, 73.58 mmol) en THF (71.8 ml) a temperatura ambiente al aire. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y, después se concentró parcialmente al vacío y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se aisló y se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5.17 g, 99%) en forma de una goma de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.21 (1H, s), 2.53 (1H, d), 3.36 (4H, s), 3.5 - 3.75 (3H, m), 4.91 - 5.07 (1H, m), 8.37 (1H, s); m/z MH^+ 354.

15

Intermedio 106: 4-[[[(3S)-1-*tert*-butoxycarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo



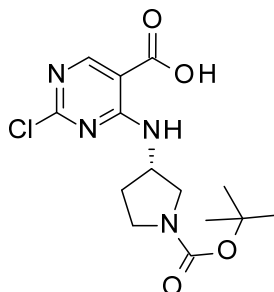
20

25

Se añadió lentamente (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.00 g, 26.84 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5.93 g, 26.84 mmol) y DIPEA (6.08 ml, 34.90 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y se salmuera sat. (100 ml). La fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 50% en n-heptano, para proporcionar el compuesto del título (5.40 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.99 (1H, d), 2.19 (1H, s), 3.21 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.32 (2H, c), 4.59 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 369.

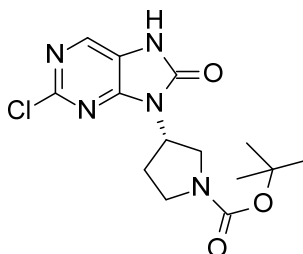
35

Intermedio 107: Ácido 4-[[[(3S)-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico



Se añadió hidróxido hidrato de litio (1.22 g, 29.12 mmol) en agua (50 ml) a 4 - (((3S)-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)amino-2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo (5.40 g, 14.56 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se concentró parcialmente al vacío, se acidificó con HCl ac. 2 M y se extrajo en DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se pasó a través de un papel de filtro de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.95 g, 99%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.95 (1H, s), 2.19 (1H, s), 3.37 (2H, t), 3.59 - 3.64 (2H, m), 4.57 (1H, s), 8.61 (2H, s), 13.80 (1H, s); m/z MH^+ 343.

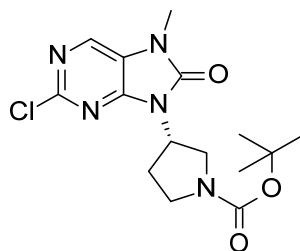
Intermedio 108: (3S)-3-(2-cloro-8-oxo-7H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió en una porción difenilfosforil azida (3.08 ml, 14.29 mmol) a un ácido 4-[[[(3S)-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico (4.90 mg, 14.29 mmol) y trietilamina (1.99 ml, 14.29 mmol) en THF (50 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (100 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.35 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 2.19 (1H, s), 3.37 (1H, d), 3.5 - 3.67 (3H, m), 3.67 - 3.74 (1H, m), 4.89 - 5.01 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.66 (1H, s); m/z MH^+ 340.

Intermedio 109: (3S)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

92



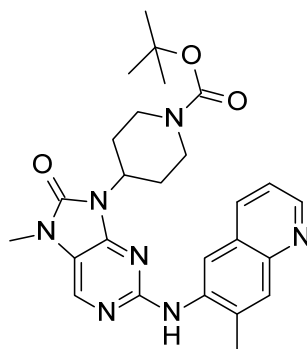
5

Se añadió hidruro de sodio (60%) (0.662 g, 16.55 mmol) en porciones a (3S)-3-(2-cloro-8-oxo-7H-purin-9-il)pírolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.75 g, 11.04 mmol) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota yodometano (2.07 ml, 33.11 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, después se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y salmuera sat. (50 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1.65 mg, 42%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.21 (1H, s), 2.47 (1H, d), 3.36 (4H, s), 3.61 (2H, d), 3.70 (1H, dd), 4.92 - 5.04 (1H, m), 8.37 (1H, s); *m/z* MH⁺ 354.

15

Intermedio 110: 4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20



25

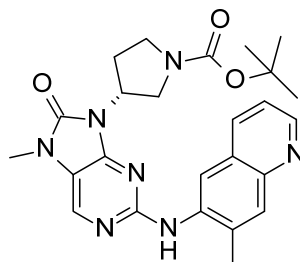
Se añadió carbonato de cesio (33.4 g, 102.4 mmol) a 7-metilquinolin-6-amina (5.40 g, 34.1 mmol) y 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.56 g, 34.13 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (110 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadieron 2,2'-Bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (1.06 g, 1.71 mmol) y diacetoxipaladio (0.192 g, 0.85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y sólido se lavó con MeOH al 10 % en DCM (100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución (MeOH al 10% en EtOAc) de 0 a 100% en n-heptano, para proporcionar el compuesto

35

del título (14.70 g, 88%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.35 (9H, s), 1.78 (2H, d), 2.36 (2H, qd), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.30 (3H, s), 4.05 - 4.17 (2H, m), 4.37 (1H, tt), 7.38 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.07 - 8.15 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+ 490.

5 **Intermedio 111: (3R)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

10



15

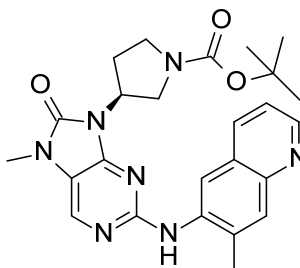
Se añadió en una porción carbonato de cesio (368 mg, 1.13 mmol) a 7-metilquinolin-6-amina (89 mg, 0.57 mmol) y (3R)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (3.2 ml) a 20 °C y se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Brettphos precat G3 (25.6 mg, 0.03 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente y el filtro se lavó con DCM (20 ml). La capa de DCM se evaporó y el residuo se absorbió sobre sílice, después se purificó mediante fcc (12 g de la columna Interchim), gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 64.7%) en forma de una goma de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.37 (9H, s), 2.18 (1H, d), 2.5 (3H, s), 2.64 - 2.76 (1H, m), 3.33 (4H, s), 3.53 (1H, s), 3.64 (1H, s), 3.75 (1H, s), 4.96 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.73 (1H, dd); m/z MH^+ 476.

20

25

Intermedio 112: (3S)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30

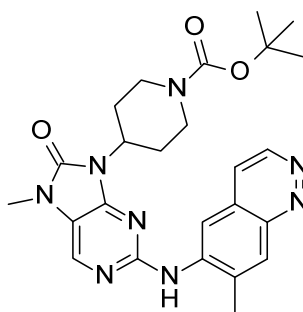


35

Se añadió carbonato de cesio (368 g, 1.13 mmol) a 7-metilquinolin-6-amina (71.5 g, 0.45 mmol) y (3S)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió Brettphos precat G3 (25.6 mg, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador

Brettphos precat G3 y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 30%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1.47 (9H, d), 2.23 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.91 (1H, dq), 3.43 (4H, s), 3.66 - 3.91 (2H, m), 4.02 (1H, d), 5.10 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.75 (1H, dd); m/z MH^+ 476.

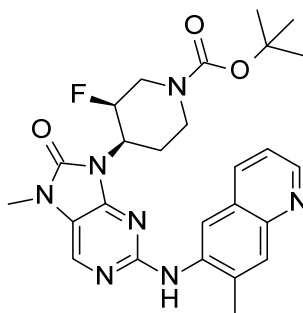
Intermedio 113: 4-(7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió carbonato de cesio (531 mg, 1.63 mmol) a 7-metilcinnolin-6-amina (130 g, 0.82 mmol) y 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 g, 0.82 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). Se añadió Brettphos precat G3 (37 mg, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador Brettphos precat G3 y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% más de catalizador y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Se añadió un 5% más de catalizador y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró, y el sólido se lavó con MeOH al 10% en DCM (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y mezcla en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 35%) en forma de un aceite de color marrón; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.33 (9H, s), 1.80 (2H, d), 2.08 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.37 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.40 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.10 (1H, d); m/z MH^+ 491.

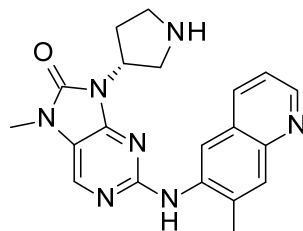
Intermedio 114: (3S,4R)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

95



Se añadió carbonato de cesio (760 g, 2.33 mmol) a 7-metilquinolin-6-amina (123 g, 0.78 mmol) y (3*S*,4*R*)-4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 g, 0.78 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (4 ml). La solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (24.2 mg, 0.04 mmol) y diacetoxipaladio (4.36 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante 3 h, después se dejó para enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se recogió en DCM (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por fcc, gradiente de elución metanol de 0 a 10% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (132 g, 33%) en forma de un sólido de color dorado; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.21 – 1.51 (9H, m), 1.88 (1H, d), 2.96 (1H, s), 3.11 – 3.29 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.31 (1H, s), 4.53 (1H, dd), 4.88 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 508.

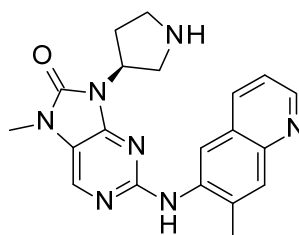
Intermedio 115: 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona



Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.45 ml, 1.83 mmol) a (3*R*)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg, 0.37 mmol) en metanol (2.2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) para disolver los sólidos y, después se cargó en una columna SCX de 5 g, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 1 N en MeOH. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 89%) en forma de una goma de color amarillo, utilizada directamente en la siguiente etapa; *m/z* [M-H]⁻ 374.

Intermedio 116: 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona

96

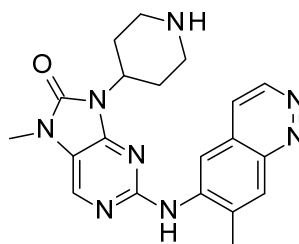


5

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.21 ml, 0.84 mmol) a (3S)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0.17 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío para proporcionar la sal de HCL del compuesto del título (70 mg, 101%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.32 - 2.41 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.37 (3H, s), 3.57 (2H, c), 3.77 (1H, d), 5.11 - 5.22 (1H, m), 7.95 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.07 (2H, dd), 9.51 (2H, s), 9.84 (1H, s); m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 374.

Intermedio 117: 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20



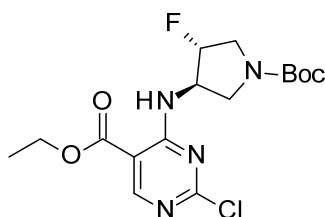
Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.262 ml, 1.05 mmol) a 4-(7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0.21 mmol) en metanol (1.2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío y se cargó en una columna SCX de 5 g, lavando con MeOH, eluyendo a continuación con NH_3/MeOH 1 N. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió MeCN (3 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 74%) en forma de un sólido de color marrón; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.75 (2H, d), 2.53 (2H, s), 2.63 (1H, s), 2.65 (3H, s), 3.1 - 3.19 (3H, m), 3.37 (3H, s), 4.32 (1H, t), 8.08 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, d); m/z MH^+ 391.

30

Intermedio 118: 4-(((3R,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo

35

97



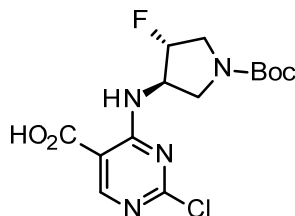
5

Se añadió DIPEA (7.33 ml, 41.97 mmol) en una porción a una solución agitada de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etilo (4.64 g, 20.98 mmol) y (3*R*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (obtenido comercialmente) (4.5 g, 22.03 mmol) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se combinó con una mezcla de reacción a menor escala que usaba reactivos y condiciones similares (máx. 2.26 mmol del producto deseado) y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 30% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título (7.60 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.31 (3H, c), 1.43 (9H, s), 3.39 – 3.80 (4H, m), 4.21 – 4.38 (2H, m), 4.70 (1H, s), 5.26 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.69 (1H, s); *m/z* MH⁺ 389.

15

Intermedio 119: Ácido 4-(((3*R*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxílico

20



25

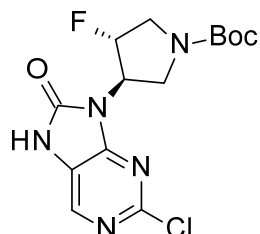
Se añadió una solución de hidróxido de litio (0.91 g, 38.06 mmol) en agua (150 ml) en una porción a una solución agitada de 4-(((3*R*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (7.40 g, 19.03 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se concentró al vacío, se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó a pH~2 utilizando HCl ac. 2 M. El precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6.10 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 3.39 – 3.81 (5H, m), 4.67 (1H, s), 5.25 (1H, d), 8.64 (1H, s), 13.78 (1H, s a); *m/z* MH⁺ 361.

30

Intermedio 120: (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35

98

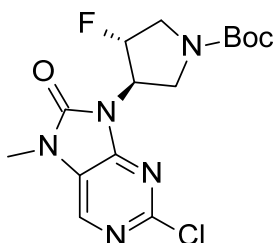


5

Se añadió azida difenilfosfónica (3.57 g, 12.97 mmol) en una porción al ácido 4-(((3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidin-5 carboxílico (3.90 g, 10.81 mmol) y Et₃N (4.52 ml, 32.43 mmol) en tolueno (140 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se combinó con una mezcla de reacción a menor escala que usaba reactivos y condiciones similares (máximo 4.16 mmol del producto deseado) y la mezcla resultante se diluyó con DCM (200 ml). La capa orgánica se aisló y se lavó con salmuera sat., después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM para proporcionar el compuesto del título (3.50 mg, 67 % en total) en forma de un aceite de color marrón; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 3.53 - 4.06 (4H, m), 5.03 (1H, d), 5.44 - 5.64 (1H, m), 8.18 (1H, s), 11.82 (1H, s); *m/z* MH⁺ 358.

Intermedio 121: (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



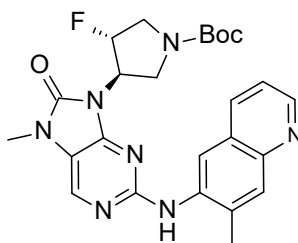
25

Se añadió en porciones 60% p/p de hidruro de sodio en aceite mineral (0.67 g, 16.77 mmol) a (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.00 g, 11.18 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió yodometano (1.40 ml, 22.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se combinó con una mezcla de reacción a menor escala que usaba reactivos y condiciones similares (máx. 1.40 mmol del producto deseado). La mezcla resultante se vertió en agua (1 l) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío, después se trituroó con MTBE y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH al 0 a 3% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 39% en total) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H,

35

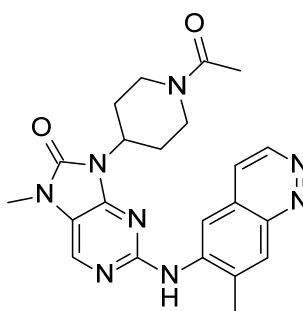
s), 3.36 (3H, s), 3.51 - 4.02 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.36 - 5.68 (1H, m), 8.40 (1H, s); m/z MH^+ 372.

Intermedio 122: (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió Brettphos Pd G3 (0.51 g, 0.56 mmol) en una porción a una mezcla agitada de (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.60 g, 4.30 mmol), Cs_2CO_3 (3.51 g, 10.76 mmol) y 7-metilquinolin-6-amina (0.72 g, 4.52 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se diluyó con DCM (200 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera sat. Y la capa orgánica resultante se aisló y secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución EtOAc de 0 a 2% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.35 (9H, s), 3.30 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.22 - 3.94 (4H, m), 5.02 (1H, d), 5.57 (1H, ddt), 7.38 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.06 - 8.30 (3H, m), 8.62 (1H, d), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+ 494.

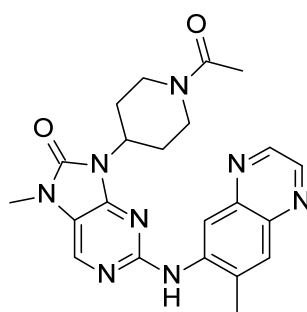
Ejemplo 1: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (210 mg, 0.65 mmol) a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0.32 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (51.4 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (14.6 mg, 0.02 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador Brettphos Pd G3 y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, después se añadió un 5% más de catalizador Pd y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La

mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se tomó en DMF (2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y a se añadieron pocas gotas de n-heptano. El disolvente se eliminó al vacío para producir un aceite de color amarillo. Se añadió acetonitrilo (2 ml) y el sólido se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (8.0 mg, 6%) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.84 (2H, s), 1.95 (3H, s), 2.62 (5H, s), 3.1 - 3.24 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.48 (1H, t), 4.59 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.09 (1H, d); m/z MH^+ 433.

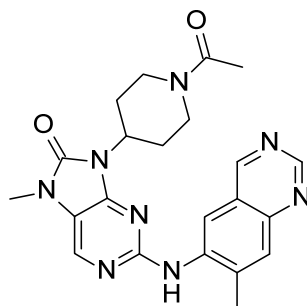
Ejemplo 2: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (210 mg, 0.65 mmol) a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.32 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (51.4 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (14.6 mg, 0.02 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos Pd G3 (14.6 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos Pd G3 (14.6 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (2 ml), se filtró y purificó mediante HPLC preparativa. Se añadieron DCM (2 ml) y unas pocas gotas de dietil éter y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 19%) en forma de un sólido de color verde; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.76 (1H, d), 1.85 (1H, d), 1.98 (3H, s), 2.15 - 2.27 (1H, m), 2.55 (5H, s), 3.15 (1H, t), 3.34 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.39 - 4.49 (1H, m), 4.52 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.76 (1H, d); m/z MH^+ 433.

Ejemplo 3: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

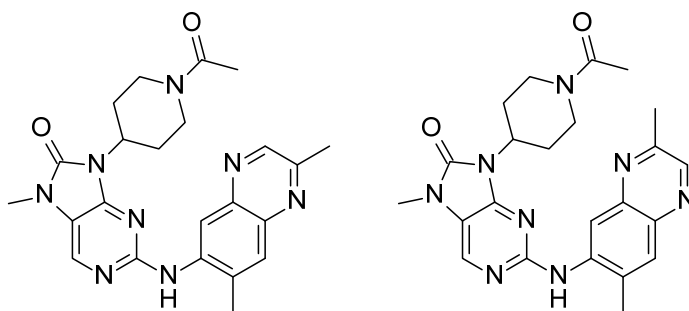
101



Se añadió RuPhos Pd G3 (9.2 mg, 11 μ mol) a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (68.1 mg, 0.22 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (35 mg, 0.22 mmol), RuPhos (10.3 mg, 0.02 mmol) y Cs_2CO_3 (215 mg, 0.66 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 23%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.74 - 1.87 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.16 - 2.31 (1H, m), 2.34 - 2.49 (1H, m), 2.53 - 2.67 (4H, m), 3.09 - 3.21 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.95 (1H, d), 4.38 - 4.48 (1H, m), 4.48 - 4.58 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.36 (1H, s); m/z MH^+ 433.

Ejemplo 4: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Ejemplo 5: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



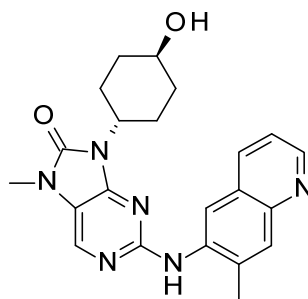
Se añadió carbonato de cesio (1.05 mg, 3.23 mmol) a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (500 mg, 1.61 mmol), una mezcla de 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (224 mg, 1.29 mmol) y 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (55.9 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (73.2 mg, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos Pd G3 (73.2 mg, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con DCM (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, para proporcionar

los compuestos del título en forma de mezcla. Los ejemplos **4** y **5** se separaron mediante SFC para proporcionar los compuestos del título **4** (62 mg, 10%) en forma de un sólido de color crema y **5** (20 mg, 3%) en forma de un sólido de color crema.

Ejemplo **4**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.75 (1H, d), 1.84 (1H, d), 1.98 (3H, s), 2.21 (1H, qd), 2.45 (1H, dd), 2.52 (3H, s), 2.54 - 2.64 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.13 (1H, d), 3.34 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.44 (1H, tt), 4.52 (1H, d), 7.77 - 7.81 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.68 (1H, s); m/z MH^+ 447.

Ejemplo **5**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.77 (1H, d), 1.85 (1H, d), 1.94 (3H, s), 2.15 - 2.27 (1H, m), 2.4 - 2.48 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.57 - 2.64 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.13 (1H, d), 3.34 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.45 (1H, ddd), 4.53 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.63 (2H, d); m/z MH^+ 447.

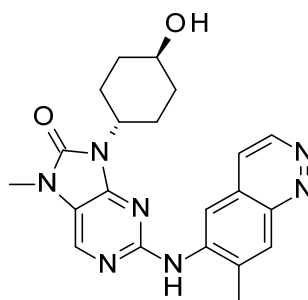
Ejemplo 6: 9-((1*r*, 4*r*) -4-hidrox ciclohexil)-7-metil-2 -((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió RuPhos Pd G3 (40.1 mg, 0.04 mmol) a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*) -4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (125 mg, 0.44 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (70 mg, 0.44 mmol) y Cs_2CO_3 (288 mg, 0.88 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h, a continuación se dejó enfriar a ta, se filtró y el sólido se lavó con MeOH (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 11%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO) 1.18 - 1.37 (2H, m), 1.67 - 1.78 (2H, m), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.28 - 2.43 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 - 3.37 (1H, m), 4.06 - 4.24 (1H, m), 4.66 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.08 - 8.14 (1H, m), 8.14 - 8.21 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 405.

Ejemplo 7: 9-((1*r*,4*r*) -4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

103



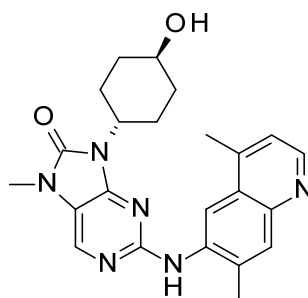
5

Se añadió carbonato de cesio (230 mg, 0.71 mmol) a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0.35 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (56.3 mg, 0.35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (32 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% adicional de Brettphos Pd G3 y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron parcialmente, y el producto cristalizó en agua, que se aisló por filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 21%) en forma de un sólido de color beige; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.32 (2H, c), 1.76 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.3 - 2.44 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (1H, s), 4.20 (1H, ddd), 4.67 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.26 (2H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.15 (1H, d); *m/z* MH⁺ 406.

15

Ejemplo 8: 2-((4,7-dimetilquinolin-6-il) amino)-9-((1*r*, 4*r*) -4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

20



25

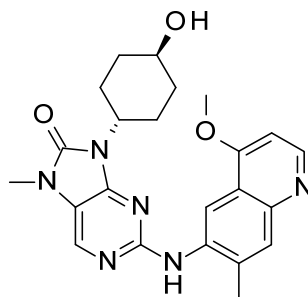
Se añadió carbonato de cesio (488 mg, 1.50 mmol) en una porción a 4,7-dimetilquinolin-6-amina (129 mg, 0.75 mmol) y 2-cloro-9-((1*r*,4*r*) -4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (212 mg, 0.75 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Brettphos Pd G3 (67.9 mg, 0.07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. La capa de DCM se concentró al vacío y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 56%)

30

35

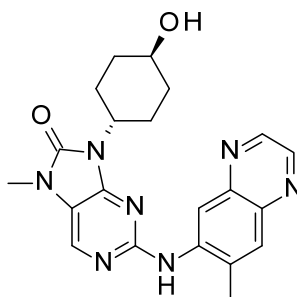
en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.26 (2H, c), 1.71 (2H, d), 1.90 (2H, d), 2.22 - 2.38 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.59 - 2.66 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.33 - 3.37 (1H, m), 4.18 (1H, ddd), 4.61 (1H, d), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, d); m/z MH^+ 419.

Ejemplo 9: 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-2-((4-metoxi-7-metilquinolin-6-il)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (346 mg, 1.06 mmol) en una porción a 4-metoxi-7-metilquinolin-6-amina (100 mg, 0.53 mmol) y 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0.53 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Brettphos Pd G3 (48.1 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. La capa de DCM se concentró al vacío y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 30%) en forma de un sólido de color crema; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.26 (2H, c), 1.70 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.32 (3H, c), 2.48 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09 - 4.19 (1H, m), 4.58 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d); m/z MH^+ 435.

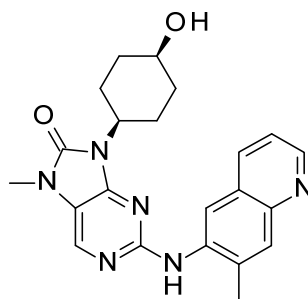
Ejemplo 10: 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (1.73 mg, 5.31 mmol) a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (750 mg, 2.65 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-

amina (422 mg, 2.65 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (120 mg, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con DCM (10 ml). Las capas de DCM combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM. El sólido resultante se suspendió en MeCN (50 ml). La suspensión se calentó a reflujo, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de MeCN y el sólido se secó a 45°C a vacío para proporcionar el compuesto del título (460 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.29 (2H, c), 1.73 (2H, d), 1.94 (2H, d), 2.41 (2H, d), 2.58 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.54 (1H, d), 4.13 - 4.24 (1H, m), 4.60 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.80 (1H, d); *m/z* MH⁺ 406.

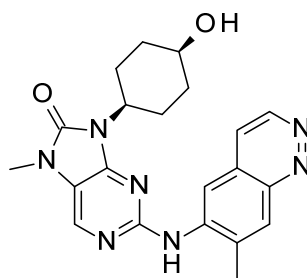
Ejemplo 11: 9-((1s, 4s)-4-hidrox ciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió BrettPhos Pd G3 (64.1 mg, 0.07 mmol) a 2-cloro-9-((1s,4r) -4-hidrox ciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.35 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (84 mg, 0.53 mmol) y Cs₂CO₃ (346 mg, 1.06 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 35% en agua (con FA al 0.1%), después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 32%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.47 - 1.61 (4H, m), 1.79 - 1.89 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.67 - 2.82 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.87 - 3.94 (1H, m), 4.15 - 4.28 (1H, m), 4.48 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.70 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 405.

Ejemplo 12: 9-((1s, 4s)-4-hidrox ciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

106



5

10

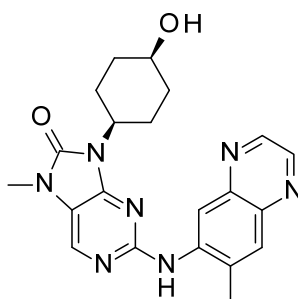
15

Se añadió carbonato de cesio (230 mg, 0.71 mmol) a 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.35 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (56.3 mg, 0.35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (16.0 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador Pd y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa, después se purificó adicionalmente mediante trituración con MeCN para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 24%) en forma un sólido de color beige; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.58 (4H, c), 1.87 (2H, d), 2.65 (3H, s), 2.79 (2H, c), 3.37 (3H, s), 3.95 (1H, s), 4.25 (1H, t), 4.56 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.10 (1H, d); m/z MH^+ 406.

20

Ejemplo 13: 9-((1s, 4s)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25



30

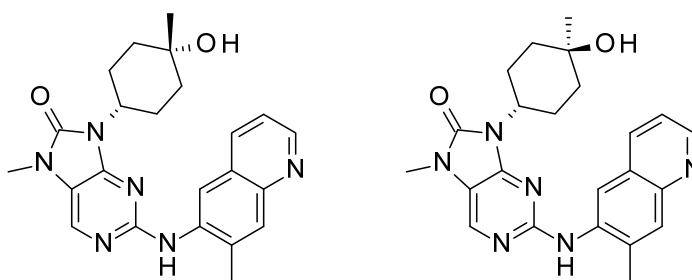
35

Se añadió carbonato de cesio (230 mg, 0.71 mmol) a 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.35 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (56.3 mg, 0.35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (16.0 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió Brettphos Pd G3 (16.0 mg, 0.02 mmol) adicional y, después la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (3 ml), se filtró y purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron parcialmente. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (65 g, 45%) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H

RMN (400 MHz, DMSO) 1.45 - 1.61 (4H, m), 1.83 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.66 - 2.79 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.91 (1H, s), 4.25 (1H, td), 4.34 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 406.

Ejemplo 14: 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Ejemplo 15: 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



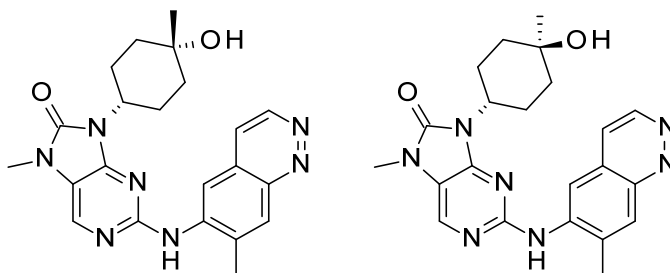
Se añadieron RuPhos Pd G3 (169 mg, 0.20 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (94 mg, 0.20 mmol) a 2-cloro-9-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (300 mg, 1.01 mmol), 7-metil-metilquinolin-6-amina (240 mg, 1.52 mmol) y Cs_2CO_3 (988 mg, 3.03 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 32% en agua (con FA al 0.1%), después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar **14** (102 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco y **15** (36 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanco;

Ejemplo 14: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.17 (3H, s), 1.37 - 1.56 (4H, m), 1.66 - 1.75 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.65 - 2.80 (2H, m), 3.32 (3H, s), 4.11 - 4.24 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.38 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.71 (1H, dd); m/z MH^+ 419.

Ejemplo 15: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 0.69 (3H, s), 1.35 - 1.48 (2H, m), 1.48 - 1.62 (4H, m), 2.18 - 2.34 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.03 - 4.16 (1H, m), 4.31 (1H, s), 7.41 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.15 (2H, d), 8.68 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 419.

Ejemplo 16: 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Ejemplo 17: 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



5

10

15

Se añadió carbonato de cesio (220 mg, 0.67 mmol) a 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.34 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (53.6 mg, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (15.3 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (3 ml), se filtró y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, para proporcionar el ejemplo **16** (15 mg, 11%) en forma de un sólido de color marrón claro y el ejemplo **17** (25 mg, 18%) en forma de un sólido de color beige.

Ejemplo 16: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.19 (3H, s), 1.50 (4H, c), 1.73 (2H, d), 2.64 (3H, s), 2.76 (2H, c), 3.36 (3H, s), 4.21 (2H, s), 8.15 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.10 (1H, d); *m/z* MH⁺ 420.

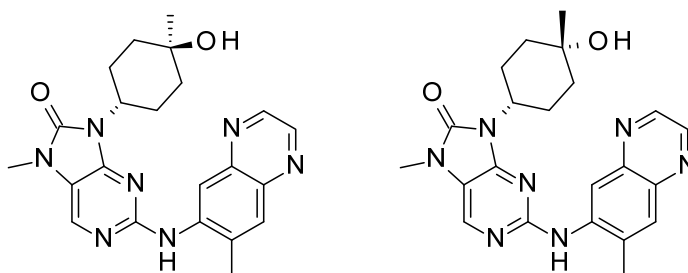
20

Ejemplo 17: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 0.85 (3H, s), 1.42 - 1.54 (2H, m), 1.57 - 1.69 (4H, m), 2.27 - 2.4 (2H, m), 2.57 - 2.64 (3H, m), 3.35 (3H, s), 4.17 (1H, dq), 4.34 (1H, s), 7.92 (1H, dd), 8.25 (2H, d), 8.33 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, d); *m/z* MH⁺ 420.

Ejemplo 18: 9-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25

Ejemplo 19: 9-((1*s*, 4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



30

35

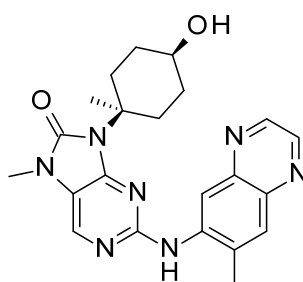
Se añadió carbonato de cesio (220 mg, 0.67 mmol) a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.34 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (53.6 mg, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó y se añadió Brettphos Pd G3 (15.3 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2

h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos Pd G3 (15.3 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (3 ml), se filtró y purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron parcialmente al vacío y el precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el ejemplo **18** (35 mg, 25%) en forma de un sólido de color amarillo y el ejemplo **19** (55 mg, 39%) en forma de un sólido de color beige.

Ejemplo **18**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 0.82 (3H, s), 1.4 - 1.51 (2H, m), 1.59 (4H, t), 2.22 - 2.4 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.14 (1H, ddt), 4.30 (1H, s), 7.88 - 7.95 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.79 (1H, d); *m/z* MH⁺ 420.

Ejemplo **19**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.38 - 1.55 (4H, m), 1.68 (2H, d), 2.57 (3H, s), 2.66 - 2.78 (2H, m), 3.33 (3H, s), 4.10 (1H, s), 4.20 (1H, td), 7.89 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.69 - 8.74 (2H, m), 8.78 (1H, d); *m/z* MH⁺ 420.

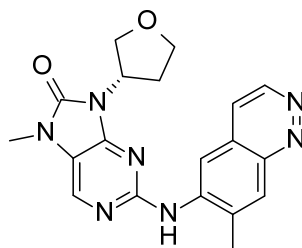
Ejemplo 20: 9-((1s, 4s)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió RuPhos Pd G3 (14.1 mg, 0.02 μmol) a 2-cloro-9-((1s,4s)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (50 mg, 0.17 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (26.8 mg, 0.17 mmol), Cs₂CO₃ (453 mg, 1.39 mmol) y RuPhos (15.7 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 50% en agua, para proporcionar el compuesto del título (45 g, 64%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.44 - 1.56 (5H, m), 1.56 - 1.66 (2H, m), 1.99 - 2.11 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.90 - 2.95 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.62 - 3.68 (1H, m), 4.47 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); *m/z* MH⁺ 420.

Ejemplo 21: (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahydrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

110



5

Se añadieron RuPhos Pd G3 (263 mg, 0.31 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (147 mg, 0.31 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetrahidro-3-furanil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (960 mg, 3.77 mmol), 7-metil-metilcinnolin-6-amina (500 mg, 3.14 mmol) y Cs₂CO₃ (3.07 mg, 9.42 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 40% en agua, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (847 mg, 72%) en forma de un sólido de color amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 2.27 - 2.35 (1H, m), 2.36 - 2.48 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.74 - 3.88 (1H, m), 3.92 - 4.19 (3H, m), 4.97 - 5.15 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.13 (1H, d); m/z MH⁺ 378.

15

Forma A

El producto final, (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, se analizó por XRPD y DSC y se encontró que era cristalino. El XRPD de una muestra del material dio lugar a un patrón de difracción como se muestra en la figura 3. (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-yl)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, la Forma A, se caracteriza por al menos un pico a un valor 2θ de 9.7° y 12.9°, medido usando radiación CuKα. Los diez picos más prominentes de XRPD se muestran en la Tabla A.

Tabla A: Diez picos de XRPD más prominentes para la Forma A, (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il) amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*- purin-8-ona

30

35

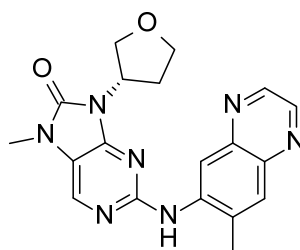
Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
9.7	100.0
12.9	14.7
17.9	11.9
12.5	11.0
21.0	11.0
17.6	10.9
19.4	10.4
26.4	6.5

111

26.0	5.5
15.8	5.1

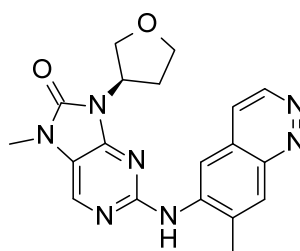
donde los valores de 2-theta son $\pm 0.2^\circ$.

Ejemplo 22: (S)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadieron RuPhos Pd G3 (32.8 mg, 0.04 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (18.3 mg, 0.04 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.39 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (68.8 mg, 0.43 mmol) y Cs₂CO₃ (384 mg, 1.18 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 70% en agua, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 30%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.51 - 2.62 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.76 - 3.84 (1H, m), 3.88 (1H, dd), 3.97 (1H, t), 4.11 (1H, c), 4.92 - 5.05 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d); m/z MH⁺ 378.

Ejemplo 23: (R)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

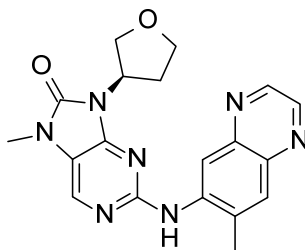


Se añadieron RuPhos Pd G3 (26.3 mg, 0.03 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (14.7 mg, 0.03 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (96 mg, 0.38 mmol), 7-metilcinnolin-6-amina (50 mg, 0.31 mmol) y Cs₂CO₃ (205 mg, 0.63 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 al 40% en agua, después se purificó

adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 51%) en forma de un sólido de color rosa; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.21 - 2.35 (1H, m), 2.38 - 2.51 (1H, m), 2.64 (3H, d), 3.37 (3H, s), 3.76 - 3.86 (1H, m), 3.99 - 4.15 (3H, m), 5.02 - 5.14 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.69 (2H, d), 9.15 (1H, d); m/z MH^+ 378.

5 **Ejemplo 24:** (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

10



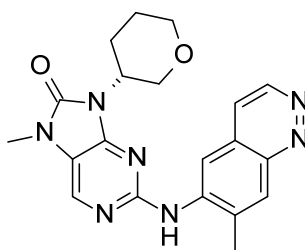
15

Se añadieron RuPhos Pd G3 (32.8 mg, 0.04 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (18.32 mg, 0.04 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetrahidro-3-furanil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0.39 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (68.8 mg, 0.43 mmol) y Cs_2CO_3 (256 mg, 0.79 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente por fcc, gradiente de elución MeCN al 0-34% en agua, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.14 - 2.33 (1H, m), 2.50 - 2.62 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.72 - 4.02 (3H, m), 4.03 - 4.17 (1H, m), 4.89 - 5.05 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.78 (1H, d); m/z MH^+ 378.

20

25 **Ejemplo 25:** (*R*)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

25



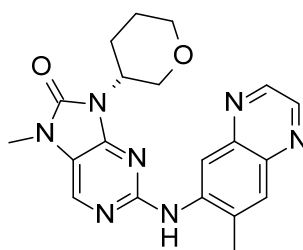
30

Se añadió carbonato de cesio (243 mg, 0.74 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (59.2 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (16.9 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador Pd y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El

35

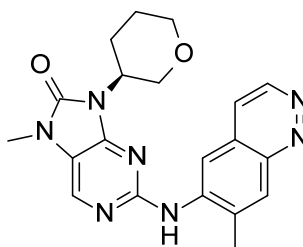
residuo se diluyó con DMF (3 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 21%) en forma de un sólido de color marrón; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.70 (1H, d), 1.79 (1H, d), 1.97 (1H, d), 2.64 (3H, s), 3.2 - 3.3 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.85 (2H, d), 3.99 (1H, t), 4.29 - 4.4 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.27 (2H, s), 8.52 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, d); m/z MH^+ 392.

Ejemplo 26: (R)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (243 mg, 0.74 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (59.2 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (16.9 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos precat G3 (16.87 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (3 ml), se filtró y purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron parcialmente y el precipitado resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 34%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, dt), 1.94 (1H, d), 2.59 (4H, s), 3.35 (3H, s), 3.41 (1H, td), 3.79 - 3.9 (2H, m), 4.05 (1H, t), 4.33 (1H, ddt), 7.91 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.7 - 8.76 (2H, m), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 392.

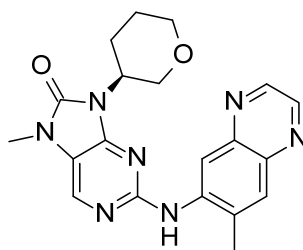
Ejemplo 27: (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió carbonato de cesio (1.21 g, 3.72 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona (500 mg, 1.86 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (296 mg, 1.86 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos

Pd G3 (84 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente, después el sólido se lavó con DCM (10 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a *vacío*. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 5% en DCM, después se purificó mediante HPLC preparativa. El sólido resultante se agitó durante la noche en MeCN y, después se filtró para proporcionar el compuesto del título (153 mg, 21%) en forma de un sólido de color marrón claro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.63 - 1.83 (2H, m), 1.97 (1H, d), 2.53 - 2.58 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.25 (1H, td), 3.35 (3H, s), 3.82 - 3.9 (2H, m), 3.99 (1H, t), 4.34 (1H, ddt), 7.91 (1H, dd), 8.26 (2H, d), 8.52 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.15 (1H, d); *m/z* MH⁺ 392.

Ejemplo 28: (S)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15

Se añadió carbonato de cesio (243 mg, 0.74 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (59.2 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (16.9 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% en moles adicional de Brettphos precat G3 (16.9 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (3 ml), se filtró y purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras combinadas se concentraron parcialmente al vacío y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (65 mg, 45%) en forma de un sólido de color marrón claro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.70 (2H, dt), 1.93 (1H, d), 2.59 (4H, s), 3.35 (3H, s), 3.36 - 3.46 (1H, m), 3.8 - 3.9 (2H, m), 4.05 (1H, t), 4.33 (1H, ddd), 7.91 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.71 - 8.75 (2H, m), 8.79 (1H, d); *m/z* MH⁺ 392.

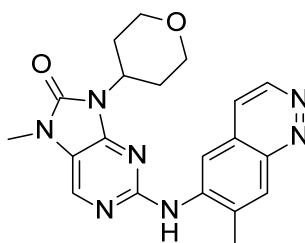
25

30

Ejemplo 29: 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

35

115

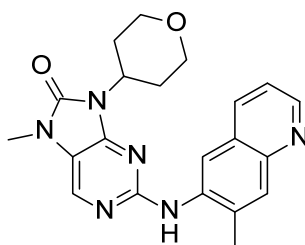


5

Se añadió carbonato de cesio (243 mg, 0.74 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-metilcinnolin-6-amina (59.2 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió
 10 Brettphos Pd G3 (16.9 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH(3 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa, después mediante trituración con MeCN para proporcionar el compuesto (15 mg, 10%) en forma de un
 15 sólido de color beige; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.75 (2H, d), 2.58 - 2.71 (5H, m), 3.37 (3H, s), 3.49 (2H, t), 4.03 (2H, dd), 4.51 (1H, ddd), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.70 (2H, d), 9.14 (1H, d); *m/z* MH⁺ 392.

Ejemplo 30: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20

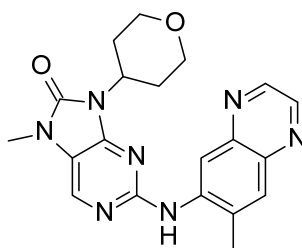


25

Se añadió RuPhos Pd G3 (218 mg, 0.24 mmol) a 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (112 mg, 0.24 mmol), 7-metilquinolin-6-amina. (380 mg, 2.40 mmol), 2-cloro-7-metil-9- (tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (645 mg, 2.40 mmol) y Cs₂CO₃ (1.56 g, 4.80 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante
 30 16 h, a continuación se dejó enfriar a ta, se filtró y el sólido se lavó con MeOH (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.64 - 1.76 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 - 2.71 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.44 (2H, dd), 3.92 - 4.04 (2H, m), 4.36 - 4.53 (1H, m), 7.41 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.17
 35 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 391.

Ejemplo 31: 7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

116

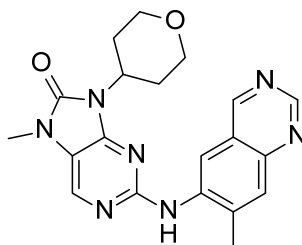


5

Se añadió carbonato de cesio (1.81 g, 5.58 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (750 mg, 2.79 mmol) y 7-metilquinoxalin-6-amina (444 mg, 2.79 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (127 mg, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, y se trituraron con MeCN para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.68 - 1.75 (2H, m), 2.54 - 2.63 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.43 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 4.46 (1H, ddt), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.79 (1H, d); *m/z* MH⁺ 392.

15

Ejemplo 32: 7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20

Se añadió RuPhos Pd G3 (9.2 mg, 11.0 μmol) a 2-cloro-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (59.1 mg, 0.22 mmol), 7-metilquinazolin-6-amina (35 mg, 0.22 mmol), RuPhos (10.3 mg, 0.02 mmol) y Cs₂CO₃ (215 mg, 0.66 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta ta y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeCN de 0 a 40% en eluyente de agua con NH₄HCO₃ al 0.1%, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 19%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.68 - 1.77 (2H, m), 2.54 - 2.70 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.41 - 3.52 (2H, m), 3.96 - 4.05 (2H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.40 (1H, s); *m/z* MH⁺ 392.

25

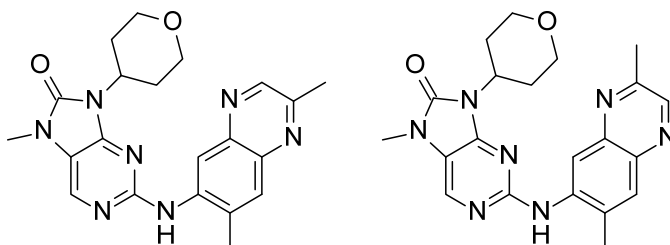
30

35

Ejemplo 33: 2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Ejemplo 34: 2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

5



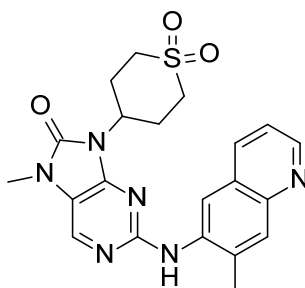
Se añadió carbonato de cesio (1.21 mg, 3.72 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (500 mg, 1.86 mmol), una mezcla de 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (258 mg, 1.49 mmol) y 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (64.5 mg, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (84 mg, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadió un 5% adicional de Brettphos precat G3 y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con DCM (10 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DCM, a continuación por trituración con EtOAc para proporcionar una mezcla de los compuestos del título. Los isómeros se separaron mediante SFC para proporcionar **33** (125 mg, 17%) en forma de un sólido de color crema y **34** (25 mg, 3%) en forma de un sólido de color crema.

Ejemplo 33: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.66 - 1.74 (2H, m), 2.53 - 2.62 (5H, m), 2.66 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.97 (2H, dd), 4.45 (1H, tt), 7.76 - 7.82 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, s); *m/z* MH⁺ 406.

Ejemplo 34: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, d), 2.53 - 2.63 (5H, m), 2.65 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 4.46 (1H, ddd), 7.84 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, s); *m/z* MH⁺ 406.

Ejemplo 35: 9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

30

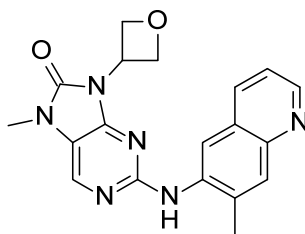


Se añadió RuPhos Pd G3 (26.4 mg, 0.03 mmol) a 2-cloro-9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.32 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (59.9 mg, 0.38 mmol), RuPhos (14.7 mg, 0.03 mmol) y Cs₂CO₃ (309 mg, 0.95 mmol) en 1,4-

35

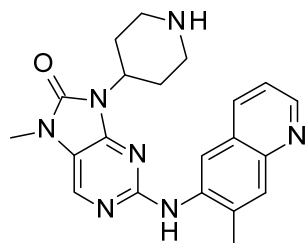
dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida C18-flash, gradiente de elución MeCN de 0 a 50% en agua, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.14 (2H, d), 2.52 (3H, s), 3.00 (2H, c), 3.17 (2H, d), 3.34 (3H, s), 3.42 - 3.55 (2H, m), 4.60 - 4.73 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.30 - 8.33 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.72 (1H, dd); *m/z*, MH⁺ 439.

Ejemplo 36: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



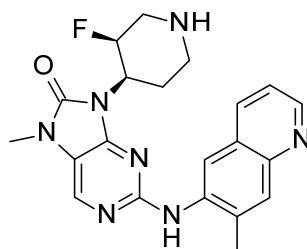
Se añadió carbonato de cesio (271 mg, 0.83 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(oxetan-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (100 mg, 0.42 mmol) y 7-metilquinolin-6-amina (65.7 mg, 0.42 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió Brettphos Pd G3 (18.8 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. Se añadió un 5% adicional de catalizador Pd y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C. Se añadieron 2 equivalentes adicionales de carbonato de cesio y 5% de catalizador Pd y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (3 ml), se filtró y se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 8% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 10%) en forma de un sólido blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.52 (3H, d), 3.33 (3H, s), 4.83 (2H, dd), 5.36 (2H, t), 5.49 (1H, qn), 7.39 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.71 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 363.

Ejemplo 37: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.23 ml, 0.92 mmol) a 4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0.18 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cargó en una columna SCX de 5 g, lavando con MeOH, eluyendo a continuación con NH₃/MeOH 1 N. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió MeCN (2 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 87%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, d), 2.45 (2H, dt), 2.53 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.10 (2H, d), 3.33 (3H, s), 4.27 (1H, ddd), 7.40 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.47 (2H, d), 8.72 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 390.

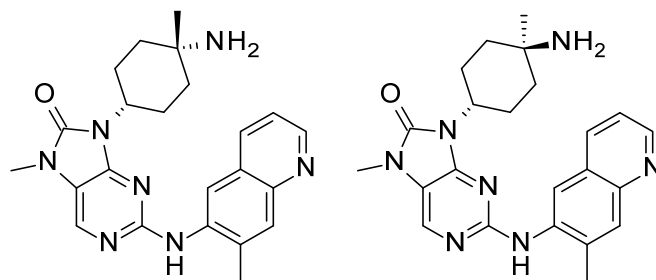
Ejemplo 38: 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.00 ml, 4.00 mmol) a (3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85 g, 0.17 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. Se añadieron amoníaco 1 M en metanol (1.5 ml) y agua (1 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.77 (1H, d), 2.06 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (1H, d), 2.82 (1H, dd), 3.04 (1H, d), 3.20 (2H, d), 3.36 (3H, s), 4.35 - 4.5 (1H, m), 4.73 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.20 (2H, s), 8.47 (2H, d), 8.72 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 408.

Ejemplo 39: 9-((1*s*, 4*s*)-4-amino-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Ejemplo 40: 9-((1*r*, 4*r*)-4-amino-4-metilciclohexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



5

10

15

20

Se añadieron precatalizador RuPhos de tercera generación (84 mg, 0.10 mmol) y RuPhos (47.1 mg, 0.10 mmol) a (4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-1-metilciclohexil) de *terc*-butilo (400 mg, 1.01 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (240 mg, 1.52 mmol) y Cs₂CO₃ (988 mg, 3.03 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar (1-metil-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo en forma de una goma de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Se añadió gota a gota HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) a la mezcla en bruto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida C18-flash, gradiente de elución MeCN 0 a 70 % en agua, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 39 (48 mg, 11%) en forma de un sólido de color blanco y el Ejemplo 40 (46 mg, 11%) en forma de un sólido de color amarillo.

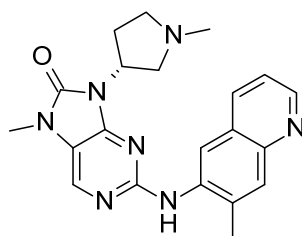
Ejemplo 39: ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 1.03 (3H, s), 1.32 - 1.59 (6H, m), 2.49 (4H, s), 2.51 - 2.59 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.02 - 4.19 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 418.

25

Ejemplo 40: ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 0.61 (3H, s), 1.20 - 1.39 (2H, m), 1.39 - 1.59 (4H, m), 2.18 - 2.39 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98 - 4.16 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.15 (2H, d), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 418.

Ejemplo 41: (R)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

30

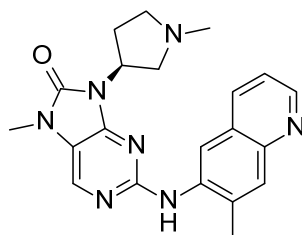


35

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (138 mg, 0.65 mmol) a 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3R)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona (122 mg, 0.32 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%) (0.048 ml, 0.65 mmol) y ácido acético (0.074 ml, 1.30 mmol) en DCM (1 ml) a

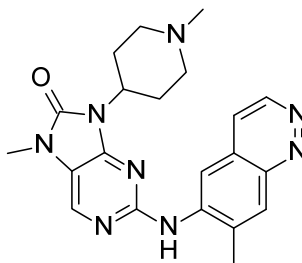
temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.07 - 2.18 (4H, m), 2.27 (1H, ddd), 2.41 (1H, c), 2.48 (3H, s), 2.59 - 2.7 (2H, m), 2.90 (1H, t), 3.32 (3H, s), 4.85 (1H, dtd), 7.41 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.17 - 8.22 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, dd); *m/z* [M-H]⁻ 388.

Ejemplo 42: (S)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (51.5 mg, 0.24 mmol) a una mezcla de formaldehído (solución al 37% en agua, 19.7 mg, 0.24 mmol) y 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3S)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona, HCl (50 mg, 0.12 mmol) en MeOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadieron 2 eq adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (51.5 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.13 (4H, s), 2.22 - 2.31 (1H, m), 2.41 (1H, c), 2.48 - 2.49 (3H, m), 2.64 (2H, dq), 2.90 (1H, t), 3.32 (3H, s), 4.85 (1H, dtd), 7.41 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.19 (2H, d), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 390.

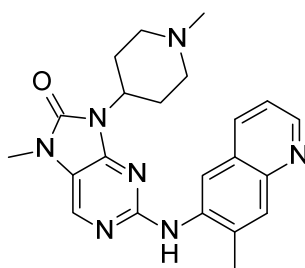
Ejemplo 43: 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60.8 mg, 0.29 mmol) a 7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (56 mg, 0.14 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%) (0.021 ml, 0.29 mmol) y ácido acético (0.033 ml, 0.57 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3.5 h,

a continuación se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 38%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.73 (2H, d), 2 - 2.08 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64 - 2.66 (3H, m), 2.72 (1H, d), 2.95 (2H, d), 3.37 (3H, s), 4.17 - 4.27 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.14 (1H, d); *m/z* MH⁺ 405.

Ejemplo 44: 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió paraformaldehído (568 mg, 1.46 mmol) a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (568 mg, 1.46 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (275 mg, 4.38 mmol) a ta, después la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0-10 % en NH₃ al 0.5 % en DCM, para proporcionar el compuesto del título (390 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.99 - 2.08 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 - 2.74 (2H, m), 2.92 (2H, d), 3.34 (3H, s), 4.12 - 4.22 (1H, m), 7.34 - 7.42 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.28 - 8.30 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.70 - 8.72 (1H, m); *m/z* MH⁺ 404.

Forma A

El producto final, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, se analizó por XRPD y DSC y se encontró que era cristalino. El XRPD de una muestra del material dio lugar al patrón de difracción como se muestra en la Figura 1. 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, la Forma A, se caracteriza por al menos un pico a un valor 2θ de 7.1° u 8.5°, medido usando radiación CuKα. Los diez picos más prominentes de XRPD se muestran en la Tabla B.

Tabla B: Diez picos de XRPD más prominentes para la Forma A, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

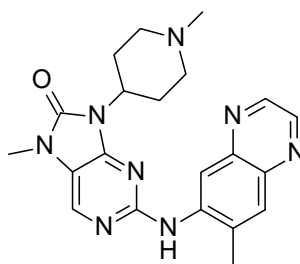
Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
8.5	100.0

123

7.1	51.2
18.8	47.1
21.5	44.8
15.4	39.1
26.2	37.5
16.3	29.7
14.2	21.0
12.7	17.8
19.8	17.4

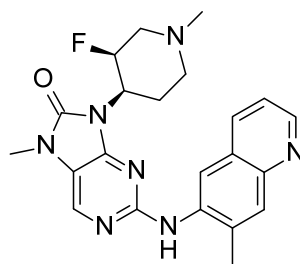
donde los valores de 2-theta son $\pm 0.2^\circ$.

Ejemplo 45: 7-metil-9-((1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



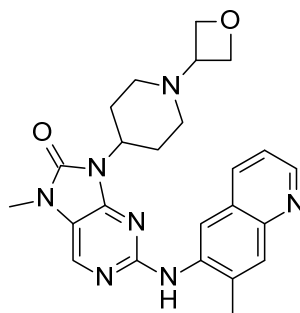
Se añadieron RuPhos Pd G3 (47.5 mg, 0.06 mmol) y RuPhos (26.5 mg, 0.06 mmol) a 2-cloro-7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (80 mg, 0.28 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (54.2 mg, 0.34 mmol) y Cs_2CO_3 (185 mg, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0 a 10% en DMC, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo claro; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.68 (2H, d), 1.97 (2H, t), 2.17 (3H, s), 2.52 - 2.63 (5H, m), 2.88 (2H, d), 3.34 (3H, s), 4.11 - 4.25 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.62 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 405.

Ejemplo 46: 9-((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0.55 mmol) a una suspensión de formaldehído (solución al 37% en agua, 90 mg, 1.11 mmol) y 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (113 mg, 0.28 mmol) en iPrOH (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (59 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ ac. sat. (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (1 ml), se hizo pasar a través de un filtro de separación de fases y se concentró al vacío. Se añadió MeCN (3 ml) al sólido resultante y el sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 21%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.03 - 1.11 (1H, m), 1.83 (1H, s), 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.89 (1H, s), 3.18 (1H, s), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.57 (1H, m), 4.25 - 4.41 (1H, m), 4.56 - 4.72 (1H, m), 4.85 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 422.

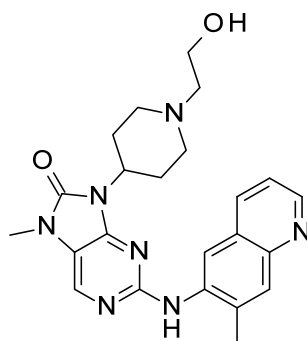
Ejemplo 47: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(1-oxetan-3il)piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se añadió oxetan-3-ona (30.5 mg, 0.42 mmol) a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0.39 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió NaBH₃CN (36.3 mg, 0.58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (125 ml) y se extrajo con DCM (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, después se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 12%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1.91 - 2.08 (2H, d), 2.33 - 2.53 (2H, t), 2.56 (3H, d), 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.89 (2H, d), 3.33 (3H, s), 3.44 - 3.47 (1H, m), 4.22 - 4.23 (1H, m), 4.48 - 4.59 (2H, t), 4.61 - 4.62 (2H, t), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.52 - 8.54 (1H, m), 8.71 - 8.75 (2H, m); *m/z* MH⁺ 446.

Ejemplo 48: 9-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

125



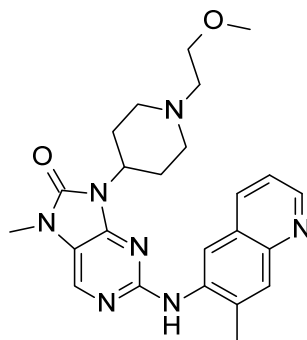
5

Se añadió 2-bromoetanol (52.9 mg, 0.42 mmol) a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (150 mg, 0.39 mmol) y DIPEA (0.202 ml, 1.16 mmol) en iPrOH (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h, se dejó enfriar hasta ta y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 11%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) 1.81 - 1.85 (2H, m), 2.25 - 2.59 (2H, m), 2.59 - 2.65 (5H, m), 2.74 - 2.88 (2H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.73 (2H, t), 4.31 - 4.41 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.34 - 8.37 (1H, m), 8.67 - 8.69 (2H, m); *m/z* MH⁺ 434.

15

Ejemplo 49: 9-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20



25

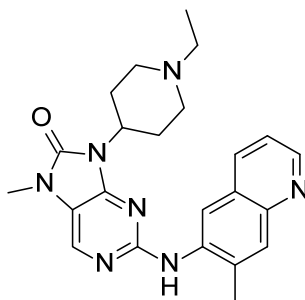
Se añadió 1-bromo-2-metoxetanol (58.9 mg, 0.42 mmol) a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (150 mg, 0.39 mmol) y DIPEA (0.202 ml, 1.16 mmol) en iPrOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se purificó directamente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (26 g, 15%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 1.69 (2H, d), 2.27 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, s), 2.92 (2H, s), 3.19 (2H, d), 3.21 - 3.63 (6H, m), 3.63 - 3.68 (2H, m), 4.40 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.96 (2H, d), 8.30 (1H, d), 8.76 - 8.78 (1H, m), 8.97 (1H, s); *m/z* MH⁺ 448.

30

35

Ejemplo 50: 9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

126



5

10

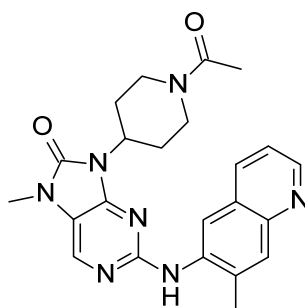
15

Se añadió acetaldehído (18.7 mg, 0.42 mmol) a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0.39 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NaBH₃CN (36.9 mg, 0.58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío, después se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 1.22 (3H, s), 1.85 - 1.88 (2H, d), 2.15 (2H, s), 2.57 - 2.63 (5H, s), 2.91 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.46 (3H, s), 4.41 - 4.45 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.95 (2H, d), 8.35 - 8.37 (1H, m), 8.77 (1H, s), 9.01 (1H, s); *m/z* MH⁺ 418.

Ejemplo 51: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

20

25



30

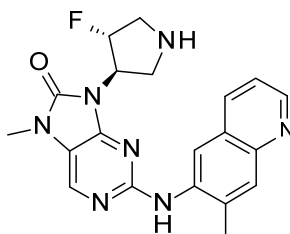
35

Se añadió carbonato de cesio (3.09 g, 9.49 mmol) a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (840 mg, 2.71 mmol) y clorhidrato de 7-metilquinolin-6-amina (528 mg, 2.71 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadió Brettphos Pd G3 (123 mg, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con DCM (10 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se purificó por fcc, gradiente de elución MeOH de 0-10 % en DCM. El aceite resultante se recogió en MeCN (20 ml) y la suspensión resultante se calentó brevemente a reflujo, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de MeCN y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (550 g, 47.0%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN

(400 MHz, DMSO) 1.81 (2H, t), 1.93 (3H, s), 2.21 - 2.32 (1H, m), 2.38 - 2.47 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62 (1H, t), 3.15 (1H, t), 3.34 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.44 (1H, ddd), 4.57 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 432.

5 Ejemplo 52: 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10



15

20

25

30

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (11.40 ml, 45.59 mmol) en una porción a una solución agitada de (3R,4R) -3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il) amino)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 3.04 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml)) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM (200 ml), después se basificó con NH_3 7 M en MeOH (10 ml). La mezcla se lavó con salmuera sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían NH_4HCO_3 al 0.1 %) y MeCN como eluyentes, después se trituró con MeCN para proporcionar un lote del compuesto del título. Los licores de la trituración se purificaron por HPLC preparativa (Columna: XBridge Shield RP18 OBD 19*250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 25% de B al 35% de B en 7 min; 254; 220 nm; Tr: 6.83 min), para proporcionar el compuesto del título adicional. Los dos lotes se combinaron para obtener el compuesto del título (620 g, 52%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 23°C) 2.49 (3H, s), 2.80 - 3.02 (2H, m), 3.02 - 3.31 (2H, m), 3.34 (3H, s), 4.75 (1H, dt), 5.57 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.12 - 8.25 (3H, m), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, dd), falta un NH; m/z MH^+ 394.

FORMA A

35

El producto final, 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, se analizó por XRPD y se encontró que era cristalino. El XRPD de una muestra del material dio lugar al patrón de difracción como se muestra en la Figura 5. 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, la Forma A, se caracteriza por al menos un pico a un valor 2θ de 7.3° o 15.0°.

medido usando radiación CuK α . Los diez picos más prominentes de XRPD se muestran en la Tabla C.

Tabla C: Diez picos de XRPD más prominentes para la Forma A, 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona en orden de intensidad, siendo el primer valor la mayor intensidad

Ángulo 2- Theta (2 θ)
7.3
15.0
14.6
26.5
12.2
26.0
17.0
15.9
27.3
10.8

donde los valores de 2-theta son $\pm 0.2^\circ$.

REFERENCIAS

- An J et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. BMC Mol Biol 2010; 11: 18
- Ashley AK. DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. DNA Repair 2014; 21: 131-139
- Buisson R et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress during S phase. Molecular Cell 2015; 59: 1011-1024
- Chan DW et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. Genes Dev 2002; 16: 2333-2338
- Ciszewski WM et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. Breast Cancer Res Treat 2014; 143: 47-55
- Deitlein F et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. Cancer Discovery 2014; 4: 592-605
- Douglas P et al. Identification of in vitro and in vivo phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. Biochem J 2002; 368: 243-251
- Escribano-Diaz C. et al. A cell cycle dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. Mol Cell 2013; 49: 872-883

Goodwin JF and Knudsen KE. Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139

Goodwin JF et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271

5 Hartlerode AJ y Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* 2009; 423: 157-168

Lin Y-F et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473

10 Medunjanin S et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628

Munck JM et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798

Neal JA and Meek K. Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? *Mutat Res* 2011; 711: 73-86

15 Riabinska A et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. *Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78

San Filippo J et al. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257

20 Smith GCM and Jackson SP. The DNA dependent protein kinase. *Genes and Development* 1999; 13: 916-934

Symington LS and Gautier J. Double strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271

Willmore E et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia
25 *Blood* 2004; 103: 4659-4665

Yoo S and Dynan WS. Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4686

30 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.