

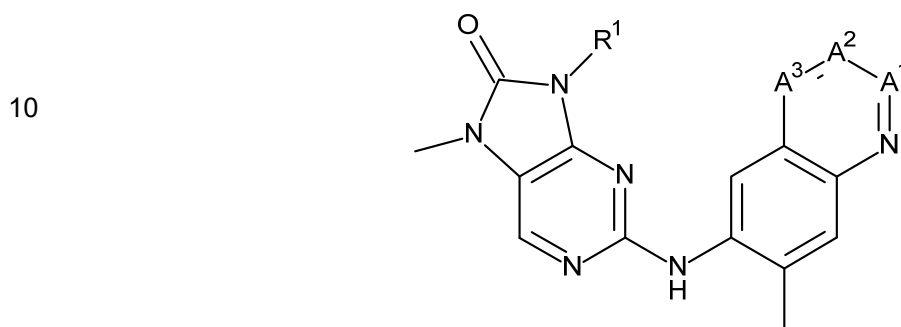
NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 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;

20 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, C(O)alquilo C₁₋₂, azetidino y oxetaniolo;

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

2. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde A¹ representa CR^{2A}, A² representa CR^{2B} y A³ representa CR^{2C}.

3. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} representan cada uno hidrógeno.

4. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ se selecciona de ciclohexanilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxetaniolo y pirrolidinilo.

35 5. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con

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

6. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ se selecciona de piperidinilo y pirrolidinilo.

7. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, metilo, etilo, hidroxilo, NH₂ y oxetanilo.

8. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ es pirrolidin-3-ilo.

9. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en donde R¹ es 4-fluoropirrolidin-3-ilo.

10. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

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;

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;

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;

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

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

5 9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; y

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

10 11. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 12. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

15 13. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 9-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

 14. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 13, en donde el compuesto tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 5 según se mide usando radiación CuK α .

 15. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

25 16. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 15, en donde el compuesto tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1 según se mide usando radiación CuK α .

 17. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-7-metil-2-((7-metilcinnolin-6-il)amino)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

30 18. Un compuesto cristalino de Fórmula (I), según la reivindicación 17, en donde el compuesto tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3 según se mide usando radiación CuK α .

 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

20. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en terapia.

21. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento del
5 cáncer.

22. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 21, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con radioterapia.

10 23. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 21, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con una sustancia antitumoral seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, doxorubicina liposómica,
15 olaparib, AZD6738 y AZD0156.

24. El uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25. Un método para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente que
20 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, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

25

30

35