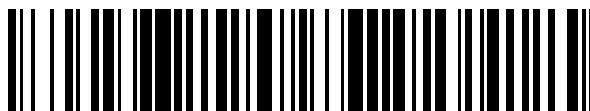


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 395**

51 Int. Cl.:

A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)
C07D 473/08 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2015 PCT/US2015/051063**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044792**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015 E 15774806 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3193880**

54 Título: **Inhibición del canal iónico del receptor de potencial transitorio A1**

30 Prioridad:

19.09.2014 US 201462052678 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2020

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
 Lilly Corporate Center
 Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**CHENARD, BERTAND, L. y
 WU, XINYUAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 788 395 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibición del canal iónico del receptor de potencial transitorio A1

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos, a composiciones y a tales compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de dolor, afecciones respiratorias, así como para su uso en la inhibición del canal iónico del receptor de potencial transitorio A1 (TRPA1).

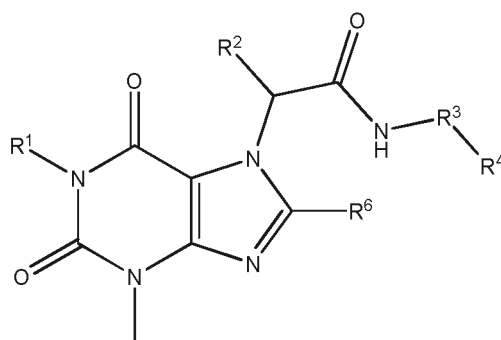
Antecedentes

10 El preceptor de potencial transitorio A1 (en el presente documento, "TRPA1") es un canal catiónico no selectivo relacionado con la sensación de dolor en humanos. TRPA1 se encuentra en las neuronas sensoriales y funciona como un detector que ayuda a vincular la detección de productos químicos nocivos, daño tisular e inflamación del dolor. Se cree que la activación de TRPA1 provoca dolor al inducir la activación de las neuronas nociceptivas e impulsar la sensibilización central en la médula espinal. La estimulación de TRPA1 también puede aumentar la activación de las neuronas sensoriales, dando lugar a la liberación de neuropéptidos proinflamatorios tales como NK-A, sustancia P y CGRP (que inducen vasodilatación y ayudan a reclutar células inmunitarias). Una diversidad de compuestos reactivos endógenos producidos durante la inflamación activan TRPA1 (incluyendo 4-hidroxinenal liberado durante la peroxidación de liposomas; prostaglandinas de ciclopentano sintetizadas por enzimas COX; peróxido de hidrógeno producido por estrés oxidativo). La activación de TRPA1 también sensibiliza TRPA1 al frío. Adicionalmente, una mutación de ganancia de función en TRPA1 provoca el síndrome de dolor episódico familiar; los pacientes que padecen esta afección tienen dolor episódico que puede dispararse por el frío. De esta manera, se considera que TRPA1 desempeña un papel en el dolor relacionado con el daño nervioso, la alodinia al frío y el dolor inflamatorio.

25 Los compuestos que inhiben el canal iónico TRPA1 pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de afecciones mejoradas, eliminadas o prevenidas mediante la inhibición del canal iónico TRPA1. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que inhiben TRPA1 pueden usarse para tratar el dolor. Se ha demostrado que la inhibición de TRPA1 (por ejemplo, por ablación genética y antagonismo químico) da como resultado un comportamiento del dolor reducido en ratones y ratas. Los ratones de inactivación génica que carecen de TRPA1 funcional tienen respuestas nociceptivas disminuidas a los activadores de TRPA1 (incluyendo AITC, formalina, acroleína, 4-hidroxinenal) y, además, tienen una hipersensibilidad térmica y mecánica muy reducida en respuesta al mediador inflamatorio bradiquinina (por ejemplo, Kwan, K. Y. y col. Neuron 2006, 50, 277-289; Bautista, D. M. y col. Cell 2006, 124, 1269-1282). En modelos animales de dolor, la regulación negativa de la expresión de TRPA1 por antisentidos específicos del gen previno y revirtió la hiperalgesia por frío inducida por inflamación y lesión nerviosa, por ejemplo, Obata, K. y col., Journal of Clinical Investigation 2005, 115, 2393-2401; Jordt, S. E. y col., Nature 2004, 427, 260-265; Katsura, H. y col., Exploratory Neurology 2006, 200, 112-123). Los compuestos inhibidores de TRPA1 son eficaces en una diversidad de modelos de dolor en roedores. Se ha demostrado que los inhibidores de TRPA1 reducen la hipersensibilidad mecánica y la alodinia al frío después de la inflamación inducida por el adyuvante completo de Freund (sin alterar la sensación de frío normal en animales sin exposición previa) y también mejoran la función en el modelo de osteoartritis de monoyodoacetato en rata. Materazzi, S y col., European Journal of Physiology 2012, 463(4):561-9; Wei H y col., Anesthesiology 2012, 117(1):137-48; Koivisto, A y col., Pharmacol Res. 2012, 65(1):149-58. Los compuestos inhibidores de TRPA1 han demostrado un comportamiento de dolor reducido en roedores inyectados con AITC (aceite de mostaza), formalina, cinamaldehído, acroleína y otros activadores de TRPA1. Los compuestos inhibidores de TRPA1 también han demostrado efectividad en modelos de roedores para el dolor postoperatorio, véase, por ejemplo, Wei y col., Anesthesiology 2012, 117(1):137-48; neuropatía periférica inducida por quimioterapia, véase, por ejemplo, Trevisan, y col., Cancer Res. 15 de mayo de 2013;73(10):3120-31 En línea 11 de marzo de 2013; y neuropatía diabética dolorosa, véase, por ejemplo, Koivisto y col., Pharmacol Res (2011). El documento WO 2010/036821 A1 desvela compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos relacionados con TRPA1.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

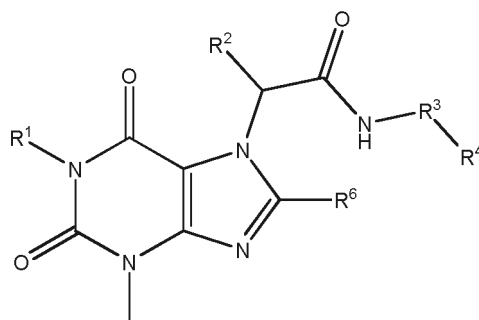
en la que cada una de las variables anteriores es como se describe en el presente documento, por ejemplo, en la descripción detallada más adelante.

5 La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar diversos trastornos en un sujeto. Por ejemplo, se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TRPA1 en un sujeto. Los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor en un sujeto también se describen en el presente documento. Los tipos ejemplares de dolor incluyen dolor neuropático, por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, dolor de espalda inferior, neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, ciática y síndrome de dolor regional complejo; dolor inflamatorio, por ejemplo, de artritis reumatoide, osteoartritis, trastorno temperomandibular; PDN o CIPN; dolor visceral, por ejemplo, de pancreatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, endometriosis, dolor pélvico y angina; dolor seleccionado del grupo: dolor de cáncer, dolor de quemaduras, dolor oral, dolor inducido por aplastamiento y lesiones, dolor incisional, dolor de huesos, dolor de enfermedad de células falciformes, dolor de fibromialgia y musculoesquelético; o dolor por hiperalgnesia o alodinia.

Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



Fórmula (I)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es hidroxipropilo, hidroxietilo, cetopentilo, hidroximetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxetanilmetilo, metiloxazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, metoxietilo, hidroximetoxipropilo, metiloxadiazolilmetilo, metoxicetopropilo, cetometilbutilo, cetopropilo, cetobutilo, acetamido, cianometilo, metilacetamido, trifluoroetilo, trifluoropropilo o butinilo;

R² es H o alquilo C₁-C₆;

R³ es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con (R⁴)₁₋₂;

R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -N(R⁵)₂, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano o halo, o dos R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con (R⁵)₁₋₃;

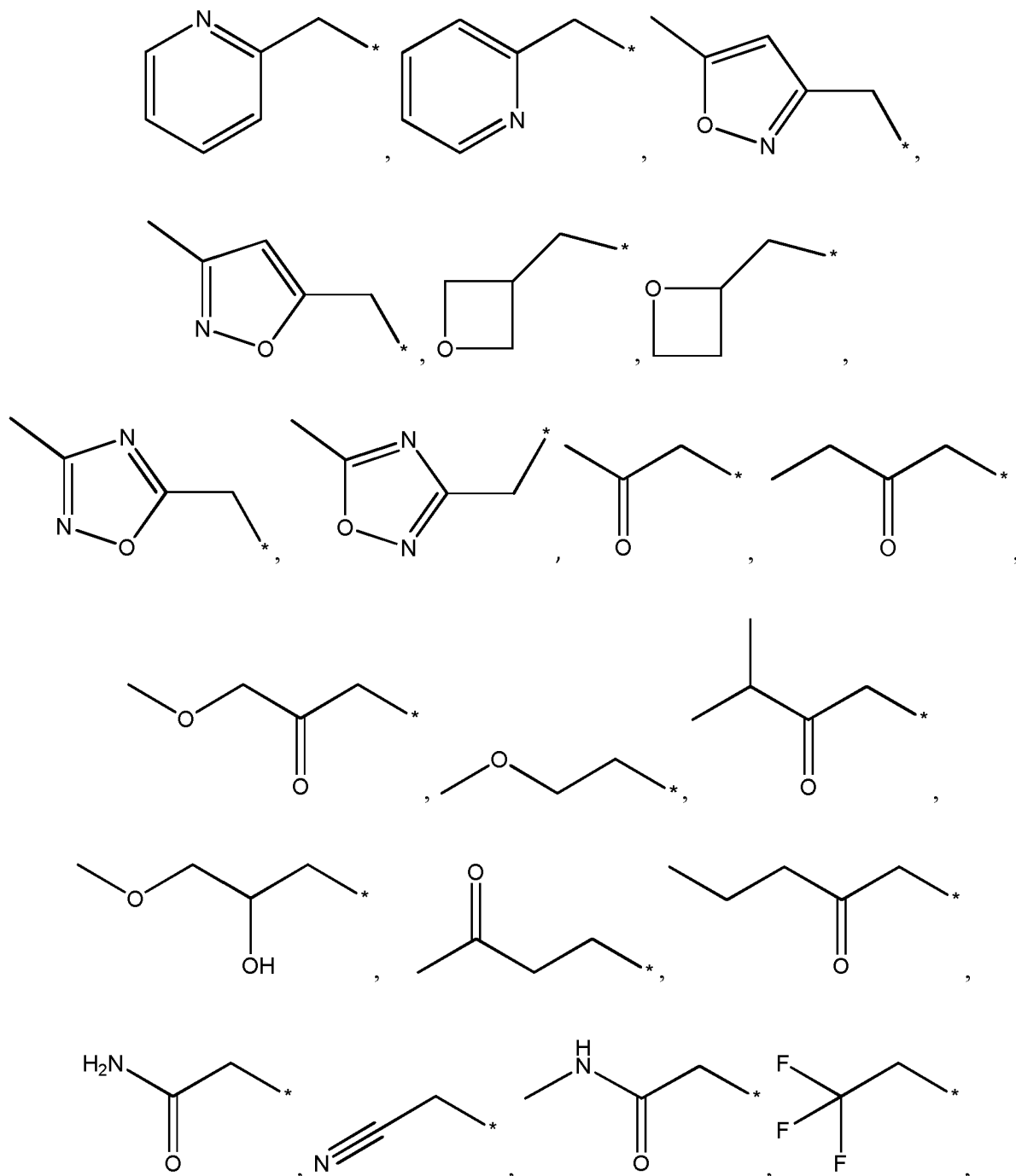
R⁵ es independientemente H, heterociclilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -alquil C₁-C₆-O-alquilo C₀-C₆, -alquil

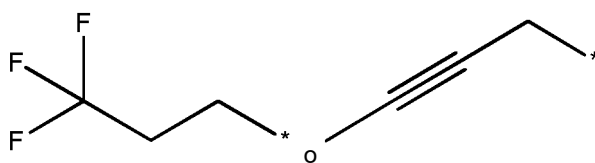
C_0-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , $-alquil\ C_1-C_3-N(R^6)_2$, heterociclilalquilo, halo, ciano o ceto, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^7)_{1-3}$;

R^6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

5 R^7 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxí, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterarilalquilo, haloalquilo, ceto, ciano o halo, o dos R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^8 es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En otra realización, en la Fórmula general I, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^1 es

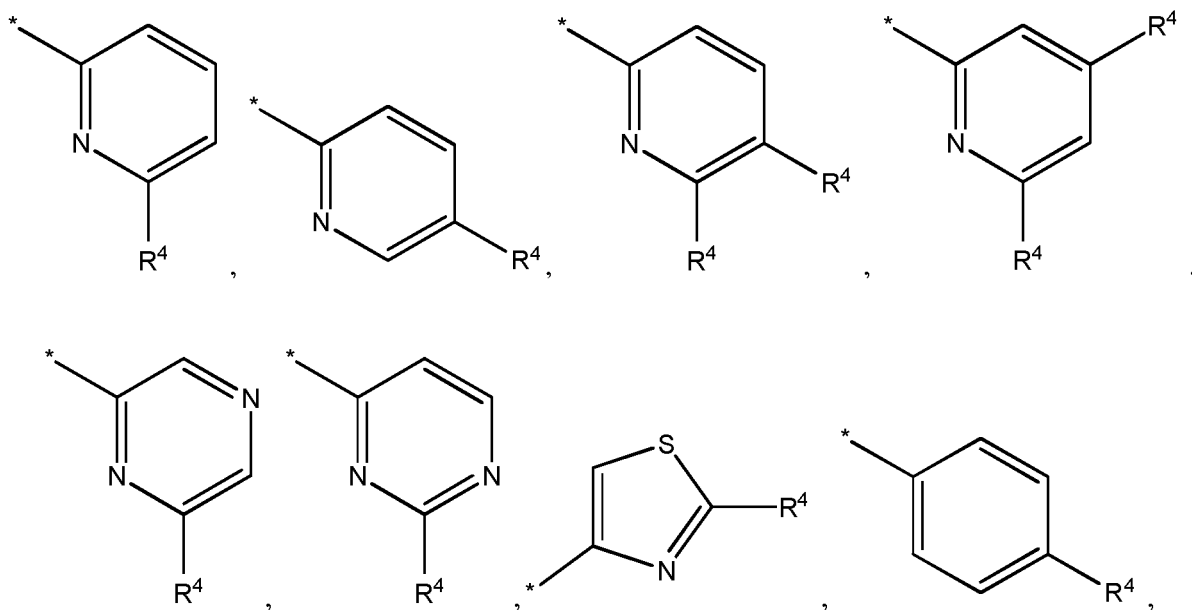




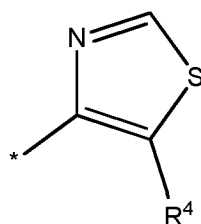
En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^2 es metilo.

5 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^2 es H.

En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^3 es

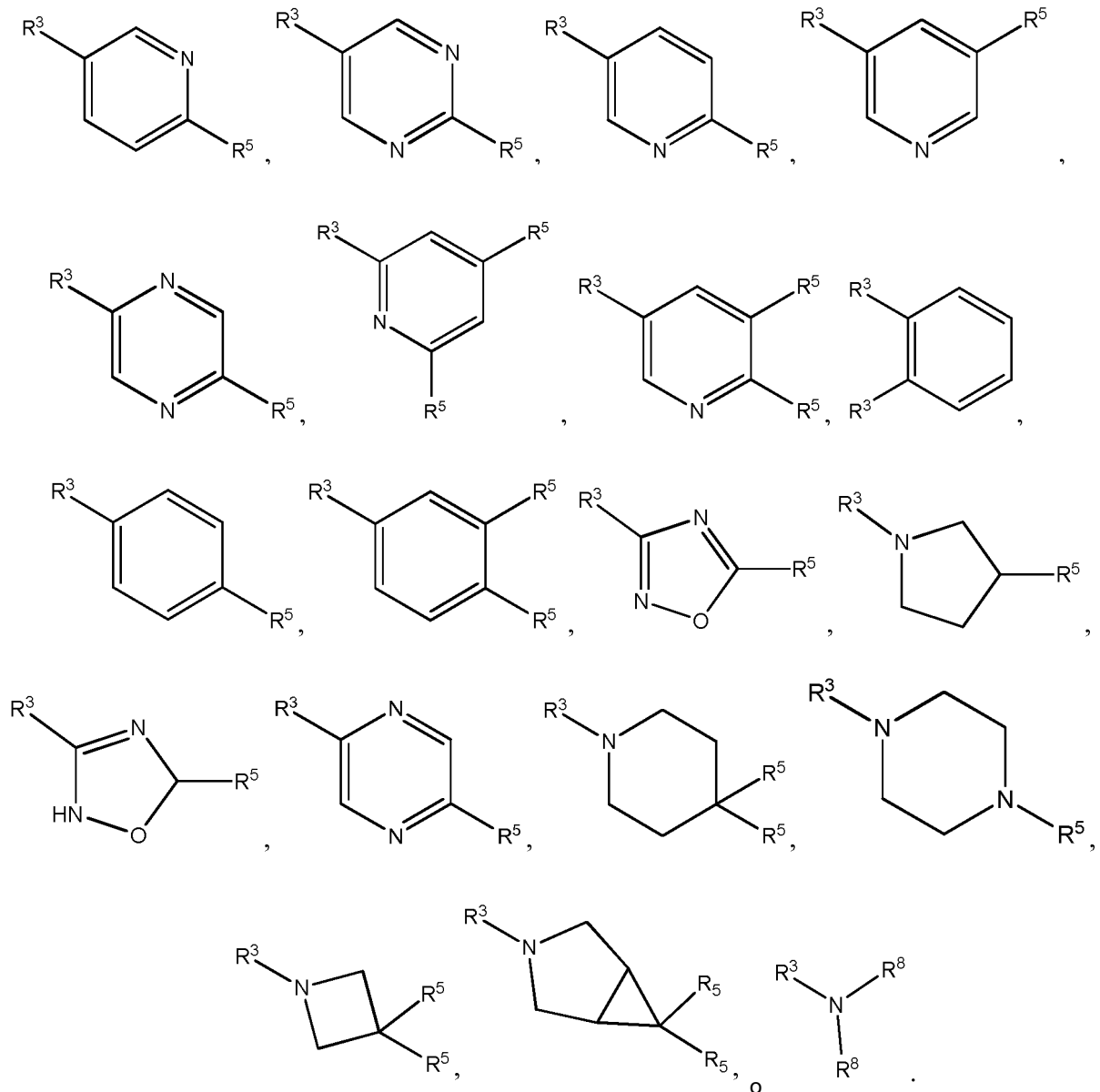


10 o



15 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, $-N(R^8)_2$, fenilo, halo, ciano, haloalquilo, metoxi, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, azetidino, pirazinilo, azabicyclohexilo, piperazinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^5)_{1-2}$.

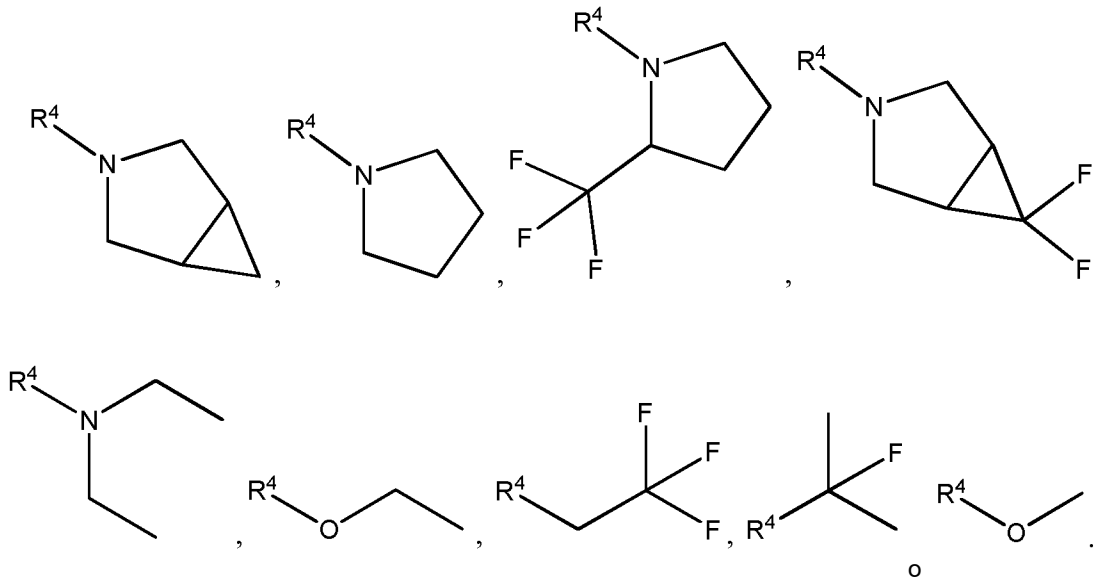
En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, $-CF_3$, $-CF_2$,



5

En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^5 es independientemente H, pirrolidinilo, trifluoroetilo, halo, haloalquilo, metilo, isopropilo, ciano, propilo, etilo, trifluorometilo, azabicyclohexilo, difluoroazabicyclohexilo, ceto, metoxi, metoxietilo, dialquilamino o etoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^6)_{1-3}$.

10 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^5 es independientemente H, $-CF_3$, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,

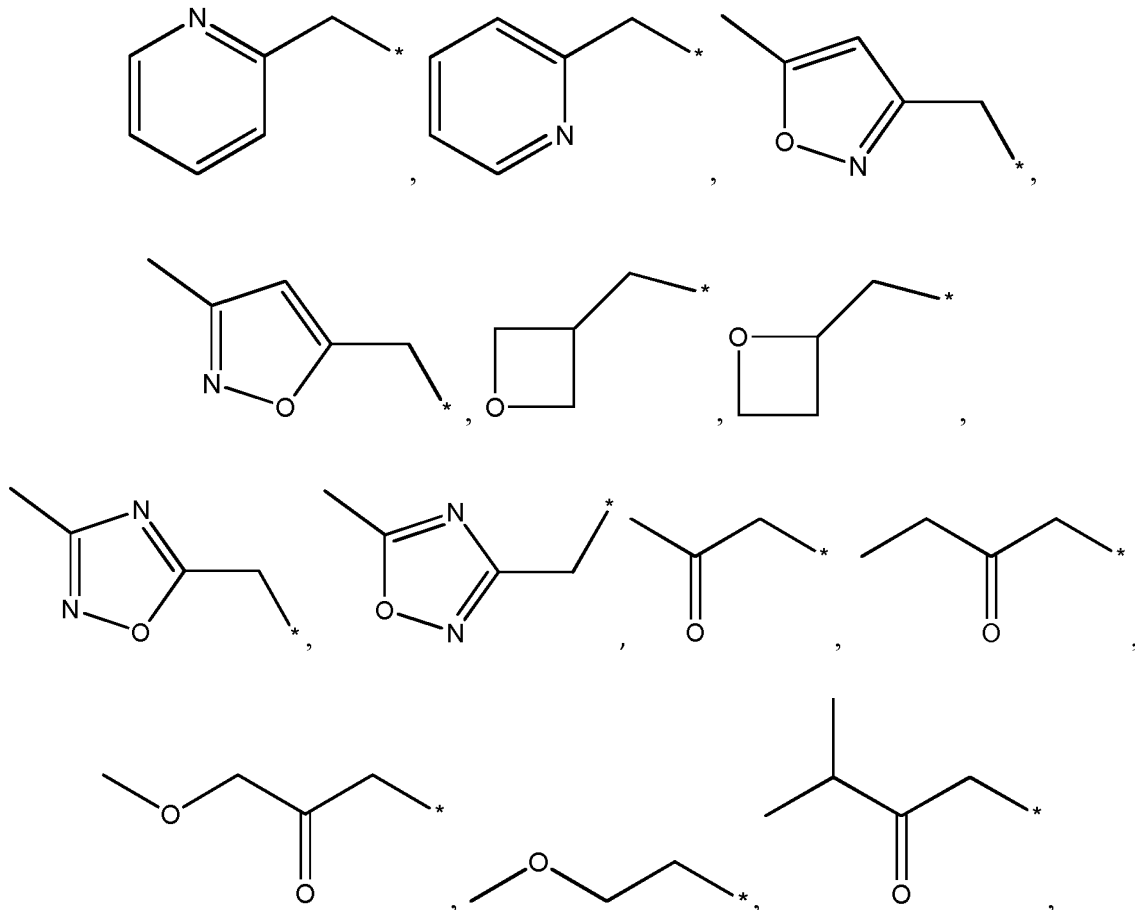


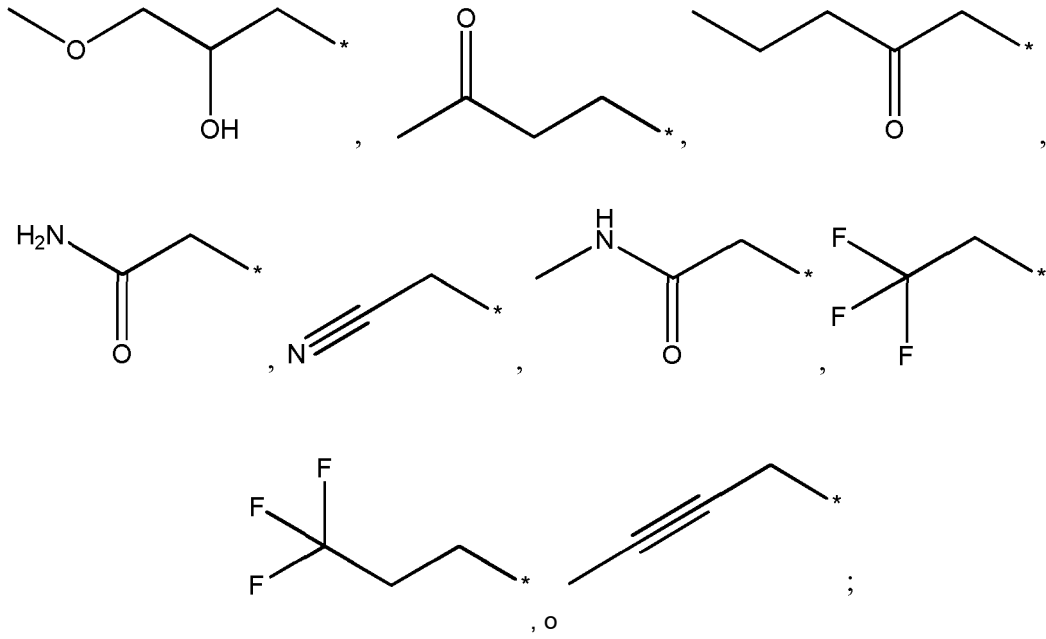
En otra realización, en la Fórmula general I, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R⁶ es H.

- 5 En otra realización, en la Fórmula general I, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R⁶ es metilo.

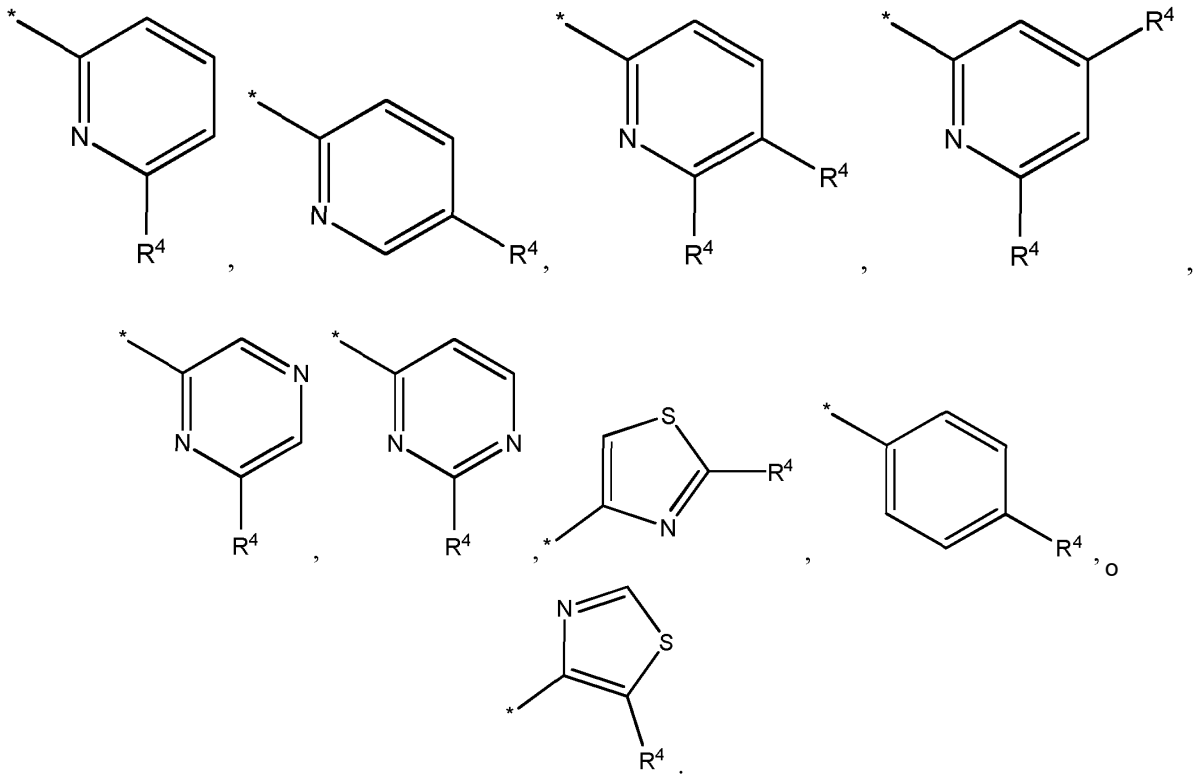
En otra realización, en la Fórmula general I, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R⁸ es H, metilo, etilo o CF₃.

Una realización adicional de la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R¹ es

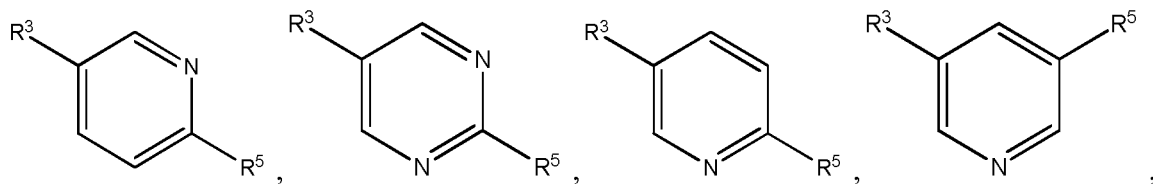


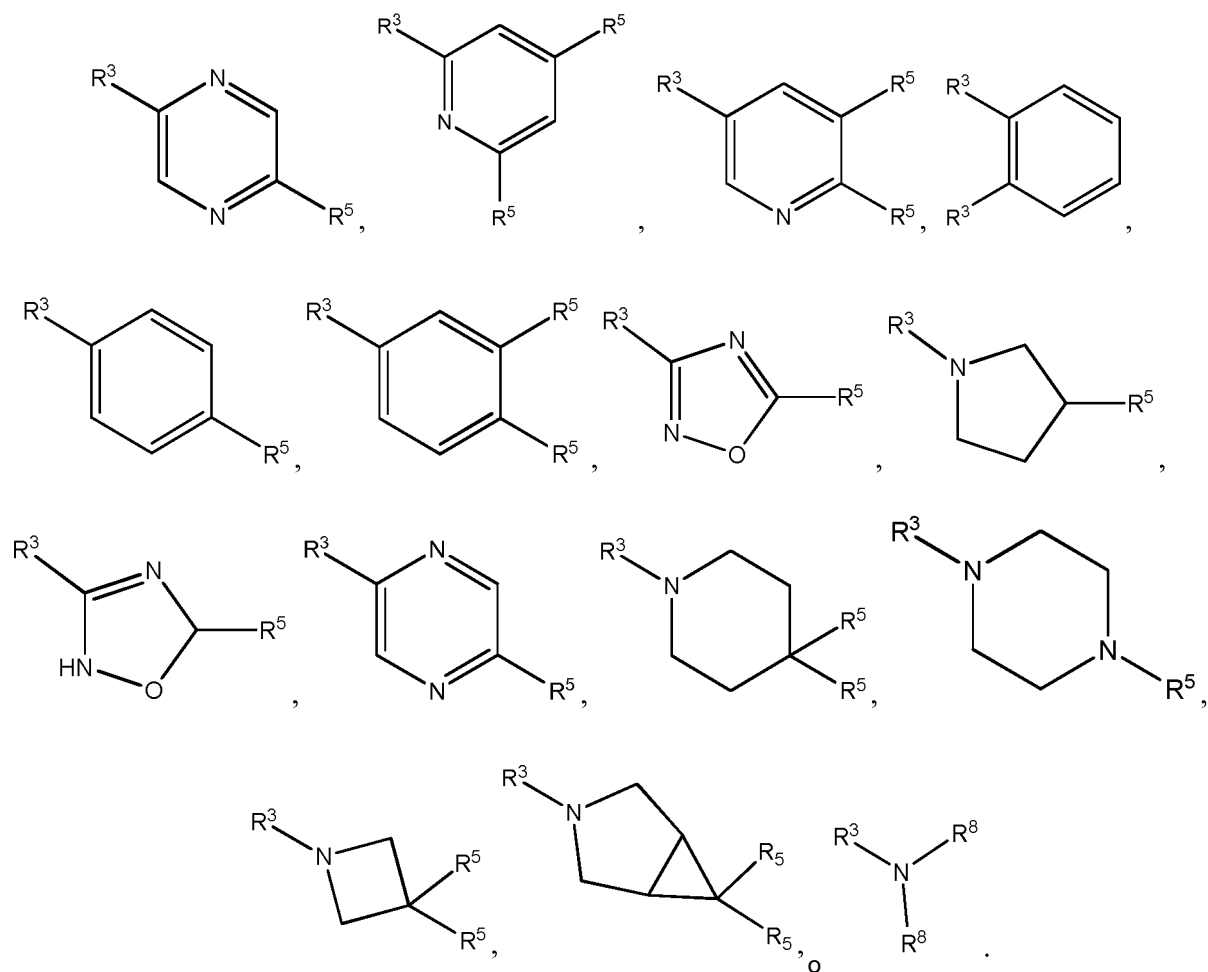


5 R² es H o metilo;
R³ es

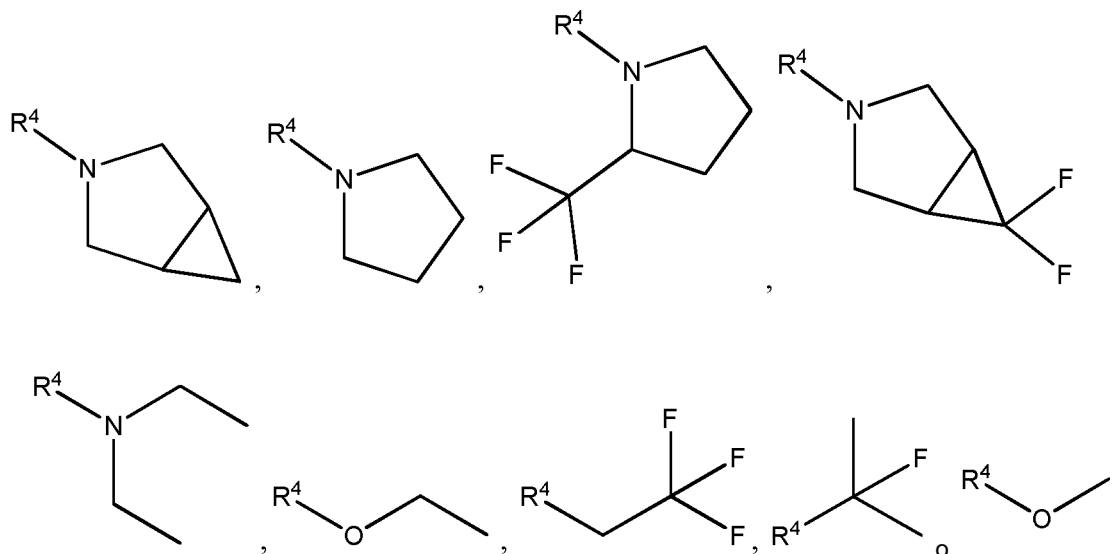


R⁴ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, -CF₃, -CF₂,





5 R^5 es independientemente H, $-CF_3$, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,



R^6 es H o metilo; y
 R^8 es H, metilo, etilo o CF_3 .

10 En una realización, R^4 es independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , -alquil C_1-C_6-O -alquilo C_0-C_6 , -alquil C_0-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , $-N(R^8)_2$, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, ciano o halo, o dos R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7

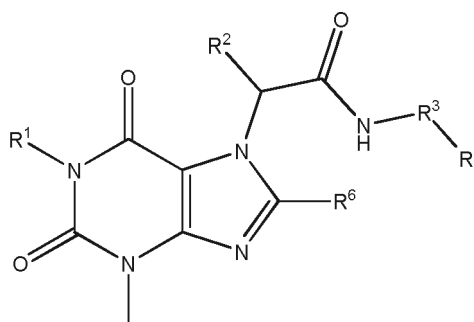
miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^5)_{1-3}$.

En una realización, R^5 es independientemente heterociclilo C_3-C_{10} , alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -alquil C_1-C_6 -O-alquilo C_0-C_6 , -alquil C_0-C_6 -O-alquilo C_1-C_6 , -N(alquil C_1-C_3)₂, -haloalquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_3 -N(R^8)₂, heterociclihaloalquilo, halo o ciano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^7)_{1-3}$.

- 5 En una realización, R^7 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterarilalquilo, haloalquilo, ceto, ciano o halo, o dos R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización, R^8 es H, metilo, etilo o CF_3 .

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 15 R^1 es hidroxipropilo, hidroxietilo, cetopentilo, hidroximetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxetanilmetilo, metilisoazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, metoxietilo, hidroximetoxipropilo, metiloxadiazolilmetilo, metoxicetopropilo, cetometilbutilo, cetopropilo, cetobutilo, acetamido, cianometilo, metilacetamido, trifluoroetilo, trifluoropropilo o butinilo;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^4)_{1-2}$;

- 20 R^4 es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , -N(R^8)₂, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, halo, o dos R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^5)_{1-3}$;

- 25 R^5 es independientemente H, heterociclilo C_3-C_{10} , alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -alquil C_1-C_6 -O-alquilo C_0-C_6 , -alquil C_0-C_6 -O-alquilo C_1-C_6 , -N(alquilo C_1-C_3)₂, -haloalquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_3 -N(R^8)₂, heterociclihaloalquilo, halo, ciano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^7)_{1-3}$;

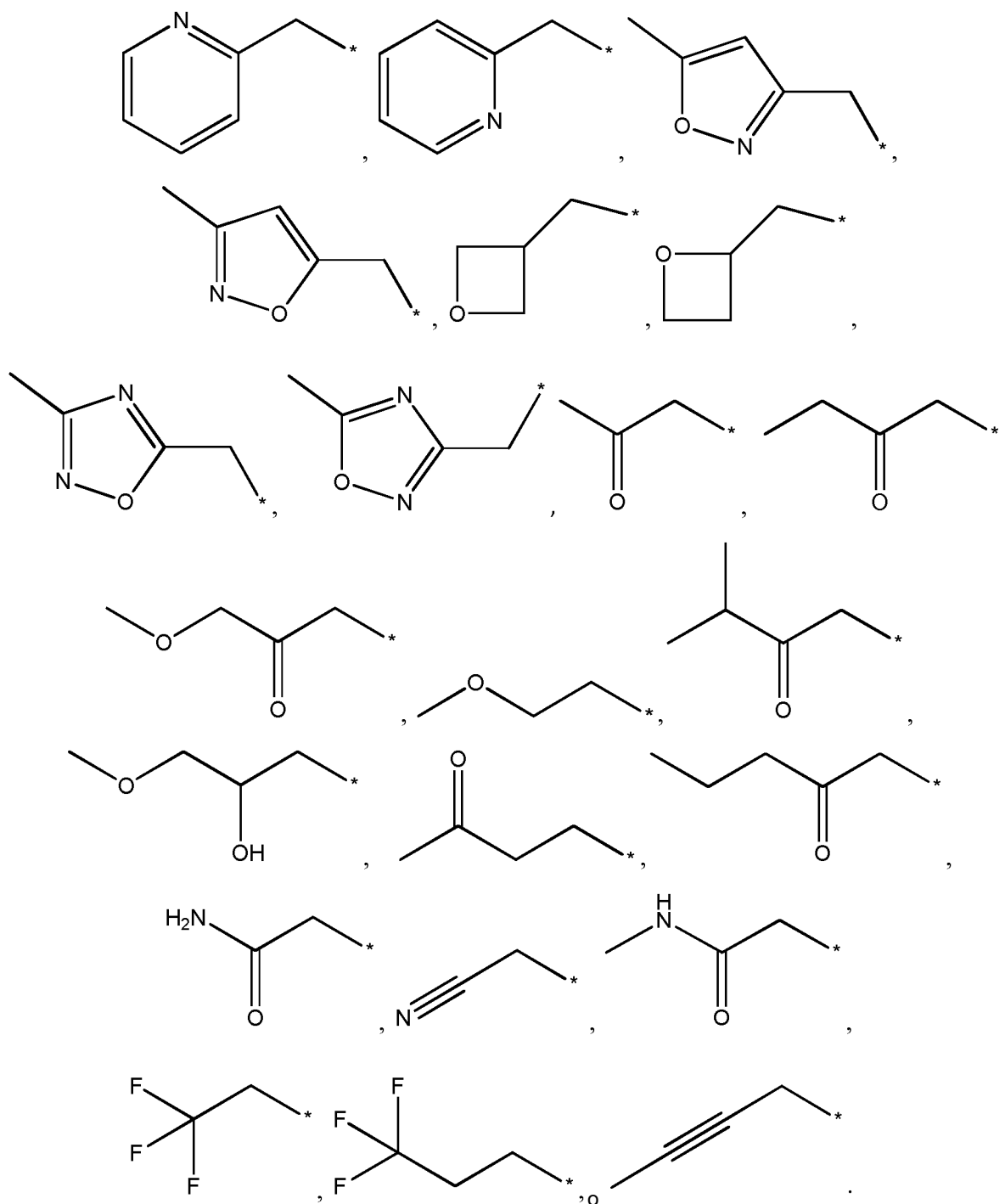
R^6 es H o alquilo C_1-C_6 ;

- 30 R^7 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterarilalquilo, haloalquilo, ceto, ciano, halo, o dos R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^8 es H o alquilo C_1-C_6 .

- 35 En una realización, en la Fórmula general I, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en las realizaciones anteriores y R^1 es hidroxipropilo, hidroxietilo, cetopentilo, hidroximetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxetanilmetilo, metilisoazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, metoxietilo, hidroximetoxipropilo, metiloxadiazolilmetilo, metoxicetopropilo, cetometilbutilo, cetopropilo, cetobutilo, acetamido, cianometilo, metilacetamido, trifluoroetilo, trifluoropropilo o butinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^7)_{1-4}$.

En otra realización, en la Fórmula general I, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^1 es hidroxipropilo, cetopentilo, hidroximetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxetanilmetilo, oxadiazolilmetilo, metoxietilo, hidroximetoxipropilo, metoxicetopropilo, cetometilbutilo, cetopropilo, cetobutilo, acetamido, cianometilo, metilacetamido, trifluoroetilo, trifluoropropilo o butinilo.

- 40 En otra realización, en la Fórmula general I, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^1 es



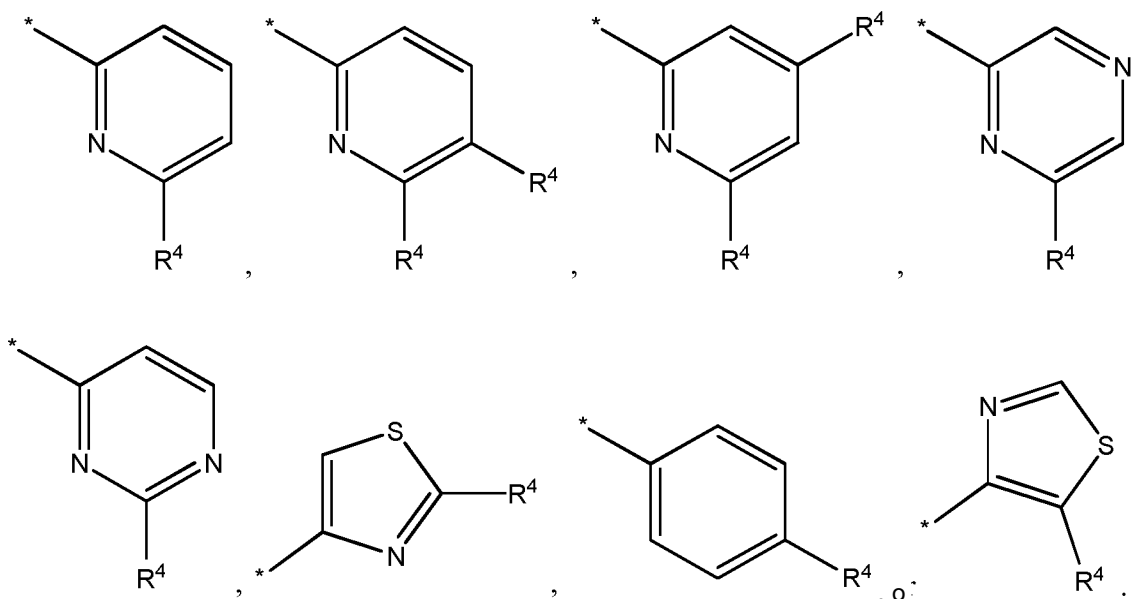
5

En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^2 es metilo.

10

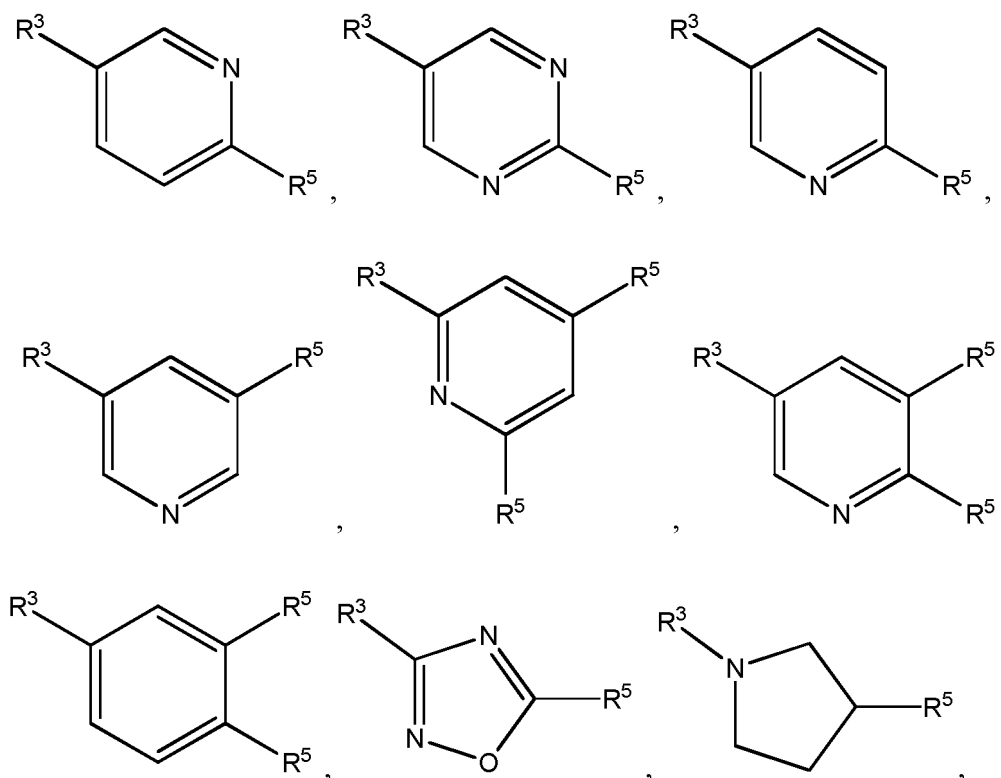
En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^2 es H.

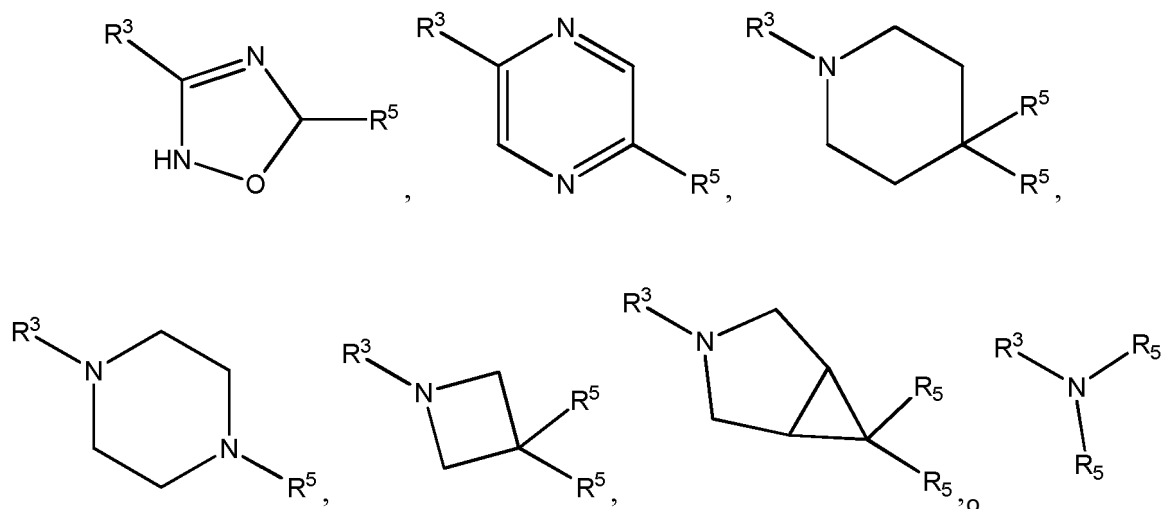
En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^3 es



5 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, $-N(R^8)_2$, fenilo, halo, ciano, haloalquilo, metoxi, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, azetidinilo, pirazinilo, azabicyclohexilo, piperazinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^5)_{1-2}$.

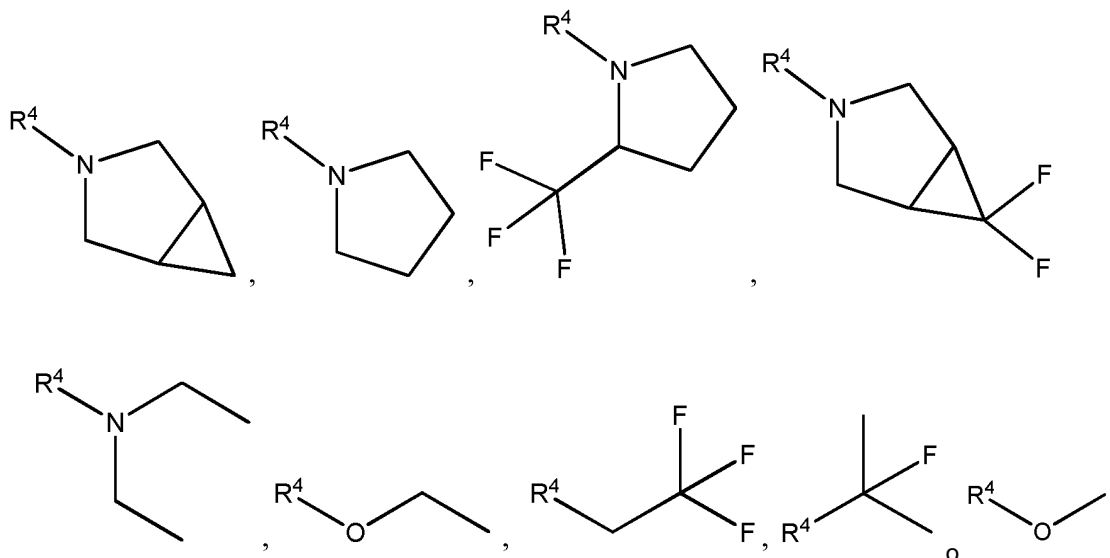
En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, $-CF_3$, $-C_2F_5$,





5 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^5 es independientemente H, pirrolidinilo, trifluoroetilo, halo, haloalquilo, metilo, isopropilo, ciano, propilo, etilo, trifluorometilo, azabicyclohexilo, difluoroazabicyclohexilo, cetona, metanol, metoxi o metoxietilo, dialquilamino, etoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^6)_{1-3}$.

En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^5 es independientemente H, $-CF_3$, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,

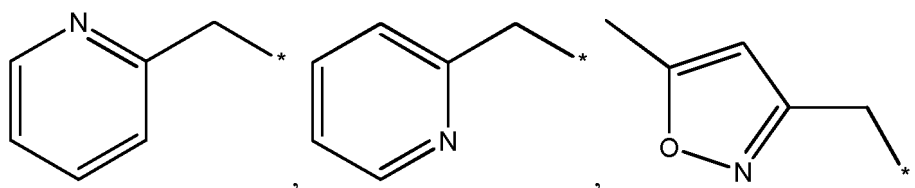


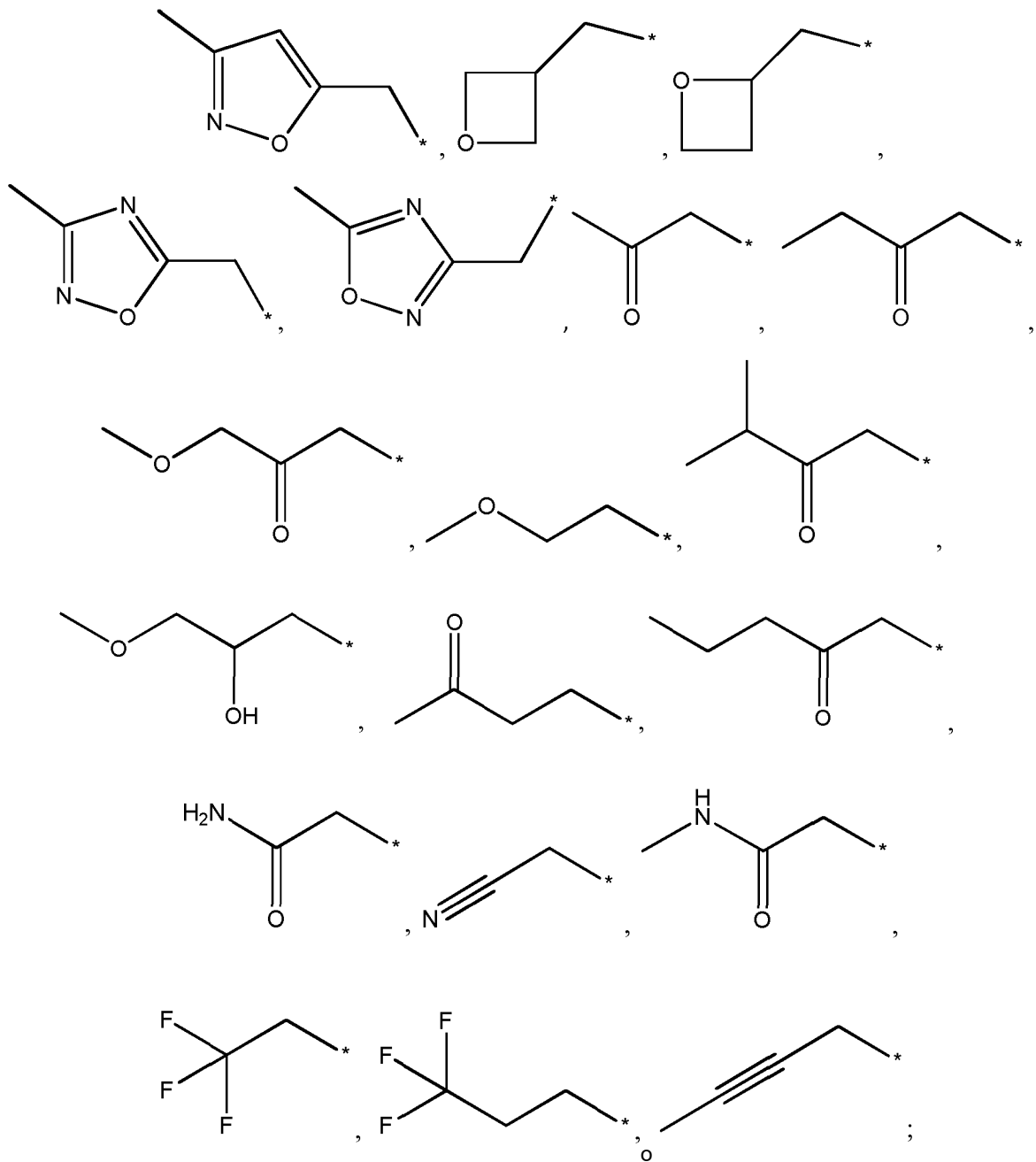
10

En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^6 es H.

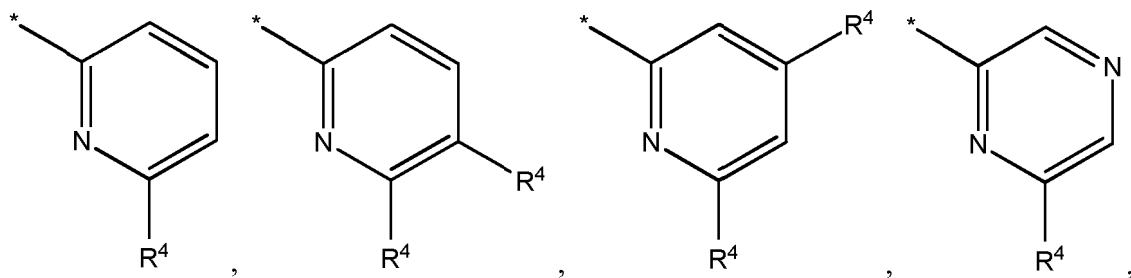
15 En otra realización, en la Fórmula general I, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 tienen el significado que se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, y R^6 es metilo.

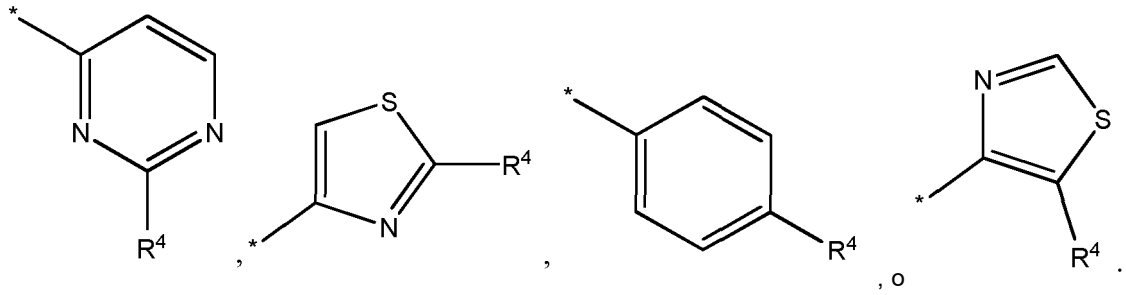
Una realización adicional de la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R^1 es



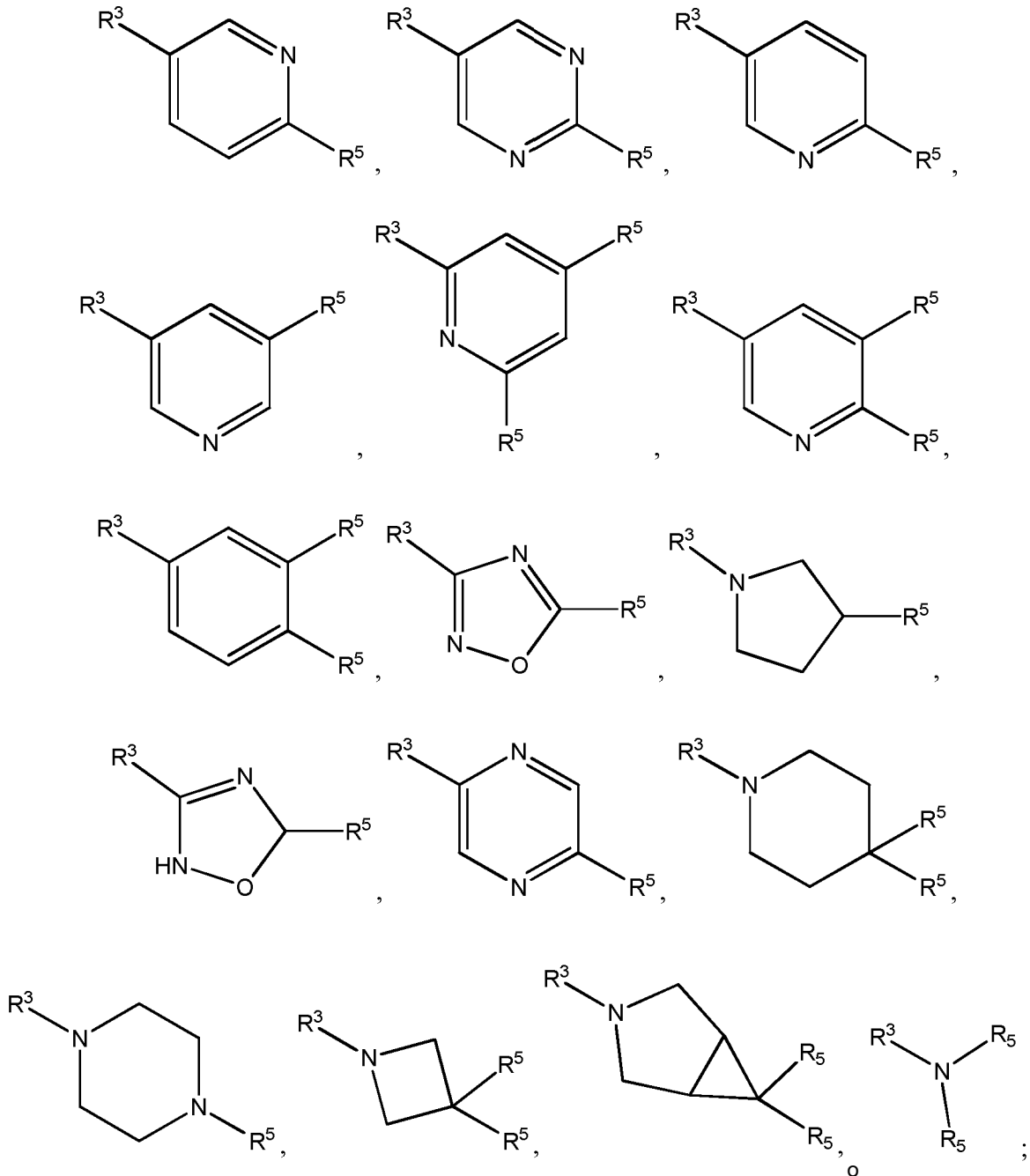


R² es H o metilo;
R³ es

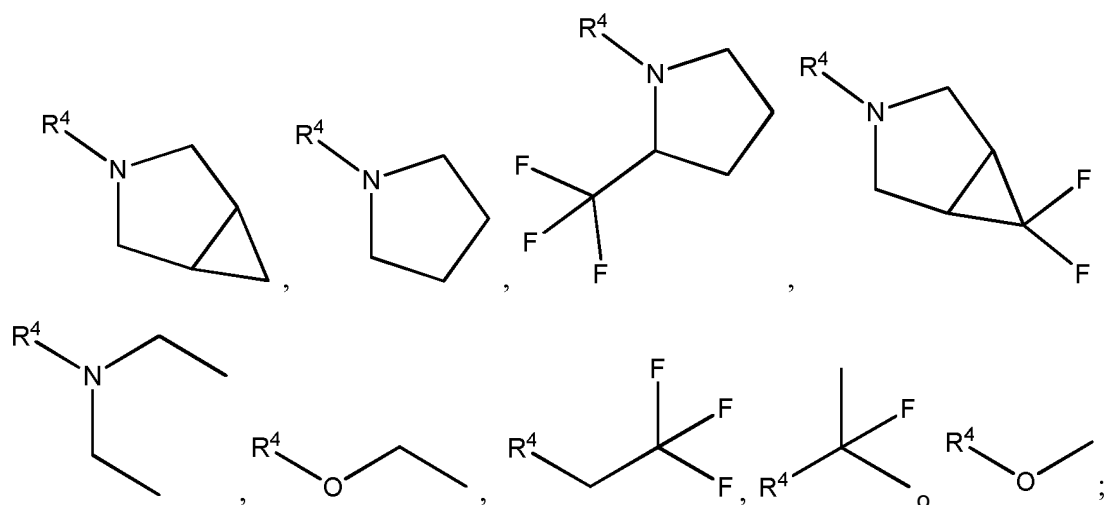




R⁴ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, -CF₃, -C₂F₅,



R⁵ es independientemente H, -CF₃, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,



y
 R^6 es H o metilo.

5 En una realización, R^4 es independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , $-N(R^8)_2$, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, halo, o dos R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^5)_{1-3}$.

10 En una realización, R^5 es independientemente heterociclilo C_3-C_{10} , alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -alquil C_1-C_6 -O-alquilo C_0-C_6 , -alquil C_0-C_6 -O-alquilo C_1-C_6 , $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, -haloalquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_3 - $N(R^8)_2$, heterocicilalquilo, halo, ciano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $(R^7)_{1-3}$.

En ciertas realizaciones, los compuestos ejemplares de Fórmula (I) incluyen los compuestos descritos en la Tabla 1 y en los Ejemplos.

Tabla 1

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	
9		13	

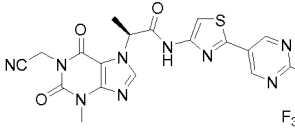
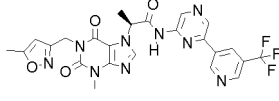
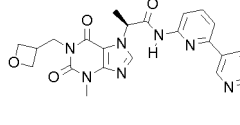
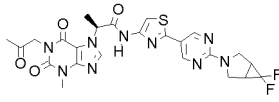
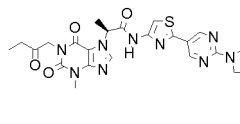
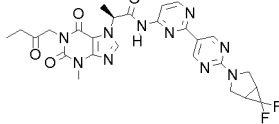
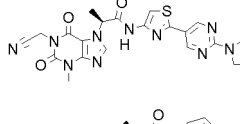
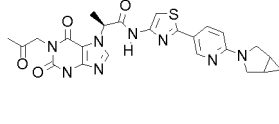
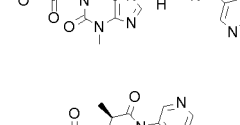
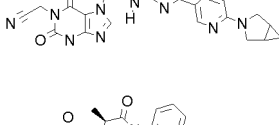
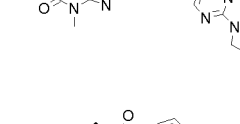
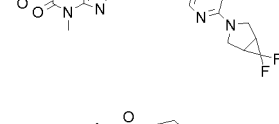
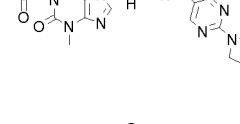
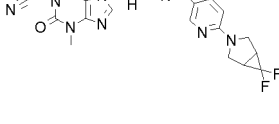
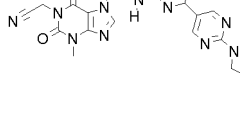
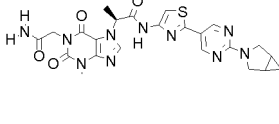
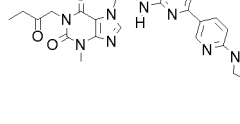
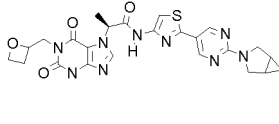
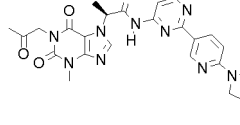
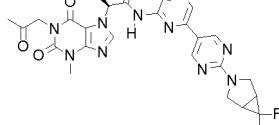
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
10		14	
11		15	
12		16	
17		22	
18		23	
19		24	
20		25	
21		26	
27		32	
28		33	
29		34	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
30		35	
31		36	
37		42	
38		43	
39		44	
40		45	
41		46	
47		52	
48		53	
49		54	

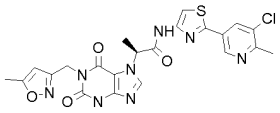
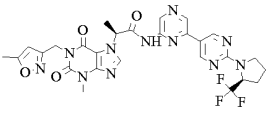
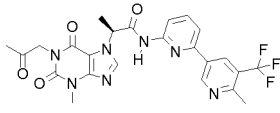
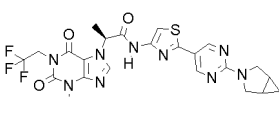
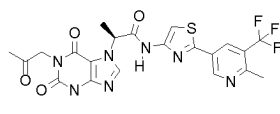
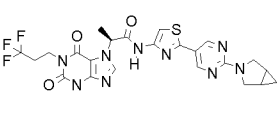
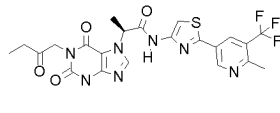
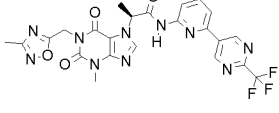
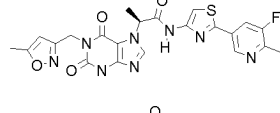
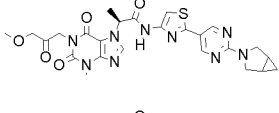
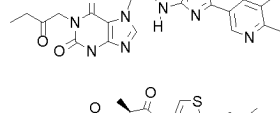
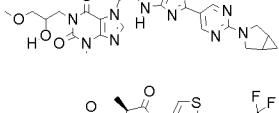
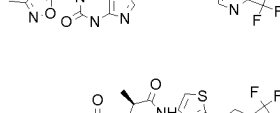
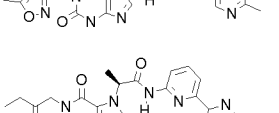
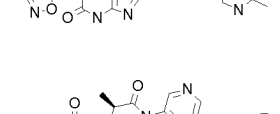
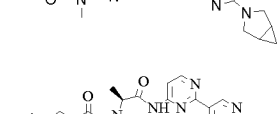
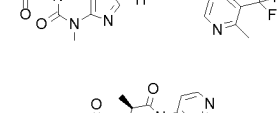
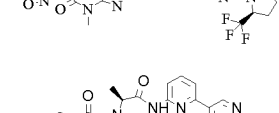
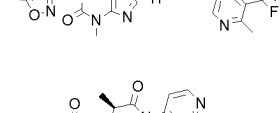
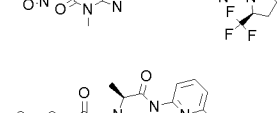
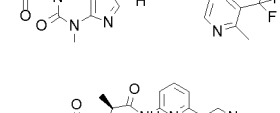
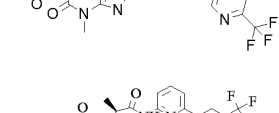
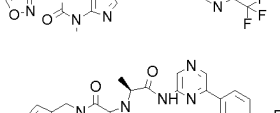
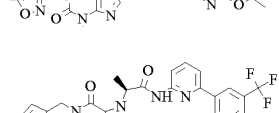
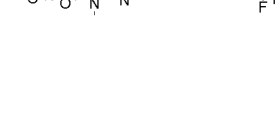
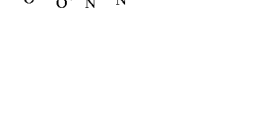
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
50		55	
51		56	
57		62	
58		63	
59		64	
60		65	
61		66	
67		72	
68		73	
69		74	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
70		75	
71		76	
77		82	
78		83	
79		84	
80		85	
81		86	
87		92	
88		93	
89		94	
90		95	

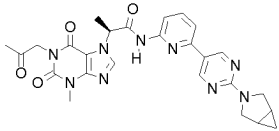
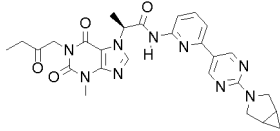
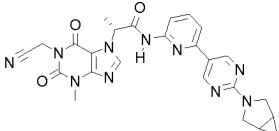
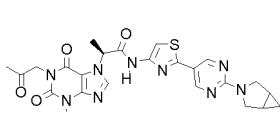
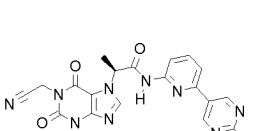
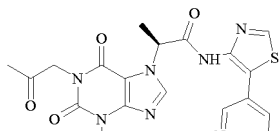

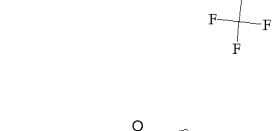
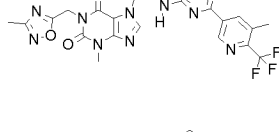
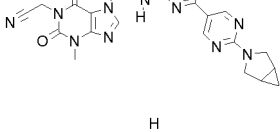
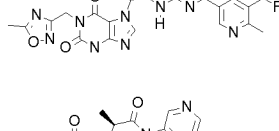
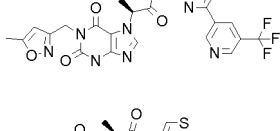
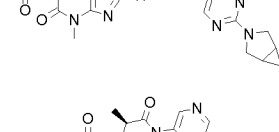
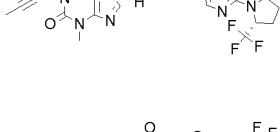
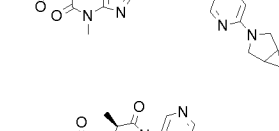
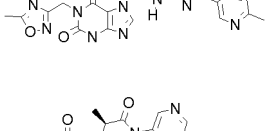
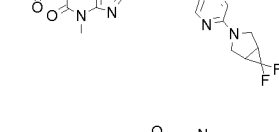
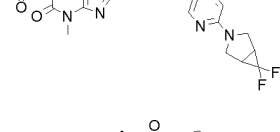
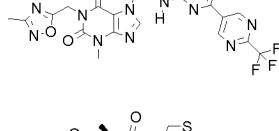
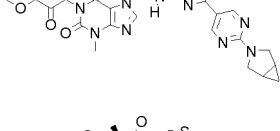
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
91		96	
97		102	
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
107		112	
108		113	
109		114	
110		115	
111		116	
117		122	
118		123	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
119		124	
120		125	
121		126	
127		132	
128		133	
129		134	
130		135	
131		136	
137		143	
139		144	
140		145	
141		146	

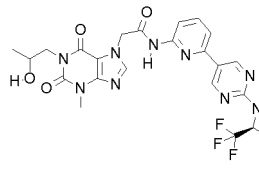
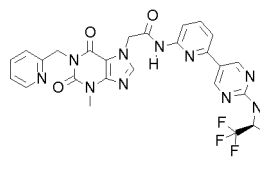
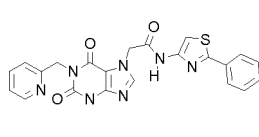
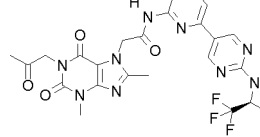
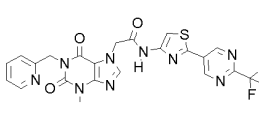
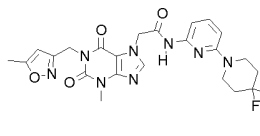
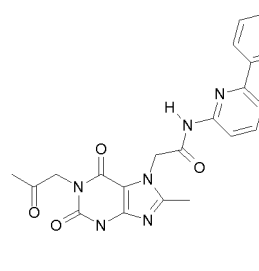
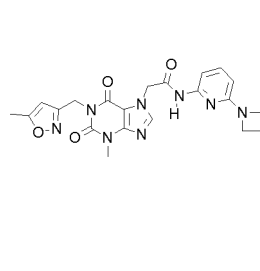
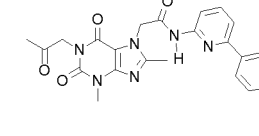
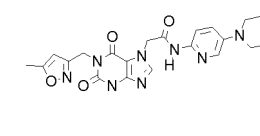
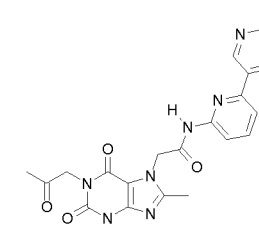
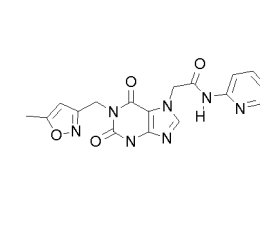
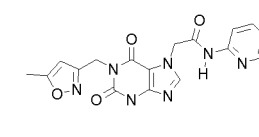
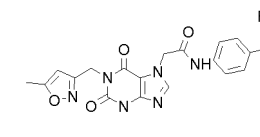
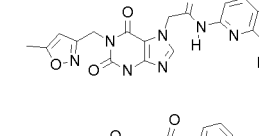
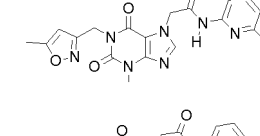
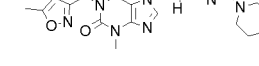
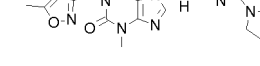
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
142		147	
148		153	
149		154	
150		155	
151		156	
152		157	
158		163	
159		164	
160		165	
161		166	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
162		167	
168		173	
169		174	
170		175	
171		176	
172		177	
178		185	
181		186	
182		187	
183		188	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
184		189	
190		195	
191		196	
192		197	
193		198	
194		199	
200		211	
201		212	
202		213	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
203		214	
204		215	
216		221	
217		222	
218		223	
219		224	
220		225	
226		231	
227		232	
228		233	
229		234	
230		235	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
236		241	
237		242	
238		243	
239		245	
240		246	
247		252	
248		253	
249		254	
250		255	
251		256	
257		262	
258		263	
259		264	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Compuesto N.º	Estructura
260		265	
261		266	
267		270	
268		271	
269		272	

Definiciones químicas

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende que la expresión "alquilo C₁₋₆" desvele de modo individual metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.

Para compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado entre el grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar restos diferentes seleccionados entre el grupo de Markush definido para R.

Se aprecia además que determinadas características de la invención, que, por claridad, se han descrito en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se han descrito en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

Un asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

Como se usa en el presente documento, "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada, y puede tener un número de átomos de carbono designado opcionalmente (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos). Los ejemplos de grupos hidrocarburo saturados incluyen grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo.

Como se usa en el presente documento, "alqueno" puede ser una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene de dos a seis átomos de carbono (es decir alqueno C₂₋₆). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen grupos, tales como etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado (por ejemplo alquil C₁₋₆-O-) que tiene de uno a seis átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁₋₆). Los ejemplos de grupos

alcoxi incluyen grupos, tales como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi o hexiloxi.

5 Como se usa en el presente documento, "alquinilo" puede ser una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a seis átomos de carbono (es decir alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen grupos, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo.

Como se usa en el presente documento, "amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula -C(O)NR^a- o -NR^aC(O)- en la que R^a es H o alquilo C₁-C₆.

Como se usa en el presente documento, "amino" o "amina" se refiere a un grupo radical -NH₂.

10 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un resto hidrocarburo poliinsaturado, aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (por ejemplo, de 1 a 2 anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente, que tienen de seis a doce átomos de carbono (es decir arilo C₆-C₁₂). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquilo en el que los restos arilo y alquilo son como se desvelan en el presente documento.

15 Como se usa en el presente documento, "ariloxi" se refiere a -O-(arilo), en el que el resto arilo es como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "arilalcoxi" se refiere a -O-(arilalquilo), en el que el resto arilalquilo es como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "ciano" se refiere a un radical -CN.

20 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, y puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir cicloalquilo C₃-C₁₀). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododécilo, norbornilo.

25 Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno", independientemente o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, cromo o yodo.

30 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" y "haloalcoxi" pueden incluir estructuras de alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor (por ejemplo, -alquil C₁-C₆-CF₃, -alquil C₁-C₆-C₂F). Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo y fluoroisopropilo.

35 Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un radical aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, heteroarilo C₂-C₁₃) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo.

45 Como se usa en el presente documento, "heterocicilo" puede ser un radical de anillo mono, di o tricíclico, no aromático, estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen grupos, tales como dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopiperolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, azetidino, azabicyclohexilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de (heteroaril)alquilo en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se desvelan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "heterariloxi" se refiere a -O-(heteroarilo), en el que el resto heteroarilo es como se define en el presente documento.

- Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un radical de (heterocicli)alquilo y puede ser un resto de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen grupos, tales como dioxolano, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, enlazados covalentemente a uno o más restos alquilo como se define en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, "hidroxil" o "hidroxilo" se refiere a -OH.
- Como se usa en el presente documento, "nitro" se refiere a -NO₂.
- Como se usa en el presente documento, "ceto" se refiere a -C=O.
- Muchos de los términos dados anteriormente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente de los otros.
- Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados o no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar a su vez sustituido adicionalmente), así como halógeno, carbonilo (por ejemplo, aldehído, cetona, éster, carboxilo o formilo), tiocarbonilo (por ejemplo, tioéster, tiocarboxilato o tioformiato), amino, -N(R^b)(R^c), en el que cada R^b y R^c es independientemente H o alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, -SO₂N(R^b)(R^c), -SOR^d y S(O)₂R^d, en los que cada R^b, R^c y R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₆. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en el presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o distintos para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos.
- Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente transformación, tal como por reorganización, ciclación, eliminación, etc.
- Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con una habilidad habitual en la técnica aparece en la primera edición de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista de abreviaturas estándar (Standard List of Abbreviations).
- Los equivalentes contemplados de los compuestos descritos anteriormente incluyen compuestos que de otro modo corresponden a los mismos y que tienen las mismas propiedades generales de los mismos (por ejemplo, la capacidad de inhibir la actividad de TRPA1), en los que se hacen una o más variaciones simples de sustituyentes que no afectan adversamente la eficacia del compuesto. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procedimientos ilustrados en los esquemas de reacción generales como, por ejemplo, los descritos más adelante o por modificaciones de los mismos, usando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son en sí mismas conocidas, pero no se mencionan aquí.
- Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^a Ed., 1986-87, cubierta interior. También para los fines de la presente invención, se contempla que el término "hidrocarburo" incluya todos los compuestos permisibles que tienen al menos un hidrógeno y un átomo de carbono. En un aspecto amplio, los hidrocarburos permisibles incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, que pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Definiciones

- Como se usa en el presente documento, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.
- "En torno a" y "aproximadamente" significarán generalmente un grado aceptable de error para la cantidad medida, dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados ejemplares de error están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10 %, y más típicamente, dentro del 5 % de un valor o intervalo de valores dado.

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto o combinación eficaz para tratar un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento), "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz" o "recorrido eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto o combinación que es eficaz, tras una administración o administraciones individuales o en múltiples dosis a un sujeto, en el tratamiento de un sujeto, o en la curación, alivio, mitigación o mejora de un sujeto con un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento) más allá de los esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se ha expuesto anteriormente, determinadas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, de compuestos desvelados en el presente documento. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato (véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

En otros casos, los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, de compuestos desvelados en el presente documento. Del mismo modo, estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y piperazina.

El término, "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un agente adicional a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento), un síntoma de un trastorno o una predisposición a un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, subsanar, mejorar o afectar al trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un sujeto humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente para referirse a un agente que disminuye o suprime una actividad biológica, tales como reprimir una actividad de un canal iónico, tales como TRPA1. Los inhibidores de TRPA1 incluyen inhibidores que tienen cualquier combinación de las propiedades estructurales y/o funcionales desveladas en el presente documento.

Una "cantidad eficaz" de, por ejemplo, un antagonista de TRPA1, con respecto a los procedimientos objeto de inhibición o tratamiento, se refiere a una cantidad del antagonista en una preparación que, cuando se aplica como parte de un régimen de dosificación deseado produce un resultado clínico o funcional deseado. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, una cantidad eficaz de un antagonista de TRPA1 para su uso en los procedimientos de la presente invención, incluye una cantidad de un antagonista de TRPA1 eficaz para disminuir una o más funciones *in vitro* o *in vivo* de un canal TRPA1. Las funciones ejemplares incluyen polarización de membrana (por ejemplo, un antagonista puede prevenir la despolarización de una célula), flujo iónico, concentración de iones en una célula, corriente externa y corriente interna. Los compuestos que antagonizan la función de TRPA1 incluyen compuestos que antagonizan una actividad funcional *in vitro* o *in vivo* de TRPA1. Cuando una actividad funcional particular solo es fácilmente observable en un ensayo *in vitro*, la capacidad de un compuesto para inhibir la función de TRPA1 en ese ensayo *in vitro* sirve como un intermediario razonable para la actividad de ese compuesto. En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para inhibir una corriente mediada por TRPA1 y/o la cantidad suficiente para inhibir el flujo iónico mediado por TRPA1.

El término "hidrato" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto formado por la unión del agua con el compuesto parental.

El término "prevenir", cuando se usa con respecto a una afección, tales como una recurrencia local (por ejemplo dolor), una enfermedad tal como cáncer, un complejo de síndrome tales como insuficiencia cardíaca o cualquier otra

afección médica, se entiende bien en la técnica, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa el inicio de, síntomas de una afección médica en un sujeto con respecto a un sujeto que no recibe la composición. De esta manera, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico con respecto a una población control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población control no tratada, por ejemplo, por una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población control no tratada, y/o retrasar el inicio de los síntomas de la infección en una población tratada frente a una población control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o alternativamente retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población control no tratada.

El término "solvato" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto formado por solvatación (por ejemplo, un compuesto formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto).

Los términos "TRPA1", "proteína TRPA1" y "canal TRPA1" se usan indistintamente a lo largo de toda la solicitud. Estos términos se refieren a un canal iónico (por ejemplo, un polipéptido) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NO: 5 del documento WO 2007/073505, o un polipéptido equivalente, o un fragmento bioactivo funcional del mismo. En ciertas realizaciones, el término se refiere a un polipéptido que comprende, que consiste en, o que consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5. TRPA1 incluye polipéptidos que retienen una función de TRPA1 y comprenden (i) toda o una parte de la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5; (ii) la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5 con 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones conservativas de aminoácidos; (iii) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % idéntica a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5; y (iv) fragmentos funcionales de los mismos. Los polipéptidos de la invención también incluyen homólogos, por ejemplo, ortólogos y parálogos, de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5.

Algunas realizaciones incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto.

Algunas realizaciones incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de neuropatía en un sujeto. En algunas realizaciones, la neuropatía es de diabetes, lesión química, quimioterapia y/o trauma.

Algunas realizaciones incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos en un sujeto. Los trastornos dermatológicos ejemplares incluyen dermatitis atópica, prurito agudo, psoriasis, urticaria, eccema, eccema dishidrótico, úlceras bucales y dermatitis del pañal.

Algunas realizaciones incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección respiratoria en un sujeto. Las afecciones respiratorias ejemplares incluyen enfermedades obstructivas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Algunas afecciones respiratorias ejemplares adicionales incluyen asma y tos.

Otro aspecto de la invención presenta una preparación farmacéutica adecuada para su uso en un paciente humano, o para uso veterinario, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) (o una sal del mismo, o un solvato, hidrato, metabolito oxidativo o profármaco del compuesto o su sal) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención contempla además el uso de compuestos de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento o preparación farmacéutica para tratar o reducir los síntomas de cualquiera de las enfermedades o afecciones proporcionadas en la memoria descriptiva. Los compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección particular pueden formularse para la administración a través de una vía apropiada para la enfermedad o afección particular.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse solos o en combinación con otro agente terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse conjuntamente con uno o más de un agente antiinflamatorio, agente antiacné, agente antiarrugas, agente anti cicatrices, agente antipsoriásico, agente antiproliferativo, agente antifúngico, agente antivírico, agente antiséptico, agente anti-migraña, agente queratolítico o un inhibidor del crecimiento del cabello. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, oral, transdérmica, rectal, vaginal, parenteral, intranasal, intrapulmonar, intraocular, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intraesternal, sublingual o por inhalación. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica.

En algunas realizaciones, Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía oral.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía parental.

Los compuestos de Fórmula (I) incluyen moléculas que tienen una solubilidad acuosa adecuada para administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa) dando lugar a o dando como resultado el tratamiento de un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo el tratamiento de dolor. En algunas realizaciones, el compuesto se formula en una composición adecuada para administración oral. La potencia para inhibir el canal iónico TRPA1 de los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento se midió usando el procedimiento del Ejemplo 1. La Tabla 2 desvela la potencia de inhibición de TRPA1 *in vitro* de compuestos ejemplares (medidos por el procedimiento del **Ejemplo 1**).

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) incluyen compuestos que inhiben el canal iónico TRPA1 con un valor de CI_{50} obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 1 de menos de aproximadamente 100 nM (preferentemente, menos de aproximadamente 75 nM, más preferentemente menos de aproximadamente 25 nM).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden inhibir el canal iónico TRPA1. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse como parte de una composición farmacéutica oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa) para tratar un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, dolor) de una manera terapéuticamente eficaz.

Ciertos compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos tales compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como estando dentro del ámbito de la invención. Por ejemplo, si un centro quiral está presente en una molécula, la invención incluye mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas y compuestos de forma sustancial enantiomérica o diastereoméricamente puros. La composición puede contener, por ejemplo, más del 50 %, más del 60 %, más del 70 %, más del 80 %, más del 90 %, más del 95 % o más del 99 % de un solo enantiómero o diastereómero. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tales como un grupo alquilo. Todos tales isómeros, así como mezclas de los mismos, pretenden incluirse en la presente invención.

El "exceso enantiomérico" o el "% de exceso enantiomérico" de una composición pueden calcularse usando la ecuación mostrada a continuación. En el ejemplo mostrado a continuación una composición contiene un 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero *S*, y un 10 % del otro enantiómero, es decir, el enantiómero *R*.

$$ee = (90-10)/100 = 80 \%$$

De esta manera, se dice que una composición que contiene el 90 % de un enantiómero y el 10 % del otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico del 80 %.

El "exceso diastereomérico" o el "% de exceso diastereomérico" de una composición pueden calcularse usando la ecuación mostrada a continuación. En el ejemplo mostrado a continuación una composición contiene un 90 % de un diastereómero y un 10 % de otro enantiómero.

$$ee = (90-10)/100 = 80 \%$$

De esta manera, se dice que una composición que contiene el 90 % de un diastereómero y el 10 % del otro diastereómero tiene un exceso diastereomérico del 80 %.

Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir uno o más isótopos de los átomos presentes en la Fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir: aquellos en los que H (o hidrógeno) se reemplaza por cualquier forma isotópica de hidrógeno incluyendo 1H , 2H o D (Deuterio), y 3H (Tritio); aquellos en los que C se reemplaza por cualquier forma isotópica de carbono incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; aquellos en los que O se reemplaza por cualquier forma isotópica de oxígeno incluyendo ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O ; aquellos en los que N se reemplaza por cualquier forma isotópica de nitrógeno incluyendo ^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; aquellos en los que P se reemplaza por cualquier forma isotópica de fósforo incluyendo ^{31}P y ^{32}P ; aquellos en los que S se reemplaza por cualquier forma isotópica de azufre incluyendo ^{32}S y ^{35}S ; aquellos en los que F se reemplaza por cualquier forma isotópica de flúor incluyendo ^{19}F y ^{18}F . En una realización, los compuestos representados por la Fórmula (I) comprenden isómeros de los átomos en su abundancia natural.

Ciertos compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del ámbito de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos descritos en el presente documento tales como un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse para tratar o aliviar un

trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, un trastorno que responde a la inhibición del canal iónico TRPA1 en sujetos (por ejemplo, seres humanos y animales).

La cantidad y concentración de compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, así como la cantidad de la composición farmacéutica administrada a un sujeto, pueden seleccionarse basándose en factores clínicamente relevantes, tales como características médicamente relevantes del sujeto (por ejemplo, edad, peso, género, otras afecciones médicas), la solubilidad de los compuestos en las composiciones farmacéuticas, la potencia y la actividad de los compuestos y la forma de administración de las composiciones farmacéuticas. Para obtener más información sobre las rutas de administración y los regímenes de dosificación, el lector consulte el Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Aunque es posible que un compuesto desvelado en el presente documento se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica, en la que el compuesto se combina con uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden formularse para su administración de cualquier manera conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria. En ciertas realizaciones, el compuesto incluido en la preparación farmacéutica puede ser activo en sí mismo, o puede ser un profármaco, por ejemplo, capaz de convertirse en un compuesto activo en un entorno fisiológico.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; (21) ciclodextrinas tales como Captisol®; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos) pueden incluir uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes.

Las formas de dosificación líquidas pueden incluir emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, puede contener agentes de suspensión como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles,

siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles también pueden contener propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una sola forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento del principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento, tales como grageas, cápsulas, pastillas y gránulos, opcionalmente puede marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse de tal manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberan el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

Las formulaciones desveladas en el presente documento pueden administrarse a través de un dispositivo. Los dispositivos ejemplares incluyen un catéter, cable, endoprótesis u otro dispositivo intraluminal. Algunos dispositivos de administración ejemplares adicionales también incluyen un parche, vendaje, protector bucal o aparato dental. Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto desvelado en el presente documento al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas para los ojos, gotas y soluciones, también se contemplan dentro del ámbito de la presente invención.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retrasar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del medicamento depende de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulados de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos desvelados en el presente documento se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden darse como tales o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 al 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones pueden administrarse por vía tópica, oral, transdérmica, rectal, vaginal, parenteral, intranasal, intrapulmonar, intraocular, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intraesternal o por inhalación.

- 5 Una realización específica es una composición antitusiva para administración por vía oral que comprende un agente que inhibe tanto una corriente mediada por TRPA1 con una CI_{50} de 1 micromolar o menos, y un vehículo farmacéutico oralmente aceptable en forma de un líquido basado en agua o un sólido soluble en la boca, seleccionado del grupo que consiste en jarabe, elixir, suspensión, pulverizador, pastilla para chupar, pastilla masticable, polvo y comprimido masticable. Dichas composiciones antitusivas pueden incluir uno o más agentes
10 adicionales para tratar la tos, síntoma de alergia o asma seleccionados del grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de leucotrienos, inhibidores de H3, agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizantes de mastocitos, expectorantes y antagonistas de los receptores de taquiquinina NK1, NK2 y NK3.

- 15 Todavía otra realización es un dispensador de aerosol de dosis medida que contiene una composición farmacéutica en aerosol para administración pulmonar o nasal que comprende un agente que inhibe una corriente mediada por TRPA1 con una IC_{50} de 1 micromolar o menos. Por ejemplo, puede ser un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco o un nebulizador de chorro de aire.

Dosificaciones

- 20 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de tal manera que se obtenga una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin que sea tóxico para el paciente.

- 25 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular desvelado en el presente documento empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

- 30 Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

- 35 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosa, intracerebroventricular, intratecal y subcutánea de los compuestos de la presente invención para un paciente variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis puede ser 1-50, 1-25 o 5-10 mg/kg.

- 40 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

Procedimientos de tratamiento

- 45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno descrito en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos con actividad inhibidora de TRPA1 se proporcionan en el presente documento para su uso en la prevención, el tratamiento o el alivio de los síntomas de una enfermedad o afección asociadas a TRPA1. Los compuestos de Fórmula (I), o las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), pueden administrarse para tratar trastornos, afecciones o enfermedades descritas en el presente documento, tales como aquellas tratables mediante la inhibición de TRPA1. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente
50 aceptables de los mismos, son útiles como analgésico perioperatorio, por ejemplo, en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo leve a moderado y en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo como complemento de los analgésicos opioides. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis terapéuticamente eficaz de compuestos de Fórmula (I), puede administrarse a un paciente para el tratamiento del dolor de una manera clínicamente segura y eficaz, incluyendo una o más administraciones separadas de las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I). Otros usos ejemplares incluyen el tratamiento de la neuropatía diabética periférica (PDN) y la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN). Por ejemplo, una
55 composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede administrarse (por ejemplo, por vía intravenosa) a un sujeto que lo necesite múltiples veces al día (por ejemplo BID) durante un transcurso de tratamiento de uno o más días para

tratar el dolor en el sujeto. Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) también pueden usarse para tratar o mejorar afecciones respiratorias, tales como enfermedades obstructivas, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (por ejemplo, asma inducida por frío, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alergia y asma ocupacional) y tos.

5 Aquellos expertos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la mediación del receptor TRPA1 serán capaces de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a partir de los resultados de las pruebas presentadas en lo sucesivo en el presente documento. En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja capaz de producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de diversos factores. Generalmente, las dosis oral, sublingual, 10 rectal, intravenosa, tópica, transdérmica, inhalada e intracerebroventricular de los compuestos de la presente invención para un paciente variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis puede ser 1-50, 1-25 o 5-10 mg/kg. Se contempla, por ejemplo, que una dosis terapéuticamente eficaz será de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por kg de peso 15 corporal del paciente a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, conteniendo cada una de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, del principio activo por forma de dosificación unitaria.

20 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente en particular así como la otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la materia. Adicionalmente, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del 25 médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en el presente documento por lo tanto son solo pautas. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida.

30 A continuación se proporcionan trastornos ejemplares adecuados para el tratamiento con un compuesto o composición descritos en el presente documento.

Dolor

Los compuestos de Fórmula (I) que son útiles en la modulación de TRPA1 pueden usarse en la formulación de productos farmacéuticos analgésicos adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor en mamíferos, especialmente en seres humanos. Los activadores endógenos de TRPA1 se producen durante muchas afecciones 35 patológicas incluyendo lesión tisular, inflamación y estrés metabólico. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse para tratar el dolor resultante de la activación de TRPA1, incluyendo dolor neuropático. Las afecciones de dolor neuropático relevantes incluyen neuropatía diabética dolorosa, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, dolor de espalda inferior, neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, ciática y síndrome de dolor regional complejo.

40 Las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento también pueden usarse en relación con el tratamiento de la inflamación y el dolor inflamatorio. Dichos trastornos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, trastorno temperomandibular. En algunas realizaciones, las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar dolor de cabeza, por ejemplo, migraña.

45 Los compuestos desvelados también pueden ser útiles en el tratamiento de dolor visceral e inflamación. Las enfermedades relevantes incluyen pancreatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, endometriosis, dolor pélvico y angina.

Las indicaciones de dolor ejemplares adicionales para las cuales los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse incluyen trastorno temperomandibular, dolor de cáncer (resultante de la enfermedad 50 subyacente o de los tratamientos), dolor de quemaduras, dolor oral, dolor oral debido al tratamiento del cáncer, dolor inducido por aplastamiento y lesiones, dolor incisional, dolor de huesos, dolor de enfermedad de células falciformes, dolor de fibromialgia y musculoesquelético. Se ha demostrado que TRPA1 desempeña un papel en el dolor relacionado con el cáncer (Véase, por ejemplo, Trevisan y col., Cancer Res 11 de marzo de 2013.); dolor postoperatorio (Véase, por ejemplo, Wei y col., Anesthesiology, V 117, N.º 1 (2012); dolor patológico (Véase, por ejemplo, Chen y col., Pain (2011).); y dolor relacionado con lesiones químicas (Véase, por ejemplo, Macpherson y col., The Journal of Neuroscience, 17 de octubre de 2007 27(42): 11412-11415).

55 Hiperalgnesia (por ejemplo, hiperalgnesia mecánica, hiperalgnesia al frío) o aumento de la sensibilidad al dolor (por ejemplo, agudo, crónico). La sensibilidad química múltiple es un trastorno relacionado con la exposición química con síntomas multiorgánicos, incluyendo síntomas respiratorios y dolor de cabeza.

La alodinia (por ejemplo, alodinia cutánea, por ejemplo, cefálica, extracefálica) es un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor, por ejemplo, temperatura o estímulos físicos y difiere de la hiperalgesia, que generalmente se refiere a una reacción extrema, exagerada a un estímulo que normalmente es doloroso.

Migraña

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) que son útiles en la modulación de TRPA1 pueden usarse en la formulación de productos farmacéuticos adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de migraña en mamíferos, especialmente en seres humanos. Se ha demostrado que la exposición a los activadores TRPA1 desencadena la migraña en poblaciones susceptibles. Dichos activadores incluyen umbelulona, nitroglicerina, humo de cigarrillo y formaldehído. En consecuencia, los antagonistas de TRPA1 de la invención representan un posible terapéutico significativo para el tratamiento de la migraña crónica y aguda.

Enfermedades y trastornos inflamatorios

- 15 Las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento también pueden usarse en relación con el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estas enfermedades incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple y trastornos del sistema inmunitario. Se ha demostrado que TRPA1 desempeña un papel en el dolor y la inflamación pancreáticos (Véase, por ejemplo, Schwartz y col., *Gastroenterology*. Abril de 2011; 140(4): 1283-1291.).

- 20 La neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética, es una afección particular que implica tanto un componente neuronal como uno inflamatorio. Sin desear quedar ligado a alguna teoría mecanicista, los antagonistas de TRPA1 de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de neuropatías periféricas incluyendo la neuropatía diabética. Además de su uso en el tratamiento de neuropatías periféricas (por ejemplo, reducción de la inflamación), los inhibidores objeto también pueden ser útiles para reducir el dolor asociado a la neuropatía periférica. Se ha demostrado que TRPA1 desempeña un papel en la neuropatía y el dolor neuropático (Véase, por ejemplo, Wei y col., *Anesthesiology* 2009; 111:147-54; y Koivisto y col., *Pharmacological Research* 2011.).

- 25 La inflamación neurogénica a menudo se produce cuando la hiperexcitabilidad neuronal da lugar a la liberación de péptidos que desencadenan la inflamación. Estos péptidos incluyen la sustancia P y CGRP. El bloqueo de TRPA1 reduciría la actividad neuronal y de esta manera podría bloquear la inflamación neurogénica. Por ejemplo, la inflamación neurogénica en el tracto respiratorio, puede dar como resultado síntomas de asma y de rinitis alérgica y la inflamación neurogénica en la duramadre también puede mediar el dolor de la migraña.

Pancreatitis

- 30 La pancreatitis es una inflamación del páncreas. El páncreas es una glándula grande detrás del estómago y cercana al duodeno. Normalmente, las enzimas digestivas no se activan hasta que alcanzan el intestino delgado, donde comienzan a digerir la comida. Pero si estas enzimas se activan dentro del páncreas, comienzan a "digerir" el propio páncreas. Se ha demostrado que TRPA1 desempeña un papel en el dolor y la inflamación pancreáticos (Véase, por ejemplo, Schwartz y col., *Gastroenterology*. Abril de 2011; 140(4): 1283-1291.).

- 40 La pancreatitis aguda está generalmente, aunque no exclusivamente, causada por cálculos biliares o por abuso de alcohol. La pancreatitis aguda generalmente comienza con dolor en la parte superior del abdomen que puede durar unos pocos días. El dolor puede ser grave y puede volverse constante. El dolor puede aislarse en el abdomen o puede alcanzar la espalda y otras zonas. A veces, y para algunos pacientes, el dolor es repentino e intenso. Otras veces, o para otros pacientes, el dolor comienza como un dolor leve que empeora después de comer. Alguien con pancreatitis aguda a menudo se ve y se siente muy enfermo. Otros síntomas pueden incluir abdomen hinchado y sensible, náuseas, vómitos, fiebre y pulso rápido. Los casos graves de pancreatitis aguda pueden provocar deshidratación y presión arterial baja, e incluso pueden dar lugar a fallo orgánico, hemorragia interna o muerte.

- 45 Durante los ataques de pancreatitis aguda, los niveles sanguíneos de amilasa y lipasa a menudo aumentan al menos 3 veces. También pueden producirse cambios en los niveles en sangre de glucosa, calcio, magnesio, sodio, potasio y bicarbonato.

- 50 El tratamiento actual depende de la gravedad del ataque. El tratamiento, en general, está diseñado para soportar funciones corporales vitales, gestionar el dolor y prevenir complicaciones. Aunque la pancreatitis aguda normalmente se resuelve en unos pocos días, a menudo se requiere la gestión del dolor durante un ataque. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para aliviar el dolor asociado a pancreatitis aguda.

- 55 La pancreatitis crónica puede desarrollarse si continúa la lesión del páncreas. La pancreatitis crónica se produce cuando las enzimas digestivas atacan y destruyen el páncreas y los tejidos cercanos, provocando cicatrices y dolor. La pancreatitis crónica puede estar provocada por alcoholismo o por conductos pancreáticos bloqueados, dañados o estrechados. Adicionalmente, los factores hereditarios parecen influir en la enfermedad y, en ciertos casos, no hay una causa identificable (denominada pancreatitis idiopática).

La mayoría de las personas con pancreatitis crónica tienen dolor abdominal. El dolor puede empeorar al comer o al beber, extenderse a la espalda o volverse constante e incapacitante. Otros síntomas incluyen náuseas, vómitos, pérdida de peso y heces grasas.

5 Aliviar el dolor es la primera etapa en el tratamiento de la pancreatitis crónica. Una vez que el dolor se ha gestionado, se implementa un plan dietético alto en carbohidratos y bajo en grasas. Las enzimas pancreáticas pueden usarse para ayudar a compensar la disminución de la producción de enzimas del páncreas lesionado. Algunas veces se necesita insulina u otros fármacos para controlar la glucosa en la sangre.

10 Aunque el dolor generalmente se gestiona con terapia farmacológica, la cirugía puede ser necesaria para aliviar el dolor. La cirugía puede ser necesaria para drenar un conducto pancreático agrandado o incluso para extirpar una parte de un páncreas gravemente lesionado.

El dolor con frecuencia está presente con pancreatitis crónica. Por ejemplo, el dolor está presente en aproximadamente el 75 % de los pacientes con pancreatitis crónica alcohólica, el 50 % de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática de inicio tardío y el 100 % de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática de inicio temprano (DiMagno, 1999, Gastroenterology 116(5): 1252-1257).

15 Una minoría de pacientes con dolor tiene lesiones fácilmente identificables que son relativamente fáciles de tratar quirúrgica o endoscópicamente. En otros pacientes, a menudo se piensa que el dolor es el resultado de una diversidad de causas, incluyendo presión intrapancreática elevada, isquemia y fibrosis. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, sin embargo, es probable que estos fenómenos no sean la causa subyacente del dolor. Más bien, el dolor puede ser el resultado de un trasfondo de sensibilización neuronal inducida por el daño al perineuro y la posterior exposición de los nervios a mediadores y productos de inflamación.

20 Dada la importancia de la gestión eficaz del dolor en pacientes con pancreatitis crónica, las terapias adicionales para tratar los síntomas dolorosos son importantes y útiles. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para gestionar el dolor asociado a pancreatitis crónica; pueden usarse solos o como parte de un plan de tratamiento terapéutico general para gestionar a pacientes con pancreatitis crónica. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse con enzimas pancreáticas y/o insulina como parte de un régimen terapéutico diseñado para gestionar pacientes con pancreatitis crónica.

30 Los tratamientos contra el cáncer no solo son dolorosos, sino que también pueden incluso ser tóxicos para el tejido sano. Algunos agentes quimioterapéuticos pueden provocar neuropatía dolorosa. En consecuencia, los compuestos desvelados en el presente documento podrían representar un posible terapéutico significativo para el tratamiento del dolor y/o inflamación asociados a tratamientos contra el cáncer que provocan neuropatía.

35 Una función principal de las prostaglandinas es proteger la mucosa gástrica. Se incluye en esta función la modulación del nivel de calcio intracelular en las células gástricas humanas que desempeña un papel crítico en la proliferación celular. En consecuencia, la inhibición de las prostaglandinas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede inhibir la entrada de calcio en las células gástricas (Kokoska y col. (1998) Surgery (St Louis) 124 (2):429-437). Los AINE que alivian la inflamación más eficazmente también producen el mayor daño gastrointestinal (Canadian Family Physician, 5 de enero de 1998, p. 101). De esta manera, la capacidad de modular de forma independiente los canales de calcio en tipos de células específicos puede ayudar a aliviar dichos efectos secundarios de la terapia antiinflamatoria. Adicional o alternativamente, la administración de los compuestos inhibidores de TRPA1 desvelados en el presente documento puede usarse en combinación con AINE, promoviendo de esta manera el alivio del dolor usando dosificaciones reducidas de AINE.

40 TRPA1 puede mediar la nocicepción en curso en la pancreatitis crónica; y puede estar implicado en la transformación de inflamación aguda en crónica e hiperalgesia en la pancreatitis. TRPA1 también puede mediar irritación y ardor, por ejemplo, en la mucosa nasal y oral y en el revestimiento respiratorio.

Neuropatía

45 Debido a que la hiperactividad de TRPA1 puede dar lugar a una sobrecarga de calcio tóxico, los antagonistas de TRPA1 también tienen utilidad en la prevención de la neuropatía asociada a diabetes, lesión química, quimioterapia, medicamentos tales como estatinas, VIH/SIDA, enfermedad de Fabry, deficiencia vitamínica, polineuropatía hereditaria tales como la enfermedad de Marie-Charcot Tooth y trauma. Las enfermedades neurodegenerativas periféricas tales como esclerosis lateral amiotrófica también pueden ser susceptibles de tratamiento con un antagonista de TRPA1.

Enfermedad pulmonar y tos

55 Las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento también pueden usarse en relación con el tratamiento de enfermedades pulmonares, incluyendo asma (incluyendo asma inducida por ejercicio, asma atópica, asma alérgica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, enfisema), fibrosis quística, bronquiectasia, bronquiolitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiolitis obliterante (pulmón del trabajador de palomitas de maíz), enfermedades debidas a la exposición a sustancias químicas, incluyendo exposiciones a

diacetilo, formaldehído y otros irritantes. Estas afecciones también incluyen tuberculosis, enfermedad pulmonar restrictiva incluyendo asbestosis, fibrosis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria infantil, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis por neumonía intersticial idiopática, neumonía eosinofílica, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y proteinosis alveolar pulmonar; infecciones del tracto respiratorio, incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, resfriado común, sinusitis, amigdalitis, faringitis y laringitis) e infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo neumonía); tumores respiratorios ya sean malignos (por ejemplo, cáncer de pulmón de células microcíticas, cáncer de pulmón de células no microcíticas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células macrocíticas, carcinoide, mesotelioma, cáncer metastásico del pulmón, cáncer metastásico de células germinales, carcinoma metastásico de células renales) o benignos (por ejemplo, hamartoma pulmonar, malformaciones congénitas tales como secuestro pulmonar y malformación adenomatoide quística congénita (CCAM)); enfermedades de la cavidad pleural (por ejemplo, empiema y mesotelioma); y enfermedades vasculares pulmonares, por ejemplo, embolia pulmonar como tromboembolia y embolia aérea (iatrogénica), hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, inflamación y daño a los capilares en el pulmón dando como resultado la filtración de sangre en los alveolos. Otras afecciones que pueden tratarse incluyen trastornos que afectan la mecánica de la respiración (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño, síndrome de Guillan-Barré y miastenia gravis).

Los presentes compuestos también pueden ser útiles para tratar, reducir o prevenir la tos (con o sin producción de esputo), tos asociada a asma, tos asociada a gripe, tos con sangre (hemoptisis), tos de etiología desconocida y tos debida a exposiciones químicas.

Trastornos dermatológicos

Varios agentes que provocan picazón activan TRPA1 directamente o mediante la activación de receptores que se acoplan a TRPA1 corriente abajo. Las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento también pueden usarse en relación con el tratamiento de picor. Las indicaciones incluyen afecciones desencadenadas por la exposición a productos químicos exógenos tales como la dermatitis de contacto, hiedra venenosa, picor debido a un cáncer que incluye linfomas, picor provocado por medicamentos tales como la cloroquina, picor debido a metabolitos reactivos del medicamento o picor debido a piel seca.

Algunas indicaciones ejemplares adicionales incluyen dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, eccema, eccema dishidrótico, úlceras en la boca, erupción del pañal.

Picor

El picor o prurito agudo, aunque cumple una importante función protectora por ejemplo, advirtiendo contra agentes nocivos en el medio ambiente, también puede ser una afección debilitante que por ejemplo, acompaña a numerosos trastornos de la piel, sistémicos y nerviosos. Algunas formas de picor están mediadas por la señalización de histamina, ya que son susceptibles de tratamiento con, por ejemplo, antihistamínicos. Sin embargo, la mayoría de las afecciones de picor fisiopatológicas son insensibles al tratamiento antihistamínico. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse para tratar el picor.

La dermatitis atópica (DA) es un picor crónico y un trastorno inflamatorio de la piel. Los pacientes con DA grave pueden desarrollar asma y rinitis alérgica, también conocido como marcha atópica. La erupción cutánea y el prurito pueden estar asociados a la enfermedad atópica. El picor crónico, por ejemplo, en DA y psoriasis; incluye características fisiopatológicas distintivas tales como el rascado robusto, hiperplasia epidérmica extensa de por ejemplo, eccema, insuficiencia renal, cirrosis, trastornos del sistema nervioso, algunos cánceres.

La dermatitis alérgica de contacto es una enfermedad cutánea común asociada a inflamación y prurito persistente.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para inhibir el edema dérmico, hiperplasia de queratinocitos, crecimiento nervioso, infiltración de leucocitos y comportamiento de rascado resistente a antihistamínicos. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para inhibir la respuesta alérgica a, por ejemplo, estimulantes exógenos, por ejemplo, haptenos, oxazolona, urushiol (por ejemplo, de hiedra venenosa).

Modelos de enfermedades y lesiones

Los compuestos que antagonizan la función de TRPA1 pueden ser útiles en la profilaxis y el tratamiento de cualquiera de las lesiones, enfermedades, trastornos o afecciones anteriores. Además de los ensayos *in vitro* de la actividad de estos compuestos, su efectividad puede probarse fácilmente en uno o más modelos animales. Existen numerosos modelos animales para estudiar el dolor. Los diversos modelos usan diversos agentes o procedimientos para simular el dolor resultante de lesiones, enfermedades u otras afecciones (Blackburn-Munro (2004) Trends in Pharmacological Sciences 25: 299-305 (véanse, por ejemplo, las Tablas 1, 3 o 4)). Pueden observarse las características de comportamiento de los animales expuestos. Los compuestos o procedimientos que pueden reducir el dolor en los animales pueden evaluarse fácilmente observando las características de comportamiento de los animales expuestos en presencia frente a ausencia del compuesto o compuestos o procedimiento de prueba.

- 5 Las pruebas de comportamiento ejemplares usadas para estudiar el dolor crónico incluyen pruebas de dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia. Para evaluar el dolor espontáneo, pueden observarse la postura, la forma de andar, signos nocifensivos (por ejemplo, lamerse las patas, aseo excesivo, comportamiento exploratorio excesivo, protección de la parte del cuerpo lesionada y automutilación). Para medir el dolor evocado, las respuestas de comportamiento pueden examinarse después de la exposición al calor (por ejemplo, modelo de lesión térmica).
- 10 Los modelos animales de dolor ejemplares incluyen los modelos descritos en el modelo de Trevisan y las referencias de Koivisto incluyendo neuropatía diabética dolorosa inducida por Estreptozotocina, neuropatía periférica inducida por bortezomib y neuropatía periférica inducida por oxaliplatina; el modelo Chung, el modelo de lesión nerviosa preservada, el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina, el modelo de hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund, el modelo de lesión térmica, el modelo de formalina y el modelo de Bennett.
- 15 En la referencia de Trevisan, el modelo de neuropatía periférica inducida por quimioterapia implica la inducción de un fenotipo CIPN en ratones mediante tratamiento con bortezomib u oxaliplatina (Trevisan y col., *Cancer research* 73, 3120-3131, 2013). El tratamiento de un animal con un inhibidor de TRPA1 puede evaluarse usando cualquiera de una diversidad de pruebas nociceptivas tales como la prueba de cabello de Von Frey, la prueba de placa caliente, simulación en frío, hiperalgesia química o la prueba de rotarod.
- 20 El modelo de neuropatía diabética periférica (PDN) en la referencia de Koivisto implica la inducción de diabetes mellitus (DM) en ratas con estreptozotocina y la evaluación del reflejo axónico inducido por la inyección intraplantar de un agonista de TRPA1. (*Pharmacological Research* 2011) El tratamiento con un compuesto que inhibe TRPA1 puede evaluarse para la reducción de la atenuación inducida por DM del reflejo axónico cutáneo.
- 25 El modelo de dolor neuropático de Chung (sin inflamación) implica ligar uno o más nervios espinales (Chung y col. (2004) *Methods Mol Med* 99: 35-45; Kim y Chung (1992) *Pain* 50: 355-363). La ligadura de los nervios espinales produce una diversidad de cambios de comportamiento en los animales, incluyendo hiperalgesia por calor, alodinia por frío y dolor continuo. Los compuestos que antagonizan TRPA1 pueden administrarse a animales ligados para evaluar si disminuyen estos cambios de comportamiento inducidos por la ligadura en comparación con los observados en ausencia de compuesto.
- 30 La hiperalgesia inducida por carragenina y la hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) son modelos de dolor inflamatorio (Walker y col. (2003) *Journal of Pharmacol Exp Ther* 304: 56-62; McGaraughty y col. (2003) *Br J Pharmacol* 140: 1381-1388; Honore y col. (2005) *J Pharmacol Exp Ther*). Los compuestos que antagonizan TRPA1 pueden administrarse con carragenina o con CFA a animales expuestos para evaluar si disminuyen la hipersensibilidad al frío, mecánica o por calor en comparación con la observada en ausencia de compuesto. Además, la capacidad de los compuestos que antagonizan la función TRPA1 para disminuir la hipersensibilidad al frío y/o mecánica también puede evaluarse en estos modelos. Típicamente, se cree que el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina imita el dolor inflamatorio agudo y se cree que el modelo de CFA imita el dolor crónico y el dolor inflamatorio crónico.
- 35 Los modelos ejemplares de dolor inflamatorio incluyen el modelo de rata de inyección intraplantar de bradiquinina. Brevemente, La sensibilidad térmica de referencia de los animales se evalúa en un aparato Hargreave. Los bloqueantes de TRPA1 se administran después por vía sistémica. Posteriormente se inyecta bradiquinina en la pata y se deja desarrollar una hiperalgesia. La latencia de escape térmico se mide en múltiples puntos de tiempo durante las próximas horas (Chuang y col., 2001; Vale y col., 2004).
- 40 La inflamación es a menudo un factor importante que contribuye al dolor. Como tal, es útil para identificar compuestos que actúan como antiinflamatorios. Muchos compuestos que reducen la actividad neural también previenen la inflamación neurogénica. Para medir la inflamación directamente, el volumen de una pata de rata puede evaluarse usando un pletismómetro. Después de que se tome la medida del valor de referencia, puede inyectarse carragenina en la pata y el volumen puede controlarse a lo largo de las horas en animales que se han tratado con vehículo o fármaco. Los medicamentos que reducen la hinchazón de la pata se consideran ser antiinflamatorios.
- 45 Las migrañas están asociadas a dolor significativo e incapacidad para completar las tareas normales. Existen varios modelos de migraña, incluyendo el modelo de inflamación neurogénica de rata, (véase Buzzi y col (1990) *Br J Pharmacol*; 99:202-206) y el Modelo de Burstein (véase Strassman y col., (1996) *Nature* 384: 560-564).
- 50 El modelo de Bennett usa isquemia prolongada de la pata para reflejar el dolor crónico (Xanthos y col. (2004) *J Pain* 5: S1). Esto proporciona un modelo animal para el dolor crónico incluyendo dolor postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo y distrofia simpática refleja. La isquemia prolongada induce cambios de comportamiento en los animales, incluyendo la hiperalgesia a estímulos mecánicos, sensibilidad al frío, conductas de dolor (por ejemplo, temblor, lametazo y/o preferencia de la pata) e hiperpatía. Los compuestos que antagonizan TRPA1 pueden administrarse a animales expuestos para evaluar si disminuye alguno o todos estos comportamientos en comparación con lo observado en ausencia de compuesto. Pueden llevarse a cabo experimentos similares en un modelo de lesión térmica o quemaduras UV que puedan usarse para imitar el dolor postoperatorio.
- 55 Los modelos adicionales de dolor neuropático incluyen modelos de dolor central basados en la lesión de la médula espinal. El dolor crónico se genera al inducir una lesión de la médula espinal, por ejemplo, dejando caer un peso

sobre un área de médula espinal expuesta quirúrgicamente (por ejemplo, modelo de caída de peso). La lesión de la médula espinal también puede inducirse al aplastar o comprimir la médula espinal, mediante la administración de neurotoxina, usando fotoquímicos o hemiseccionando la médula espinal.

5 Los modelos adicionales de dolor neuropático incluyen modelos de lesión nerviosa periférica. Los modelos ejemplares incluyen el modelo de neuroma, el modelo de Bennett, el modelo de Seltzer, el modelo de Chung (ligadura en L5 o bien L5/l6), el modelo de crioneurólisis ciática, el modelo de resección del tronco caudal inferior y el modelo de neuritis inflamatoria ciática. *Id.*

10 También están disponibles modelos ejemplares de dolor neuropático asociado a enfermedades particulares. La diabetes y el herpes zóster son dos enfermedades a menudo acompañadas de dolor neuropático. Incluso después de un episodio agudo de herpes zóster, algunos pacientes continúan sufriendo de neuralgia postherpética y experimentan dolor persistente que dura años. El dolor neuropático causado por el herpes zóster y/o la neuralgia postherpética puede estudiarse en el modelo de neuralgia postherpética (NPH). La neuropatía diabética puede estudiarse en modelos de ratones diabéticos, así como modelos químicamente inducidos de neuropatía diabética.

15 Como se ha indicado anteriormente, el dolor por cáncer puede tener varias causas y existen numerosos modelos animales para examinar el dolor por cáncer relacionado con, por ejemplo, quimioterapia o infiltración tumoral. Los modelos ejemplares de dolor por cáncer relacionado con toxinas incluyen el modelo de neuropatía periférica inducida por vincristina, el modelo de neuropatía periférica inducida por taxol y el modelo de neuropatía periférica inducida por cisplatina. Un modelo ejemplar de dolor por cáncer provocado por la infiltración tumoral es el modelo de dolor por invasión del cáncer (CIP).

20 Los cánceres óseos primarios y metastásicos están asociados a un dolor tremendo. Existen diversos modelos de dolor de cáncer de hueso incluyendo el modelo de dolor de cáncer de hueso de fémur de ratón (FBC), el modelo de dolor de cáncer de hueso calcáneo de ratón (CBC) y el modelo de cáncer de hueso de tibia de rata (TBC). *Id.*

25 Un modelo adicional de dolor es el modelo de formalina. Al igual que los modelos de carragenina y CFA, el modelo de formalina implica la inyección de un irritante por vía intradérmica o intraperitoneal en un animal. La inyección de formalina, una solución de formaldehído al 37-40 %, es el agente más comúnmente usado para la inyección intradérmica de la pata (la prueba de formalina). La inyección de una solución de formalina del 0,5 al 15 por ciento (de forma habitual aproximadamente al 3,5 %) en la superficie dorsal o plantar de la pata delantera o trasera produce una respuesta dolorosa bifásica de intensidad creciente y decreciente durante aproximadamente 60 minutos después de la inyección. Las respuestas típicas incluyen que la pata se levanta, se lame, se mordisquea o se sacude. Estas respuestas se consideran nociceptivas. La fase inicial de la respuesta (también conocida como la fase temprana), que dura de 3 a 5 minutos, probablemente se deba a la estimulación química directa de los nociceptores. Esto se sigue por 10 a 15 minutos durante los cuales los animales muestran poco comportamiento sugestivo de nocicepción. La segunda fase de esta respuesta (también conocida como la fase tardía) comienza aproximadamente 15 a 20 minutos después de la inyección de formalina y dura de 20 a 40 minutos, inicialmente aumentando con número y frecuencia de comportamientos nociceptivos, alcanzando un pico, después cayendo. Las intensidades de estos comportamientos nociceptivos son dependientes de la concentración de formalina usada. La segunda fase implica un período de sensibilización durante el cual se producen los fenómenos inflamatorios. Las dos fases de respuesta a la inyección de formalina hacen que el modelo de formalina sea un modelo apropiado para estudiar el dolor inflamatorio agudo y nociceptivo. También puede modelar, en ciertos sentidos, el dolor neuropático.

40 Además de cualquiera de los modelos anteriores de dolor crónico, los compuestos que antagonizan la función de TRPA1 pueden analizarse en uno o más modelos de dolor agudo. Valenzano y col. (2005) *Neuropharmacology* 48: 658-672. Independientemente de si los compuestos se prueban en modelos de dolor crónico, dolor agudo o ambos, estos estudios se llevan a cabo típicamente (aunque no exclusivamente), por ejemplo, en ratones, ratas o cobayas. Adicionalmente, los compuestos pueden probarse en diversas líneas celulares que proporcionan ensayos de dolor *in vitro*.

50 Muchas personas que buscan tratamiento para el dolor padecen dolor visceral. Los modelos animales de dolor visceral incluyen el modelo de rata de dolor uterino inflamatorio (Wesselmann y col., (1997) *Pain* 73:309-317), inyección de aceite de mostaza en el tracto gastrointestinal para imitar el síndrome del intestino irritable (Kimball y col., (2005) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 288(6): G1266-73), inyección de aceite de mostaza en la vejiga para imitar la vejiga hiperactiva o la cistitis vesical (Riazimand (2004), *BJU* 94: 158-163). La eficacia de un compuesto TRPA1 puede evaluarse mediante una disminución de las contorsiones, inflamación gastrointestinal o excitabilidad de la vejiga.

55 Para probar la efectividad de los antagonistas de TRPA1 para el tratamiento de la tos, pueden realizarse fácilmente experimentos con el modelo consciente de la cobaya de la tos (Tanaka y Maruyama (2003) *Journal Pharmacol Sci* 93: 465-470; McLeod y col. (2001) *Br J Pharmacol* 132: 1175-1178). Brevemente, las cobayas sirven como un modelo animal útil para la tos porque, a diferencia de otros roedores tales como ratones y ratas, las cobayas realmente tosen. Adicionalmente, la tos de las cobayas parece imitar la tos humana en términos de postura, comportamiento y apariencia del animal tosiendo.

5 Para inducir tos, las cobayas conscientes están expuestas a un agente inductor tales como ácido cítrico o capsaicina. La respuesta del animal se mide contando el número de toses. La eficacia de un agente supresor de la tos, por ejemplo un compuesto que inhibe TRPA1, puede medirse administrando el agente y evaluando la capacidad del agente para disminuir la cantidad de tos provocada por la exposición al ácido cítrico, capsaicina u otro agente inductor de la tos similar. De este modo, los inhibidores de TRPA1 para su uso en el tratamiento de la tos pueden evaluarse e identificarse fácilmente.

Los modelos adicionales de tos también pueden incluir el modelo de cobaya inconsciente (Rouget y col. (2004) Br J Pharmacol 141: 1077-1083). Cualquiera de los modelos anteriores puede adaptarse para su uso con otros animales capaces de toser. Algunos animales ejemplares adicionales capaces de toser incluyen gatos y perros.

10 Los compuestos de la invención pueden probarse en múltiples modelos de asma. Un ejemplo es el modelo de ovoalbúmina murina de asma (Cáceres AI y col., Proc Natl Acad Sci U S A. 2 de junio de 2009;106(22): 9099-104; Epub 19 de mayo de 2009). En este modelo, la ovoalbúmina se inyecta en la cavidad intraperitoneal varias veces durante 2 semanas. En algún momento de la tercera semana, los animales son desafiados con ovoalbúmina intranasal y una hiperreactividad de las vías respiratorias, puede medirse la inflamación y la producción de citocinas inflamatorias. Los compuestos se dosifican durante la fase de desafío del modelo. Los ratones inactivados con TRPA1 pueden sustituirse en los modelos anteriores según lo informado por Cáceres y col.

Un ejemplo de un modelo animal grande de asma, el modelo de oveja alérgica consciente como se describe en Abraham, W.M. y col. puede usarse para evaluar los efectos de los compuestos sobre la respuesta de asma en fase tardía inducida por antígeno (Abraham W.M., Am J Respir Crit Care Med. Ago 2000;162(2 Pt 1):603-11).
 20 Brevemente, la capacidad de respuesta de la vía aérea basal se mide mediante pletismógrafo en ovejas conscientes antes de una administración nebulizada de extracto de *Ascaris suum* para inducir asma. Después de capturar las lecturas del valor de referencia, los animales se exponen con una dosis nebulizada de *Ascaris suum*. La sensibilidad al antígeno se determina por la disminución de la resistencia al flujo pulmonar desde el valor de referencia. Una vez que los animales demuestran sensibilidad al antígeno, pueden administrarse compuestos de prueba y pueden
 25 capturarse lecturas adicionales de resistencia al flujo pulmonar para evaluar los cambios en la respuesta de las vías respiratorias. A veces también se usan modelos en el caballo y el perro Beagle.

Los modelos adicionales pueden incluir el modelo de rata Brown Norway y el modelo de asma en ratones C57BL/6J como se describe en Raemdonck y col. (Raemdonck K y col., Thorax. ene 2012;67(1):19-25; Epub 13 de agosto de 2011). Brevemente, las ratas Brown Norway y los ratones C57BL/6J pueden sensibilizarse y desafiarse con
 30 ovoalbúmina administrada por aerosol. Una vez que la sensibilidad se confirma por una disminución en la función pulmonar medida por las lecturas de pletismógrafo de cuerpo entero, pueden administrarse compuestos de la invención. También pueden estar presentes signos visuales y audibles de dificultad respiratoria, incluyendo sibilancias.

Dermatitis

35 Actualmente existen múltiples modelos de enfermedad dermatológica en ratones. Por ejemplo, Liu y col. describen múltiples modelos de dermatitis de contacto inducida por oxazolona y urushiol (Liu B y col., FASEB J. Sep 2013;27(9):3549-63; Epub 30 de mayo de 2013). Brevemente, los ratones de inactivación de Trpa1 reciben administraciones tópicas de oxazolona o urushiol para inducir dermatitis y respuestas de picor. El grosor de la epidermis también puede medirse tomando golpes en los oídos y medidas de áreas desafiadas en comparación con
 40 las orejas no tratadas. Los compuestos de tratamiento *in vivo* pueden determinarse administrando compuestos a los animales antes o después de los tratamientos con oxazolona o urushiol. Los comportamientos de rascado se graban con cámaras de video ubicadas sobre las cámaras de observación. Los observadores cegados a los grupos de tratamiento registran el tiempo que los animales pasan rascándose en el transcurso de treinta minutos.

Un modelo alternativo de ratón de piel seca que evoca picor implica la administración de acetona, éter y agua al
 45 ratón según lo informado por Wilson y col. (Wilson SR y col., J Neurosci. 29 de mayo de 2013;33(22):9283-94). En este modelo, se afeita el área a tratar y los ratones reciben administración tópica de acetona y éter dos veces al día en el área a observar, por ejemplo, mejilla o espalda caudal. La efectividad *in vivo* de los compuestos de tratamiento puede determinarse administrando compuestos a los animales antes o después de la administración de acetona y éter. El comportamiento de rascado se graba por la cámara durante un período de 20 minutos y cuantificado por
 50 observadores ciegos a los grupos de tratamiento.

Además, el prurito puede inducirse por inyección directa de un agente que provoca picor. Algunos ejemplos de estos agentes pueden encontrarse en Akayimo y Carstens, 2013. Algunos ejemplos son: cloroquina (Wilson y col., 2011), ácidos biliares, TSLP (Wilson y col., 2013) e IL-31 (Cevikbas y col., 2014). Por lo general, los episodios de rascado en un período definido son registrados por un grupo de tratamiento ciego observado.

55 Existen numerosos modelos de incontinencia en roedores. Estos incluyen modelos de incontinencia inducida por daño nervioso, pinzamiento uretral e inflamación. Los modelos de pinzamiento uretral incluyen el modelo de obstrucción del flujo de salida de la vejiga de rata. (Pandita, RK y Andersson KE. Effects of intravesical administration of the K⁺ channel opener, Z.D6169, in conscious rats with and without bladder outflow obstruction. J

Urol 162: 943-948, 1999). Los modelos inflamatorios incluyen la inyección de aceite de mostaza en la vejiga.

Para probar la eficacia de un compuesto inhibidor de TRPA1 en el tratamiento de la incontinencia, pueden administrarse concentraciones variables de compuesto (por ejemplo, concentración baja, media y alta) a ratas después de una obstrucción quirúrgica parcial de la salida de la vejiga (BOO). La efectividad de las dosis variables del compuesto inhibidor de TRPA1 puede compararse con los controles administrados solo con excipientes (control simulado). La efectividad puede compararse aún más con las ratas a las que se les administró un control positivo, tales como la atropina. Se espera que la atropina disminuya la sobreactividad de la vejiga después de la obstrucción parcial de la salida de la vejiga en el modelo BOO. Nótese que al probar compuestos en el modelo BOO, los compuestos pueden administrarse directamente a la vejiga o la uretra (por ejemplo, por catéter) o los compuestos pueden administrarse sistémicamente (por ejemplo, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, etc.).

Recientemente se han descrito varios modelos de rata de dolor pancreático (Lu, 2003, *Anesthesiology* 98(3): 734-740; Winston y col., 2003, *Journal of Pain* 4(6): 329-337). Lu y col. indujeron la pancreatitis por administración sistémica de dicloruro de dibutilina en ratas. Las ratas mostraron un aumento en los eventos de abstinencia después de la estimulación del filamento de von Frey en el abdomen y una disminución de la latencia de abstinencia después de la estimulación térmica durante un período de 7 días. El estado de dolor inducido en estos animales también se caracterizó por los niveles aumentados de sustancia P en las médulas espinales (Lu, y col., 2003). Para probar la efectividad de un inhibidor de TRPA1 en este modelo, puede administrarse un inhibidor de TRPA1 después o simultáneamente con la administración de dicloruro de dibutilina. A los animales control se les puede administrar un vehículo o un analgésico conocido. Pueden medirse indicios de dolor. La efectividad de un inhibidor de TRPA1 puede evaluarse comparando los indicios de dolor observados en animales que reciben un inhibidor de TRPA1 con los de animales que no recibieron un inhibidor de TRPA1. Adicionalmente, la efectividad de un inhibidor de TRPA1 puede compararse con la de medicamentos para el dolor conocidos.

La efectividad de las pruebas de filamentos de von Frey como medio para medir el comportamiento nociceptivo también se demostró al inducir pancreatitis mediante la administración sistémica de L-arginina (Winston y col., 2003). La efectividad de un inhibidor de TRPA1 puede evaluarse de manera similar después de una pancreatitis inducida por la administración sistémica de L-arginina.

Lu y col. también describieron los ensayos de comportamiento directo para el dolor pancreático usando la estimulación nociva aguda del páncreas a través de una cánula ductal permanente en ratas despiertas y en movimiento libre. Estos ensayos incluyeron el cruce de la jaula, la cría y la extensión de la extremidad posterior en respuesta a la infusión intrapancreática de bradiquinina. La administración intratecal de D-APV (antagonista del receptor de NMDA) o de morfina sola redujo parcialmente los comportamientos de dolor visceral en este modelo. Las combinaciones de ambos redujeron los comportamientos de dolor al valor de referencia. La efectividad de un inhibidor de TRPA1 puede probarse de manera similar en este sistema.

Cualquiera de los modelos animales anteriores puede usarse para evaluar la efectividad de un inhibidor de TRPA1 en el tratamiento del dolor asociado a la pancreatitis. La efectividad puede compararse con un control sin tratamiento o con placebo. Adicional o alternativamente, la efectividad puede evaluarse en comparación con uno o más medicamentos analgésicos conocidos.

Ejemplos

Caracterización *in Vitro* de compuestos ejemplares de la invención

Ejemplo 1 Procedimiento para medir la inhibición del canal de iones TRPA1

Los compuestos de Fórmula (I) inhiben el canal TRPA1, como se muestra midiendo la inhibición *in vitro* de TRPA1 humano, proporcionado en las tablas de datos que se muestran en **Tabla 2**, usando el procedimiento descrito en del Camino y col., *The Journal of Neuroscience*, 30(45):15165-15174 (10 de noviembre de 2010), resumido a continuación. Los datos para la inhibición de TRPA1 se obtuvieron mediante este procedimiento para los compuestos indicados de Fórmula (I), con los datos relevantes incluidos en la **Tabla 2** a continuación. Todas las corrientes se registraron en configuración de célula completa usando amplificadores EPC-9 y EPC-10 y el software Patchmaster (HEKA) o similar. Las pipetas de parche tenían una resistencia de 1,5-3 M Ω y se compensó hasta el 75 % de la resistencia en serie. La solución de pipeta convencional consistía en 140 mM CsAsp, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, 2,27 mM, 20 MgCl₂, CaCl₂ 1,91 mM, y Na₂GTP hasta 0,3 mM, con pH ajustado a 7,2 con CsOH. Además, puede usarse una solución que contiene CsCl 145 mM, HEPES 10 mM EGTA 10 mM y Na₂GTP hasta 0,3 mM y MgCl 1 mM₂ (pH 7,2 ajustado con CsOH). La solución de baño convencional contenía NaCl 150 mM, HEPES 10 mM, Glucosa 10 mM, KCl 4,5 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 3 mM, con pH ajustado a 7,4 con NaOH. En algunas ocasiones, se añadió CaCl₂ 2 mM en lugar de EGTA y la concentración de MgCl₂ se redujo a 1 mM.

Los datos se recolectaron mediante grabaciones continuas a -60 mV o aplicando rampas de voltaje desde un potencial de retención de -40 mV cada 4 s. Se recogieron grabaciones continuas a 400 Hz y se filtraron digitalmente fuera de línea a 10 Hz para su presentación. Se aplicaron rampas de voltaje de -100 mV o -80 mV a +100 mV o +80 mV en el transcurso de 400 ms, y los datos se recolectaron a 10 kHz y se filtraron a 2,9 kHz. Las corrientes internas y externas se analizaron desde las rampas a -80 y 80 mV, respectivamente. No se usó la corrección del

potencial de unión líquida.

Las soluciones se cambiaron usando un sistema de perfusión focal continua suministrado por gravedad. Para lograr cambios rápidos de temperatura, se emplearon simultáneamente dos sistemas de control de temperatura y perfusión. Para temperaturas mayores o iguales a 22 °C, se usaron un controlador de temperatura bipolar Warner Instruments (TC-344B) y un calentador en línea (SHM-8). Para temperaturas inferiores a 22 °C se usaron un controlador de temperatura Warner Instruments (CL-100) y un módulo de enfriamiento térmico (TCM-1). Las temperaturas se confirmaron usando un termistor (Warner Instruments, TA-29), y las temperaturas en la célula registrada se estimaron dentro de +/- 2 °C de las informadas.

5

La **Tabla 2** muestra datos obtenidos del ensayo *in vitro* descrito anteriormente. Los efectos antagonistas de los compuestos de Fórmula (I) contra TRPA1 humano ("hTRPA1") en una configuración de parche celular completo se evaluaron usando el ensayo *in vitro* descrito anteriormente. La activación actual probada fue AITC 10 µM y las concentraciones probadas variaron de 320 pM a 3,2 µM.

10

Tabla 2. Efectos antagonistas de los compuestos de Fórmula (I) contra TRPA1 humano

N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)
1	28	29	1	57	2
2	21	30	3	58	2
3	49	31	16	59	45
4	25	32	3	60	7
5	39	33	1	61	8
6	39	34	1	02	5
7	5	35	6	03	2
8	44	36	2	04	2
9	59	37	3	05	8
10	24	38	3	66	2
11	5	39	3	67	7
12	7	40	8	68	5
13	8	41	12	69	7
14	1	42	4	70	5
15	4	43	8	71	44
16	2	44	14	72	95
17	8	45	4	73	93
18	1	40	22	74	6
19	1	47	4	75	3
20	2	48	7	76	10
21	19	40	7	77	2
22	203	50	4	78	86
23	5	51	>3200	79	3
24	10	52	23	80	1
25	4	53	14	81	10
26	1	54	7	82	5
27	2	55	5	83	2
28	1	56	3	84	4

N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)
85	3	117	18	150	4
86	267	118	17	151	16
87	258	119	28	152	7
88	894	120	26	153	2
80	11	121	1	154	>3200
90	3	122	1	155	5
91	2	123	2	156	3
92	33	124	1	157	1
93	>3200	125	1	158	6
94	3	126	1	159	6
95	9	127	25	160	20
96	2	128	4	161	219
97	5	129	2	162	22

15

(continuación)

N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)	N.º de Compuesto	hTRPA1 CI50 (nM)
98	3	130	8	163	2
99	1	131	6	164	21
100	8	132	9	165	7
101	12	133	9	166	6
102	30	134	3	167	4
103	370	135	4	168	12
104	15	136	3	169	10
105	6	137	13	170	27
106	639	139	11	171	23
107	1	140	32	172	2
108	1	141	80	173	6
109	8	142	7	174	24
110	1	143	20	175	54
111	3	144	6	176	10
112	1	145	2	177	42
113	2	146	3	178	14
114	2	147	6	181	19
115	1			182	42
116	>3200	149	2	183	3
184	310	222	5	255	13
185	45	223	25	256	5
186	74	224	19	257	11
187	74	225	49	258	7
188	33	226	8	259	17
189	2	227	22	260	17
190	17	228	17	261	5
191	51	229	9	262	1
192	33	230	14	263	4
193	45	231	16	264	31
194	62	232	56	265	3
195	3	233	10	266	7
196	122	234	4	267	2
197	294	235	2	268	1
198	11	236	711	269	4
199	404	237	236	270	3
200	34	238	4	271	5
201	309	239	3	272	7
202	26	240	7		
203	1610	241	1		
204	3250	242	290		
211	>1000	243	6		
212	62	245	8		
213	141	246	1		
214	92	247	2		
215	25	248	4		
216	16	249	6		
217	3	250	6		
218	4	251	219		
219	23	252	1		
220	72	253	20		
221	5	254	14		

Efectividad *in vivo* de los compuestos ejemplares de la invención**Ejemplo 2 Modelo de formalina**

- 5 Se probaron compuestos ejemplares de la invención en la prueba de dolor inducida por formalina informada por Dubuisson y col., Pain dic de 1977; 4(2): 161-74. Brevemente, se inyectó formalina diluida (50 µl de formalina al 3 %) en la superficie plantar de la pata trasera de una rata. El animal fue devuelto rápidamente a una arena de observación (jaula de ratas de plexiglás convencional), en ese momento, un observador entrenado registró el

momento en que el animal exhibió comportamientos de dolor (retroceso, se lame, mordida de la pata/pierna inyectada) en dos fases distintas. El individuo responsable de contar los comportamientos de dolor en un estudio particular fue cegado a los grupos de tratamiento.

5 La fase inicial (Fase I: 0-5 min) se cree que tiene un componente significativo que depende de la activación directa de fibras aferentes por formalina y TRPA1 funcional (McNamara y col., 2007).

Los investigadores estudiaron la administración oral de los compuestos de la invención a las dosis presentadas en la **Tabla 3** sobre comportamientos de dolor en el modelo de formalina en la rata. Los compuestos se formularon como soluciones en agua con diversos disolventes y excipientes incluyendo dimetilsulfóxido (DMSO), polietilenglicol (15)-hidroxiestearato (Solutol®, Sigma-Aldrich), glicérido de capriloil macrogol-8 (Labrasol®, Sigma-Aldrich), polisorbato-80 (Tween®-80, Sigma-Aldrich) y aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL, BASF Corp.); o suspensiones en metilcelulosa como se indica en la **Tabla 3**. Los animales se dosificaron por vía oral con el vehículo o los compuestos de la invención una hora antes de la formalina intraplantar. La **Tabla 3** muestra la duración de los comportamientos de dolor observados en los primeros dos minutos o la duración de los comportamientos de dolor durante todo el periodo de estudio; cinco minutos. Una disminución sobre el Vehículo indica un resultado positivo. 10 Los P valores, cuando se indican, indican significancia en comparación con el Vehículo. Los resultados sin p valores no alcanzaron significación estadística. 15

La administración oral de los compuestos de la invención redujo las respuestas nociceptivas en la Fase 1 del modelo de formalina como se ve a partir de los datos presentados en la **Tabla 3**.

Tabla 3

	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Estudio A					
Compuesto 7 formulado como solución en DMSO al 4 %, Solutol al 10 %, agua al 86 %					
Vehículo PO: DMSO al 4 %, Solutol al 10 %, agua al 86 %	81,88		194,50		8
Compuesto 7 @ 1 mpk PO	82,38		200,38		8
Compuesto 7 @ 3 mpk PO	78,25		173,75		8
Compuesto 7 @ 10 mpk PO	67,00		170,50		8
Estudio B					
Compuesto 15 formulado como solución en DMSO al 8 %; Labrasol al 92 %					
Vehículo PO: DMSO al 8 %; Labrasol al 92 %	97,75		222,50		8
Estudio B					
Compuesto 15 formulado como solución en DMSO al 8 %; Labrasol al 92 %					
Compuesto 15 @ 30 mpk PO	76,00		190,20		5
Estudio C					
Compuesto 18 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	91,6		207,0		8
Compuesto 18@ 1 mg/kg, PO	78,0		183,3		8
Compuesto 18@ 3 mg/kg, PO	58,0		157,1		8
Compuesto 18@ 10 mg/kg, PO	35,3	< 0,01	181,6		8
Estudio D					
Compuesto 25 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	97,4		228,4		8
Compuesto 25@ 1 mg/kg, PO	87,8		190,1		8
Compuesto 25@ 3 mg/kg, PO	22,8	< 0,01	98,3	< 0,01	8
Compuesto 25@ 10 mg/kg, PO	29,1	< 0,01	146,0		8
Estudio E					
Compuestos formulados como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	103,4		226,0		8
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Compuesto 144@ 10 mg/kg, PO	64,6		181,3		8

(continuación)					
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Compuesto 34@ 10 mg/kg, PO	34,9	< 0,01	154,6		8
Compuesto 155@ 10 mg/kg, PO	59,4	< 0,05	182,5		8
Compuesto 149@ 30 mg/kg, PO	41,9	< 0,01	153,0		8
Estudio F					
Compuesto 74 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	103,6		186,9		8
Compuesto 74@ 1 mg/kg, PO	94,8		169,0		8
Compuesto 74@ 3 mg/kg, PO	78,3		172,9		8
Compuesto 74@ 10 mg/kg, PO	62,3	< 0,01	152,6		8
Estudio G					
Compuesto 97 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	102,9		213,7		7
Compuesto 97@ 1 mg/kg, PO	69,3	< 0,05	162,4		8
Estudio G					
Compuesto 97 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Compuesto 97@ 3 mg/kg, PO	78,5		175,3		8
Compuesto 97@ 10 mg/kg, PO	56,8	< 0,01	185,4		8
Estudio H					
Compuesto 105 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	98,5		183,9		8
Compuesto 105@ 1 mg/kg, PO	97,9		162,6		8
Compuesto 105@ 3 mg/kg, PO	86,0		154,0		8
Compuesto 105@ 10 mg/kg, PO	70,1	< 0,05	137,3	< 0,01	8
Estudio I					
Compuesto 160 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	91,0		192,1		8
Compuesto 160@ 1 mg/kg, PO	68,6		167,3		8
Compuesto 160@ 3 mg/kg, PO	78,1		232,0		8
Compuesto 160@ 10 mg/kg, PO	42,5	< 0,01	150,4		8
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Estudio J					
Compuesto 135 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	91,4		184,9		8
Compuesto 135@ 1 mg/kg, PO	91,1		153,3		7
Compuesto 135@ 3 mg/kg, PO	80,3		120,3	< 0,01	7
Compuesto 135@ 10 mg/kg, PO	74,3		139,0	< 0,05	7
Estudio K					
Compuesto 61 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	86,9		177,9		8
Compuesto 61@ 1 mg/kg, PO	89,4		149,3		7
Compuesto 61@ 3 mg/kg, PO	90,3		152,3		8
Compuesto 61@ 10 mg/kg, PO	52,8	< 0,01	120,0	< 0,01	8

ES 2 788 395 T3

(continuación)					
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Estudio L: 406					
Compuesto 79 formulado como suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Vehículo, PO: metilcelulosa al 0,5 %	95,1		184,1		8
Compuesto 79: '180 1 mg/kg, PO	86,1		169,8		8
Compuesto 79: '180 3 mg/kg, PO	86,5		151,1		8
Estudio L: 406					
Compuesto 79 formulado como suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Compuesto 79: '180 10 mg/kg, PO	77,3		142,5	< 0,05	8
Estudio M					
Compuesto 104 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	104,3		176,9		8
Compuesto 104@ 1 mg/kg, PO	98,5		167,9		8
Compuesto 104@ 3 mg/kg, PO	70,9	< 0,01	140,0		7
Compuesto 104@ 10 mg/kg, PO	56,6	< 0,01	128,9	< 0,01	8
Estudio N					
Compuesto 172 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	92,0		187,9		8
Compuesto 172@ 1 mg/kg, PO	88,6		151,0		8
Compuesto 172@ 3 mg/kg, PO	91,1		149,0		8
Compuesto 172@ 10 mg/kg, PO	83,1		151,6		8
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Estudio O					
Compuesto 61 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	92,3		160,3		8
Compuesto 253@ 1 mg/kg, PO	79,3		126,4	< 0,05	8
Compuesto 253@ 3 mg/kg, PO	78,8		119,6	< 0,01	8
Compuesto 253@ 10 mg/kg, PO	76,4		116,0	< 0,01	8
Estudio P					
Compuestos formulados como solución en DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %					
Vehículo, PO: DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %	76,0		194,0		8
Compuesto 153@ 30 mg/kg, PO	31,9	< 0,05	173,1		7
Compuesto 14@ 30 mg/kg, PO	34,3	< 0,05	123,4		7
Estudio Q					
Compuesto 153 formulado como solución en DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %					
Vehículo, PO: DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %	100,3		231,1		8
Compuesto 153@ 1 mg/kg, PO	84,5		172,5		8
Compuesto 153@ 3 mg/kg, PO	86,4		198,8		8
Compuesto 153@ 10 mg/kg, PO	87,9		214,6		8
Estudio R					
Compuestos formulados como solución en DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %					
Vehículo, PO: DMSO al 8 % y Labrasol al 92 %	98,6		227,9		9
Compuesto 153@ 30 mg/kg, PO	52,8	< 0,01	173,4		8
Compuesto 14@ 30 mg/kg, PO	39,6	< 0,01	160,6	< 0,05	8
Estudio S					
Compuesto 153 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; agua al 66 %					

(continuación)

	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; agua al 66 %	83,5		199,9		8
Compuesto 153@ 1 mg/kg, PO	71,4		164,6		8
Compuesto 153@ 3 mg/kg, PO	81,5		216,9		8
Compuesto 153@ 10 mg/kg, PO	50,1		160,3		8
Estudio T					
Compuesto 21 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; agua al 71 %	97,8		196,9		8
Compuesto 21@ 1 mg/kg, PO	99,6		206,9		8
Compuesto 21@ 3 mg/kg, PO	97,5		186,9		8
Compuesto 21@ 10 mg/kg, PO	71,8	< 0,05	116,5	< 0,01	8
	Duración (0-2 minutos) Promedio (segundos)	p valor	Duración (0-5 minutos) Promedio (segundos)	p valor	n
Estudio U					
Compuesto 21 formulado como suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Vehículo, PO: metilcelulosa al 0,5 %	88,3		200,8		8
Compuesto 21@ 1 mg/kg, PO	80,5		202,5		8
Compuesto 21@ 3 mg/kg, PO	86,5		190,1		8
Compuesto 21@ 10 mg/kg, PO	78,0		202,8		8
Estudio V					
Compuesto 21 formulado como suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Vehículo, PO: metilcelulosa al 0,5 %	100,1		192,3		8
Compuesto 21@ 10 mg/kg, PO	92,3		163,1		8
Compuesto 21@ 30 mg/kg, PO	100,5		165,4		8

Ejemplo 3 Efecto sobre la hipersensibilidad al frío

Las realizaciones de la invención pueden ser efectivas en el tratamiento del dolor inflamatorio. Los compuestos de la invención se probaron por el procedimiento de prueba de dolor inducido por CFA. Los compuestos se formularon como soluciones en agua con diversos disolventes y excipientes incluyendo dimetilsulfóxido (DMSO), polietilenglicol (15)-hidroxiestearato (Solutol®, Sigma-Aldrich), glicérido de capriloil macrogol-8 (Labrasol®, Sigma-Aldrich), polisorbato-80 (Tween®-80, Sigma-Aldrich) y aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL, BASF Corp.); o suspensiones en metilcelulosa como se indica en la Tabla 3 para administración oral.

Brevemente, la pata trasera se sensibilizó a temperatura fría (alodínica) administrando 0,1 ml de adyuvante completo de Freund (CFA) a la pata trasera derecha. Tres días después, se registró el tiempo que le tomó al animal levantar su pata inyectada en comparación con su pata trasera izquierda normal no inyectada. Los animales se colocaron en la superficie de la placa fría (1 °C) y el operador dejó de realizar pruebas en el instante en que el animal mostró molestia al estremecerse o levantar la pata de la placa (latencia de retirada de la pata o PWL). Para evitar daños en el tejido, el tiempo de corte máximo fue de 5 minutos. Los animales que fueron alodínicos (PWL promedio a los primeros tres comportamientos de dolor <150 segundos para la pata trasera inyectada con CFA: ~ ≥50 % de diferencia entre la pata normal y la inyectada con CFA) se incluyeron en el estudio y posteriormente se aleatorizaron a lo largo de los grupos de tratamiento. Al día siguiente, los animales fueron dosificados por vía oral en condiciones ciegas. Después del tiempo de pretratamiento de 1-2 horas, las lecturas de PWL posteriores a la dosis se tomaron nuevamente. La efectividad del tratamiento farmacológico se evaluó comparando la PWL en los animales de tratamiento farmacológico con aquellos animales que reciben el vehículo. Los P valores, cuando se indican, indican significancia en comparación con el Vehículo. Los resultados sin p valores no alcanzaron significación estadística.

Los compuestos de la invención se probaron a las dosis presentadas en la **Tabla 4** a continuación.

Tabla 4

	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Estudio AA					

ES 2 788 395 T3

(continuación)

	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Compuesto 18 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	96,5	128,3	31,7		10
Compuesto 18@ 1 mg/kg, PO	97,1	246,8	149,7	< 0,01	11
Compuesto 18@ 3 mg/kg, PO	97,0	233,5	136,4	< 0,01	11
Compuesto 18@ 10 mg/kg, PO	97,0	256,1	159,1	< 0,01	11
Estudio BB					
Compuesto 25 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	103,0	99,5	-3,5		10
Compuesto 25@ 0,3 mg/kg, PO	105,0	170,2	65,2	< 0,05	10
Compuesto 25@ 1 mg/kg, PO	105,1	224,8	119,7	< 0,01	10
Compuesto 25@ 3 mg/kg, PO	105,1	259,9	154,9	< 0,01	10
Estudio CC					
Compuesto 34 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	103,9	105,3	1,4		10
Compuesto 34@ 0,3 mg/kg, PO	104,9	185,6	80,7		9
Compuesto 34@ 1 mg/kg, PO	98,0	205,4	107,4	< 0,05	10
Compuesto 34@ 3 mg/kg, PO	103,6	272,6	169,0	< 0,01	10
	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Estudio DD					
Compuesto 74 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	90,1	89,2	-0,9		10
Compuesto 74@ 0,3 mg/kg, PO	91,1	160,9	69,9	< 0,05	10
	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Estudio DD					
Compuesto 74 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Compuesto 74@ 1 mg/kg, PO	90,4	271,3	181,0	< 0,01	10
Compuesto 74@ 3 mg/kg, PO	90,9	273,2	182,3	< 0,01	10
Estudio EE					
Compuesto 97 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	111,9	108,7	-3,2		9
Compuesto 97@ 0,3 mg/kg, PO	117,3	194,7	77,3	< 0,05	10
Compuesto 97@ 1 mg/kg, PO	112,9	262,7	149,8	< 0,01	10
Compuesto 97@ 3 mg/kg, PO	103,5	260,8	157,3	< 0,01	8
Estudio FF					
Compuesto 105 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	102,3	126,1	23,8		10

(continuación)

	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Compuesto 105@ 0,3 mg/kg, PO	102,4	137,3	34,9		10
Compuesto 105@ 1 mg/kg, PO	102,3	215,2	112,8	< 0,01	10
Compuesto 105@ 3 mg/kg, PO	102,7	226,3	123,6	< 0,01	10
Estudio GG					
Compuesto 160 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	107,6	105,5	-2,1		10
Compuesto 160@ 0,3 mg/kg, PO	108,2	173,0	64,7	< 0,05	10
Compuesto 160@ 1 mg/kg, PO	108,1	269,6	161,5	< 0,01	10
Compuesto 160@ 3 mg/kg, PO	107,5	253,6	146,2	< 0,01	10
Estudio HH:					
Compuesto 61 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	96,0	99,2	3,3		10
	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Compuesto 61 @ 0,3 mg/kg, PO	96,2	157,1	60,9		10
Compuesto 61@ 1 mg/kg, PO	96,0	235,4	139,4	< 0,01	10
Compuesto 61@ 3 mg/kg, PO	95,8	278,5	182,7	< 0,01	10
Estudio II					
Compuesto 79 formulado como una suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Vehículo, PO: metilcelulosa al 0,5 %	101,8	122,0	20,2		10
Estudio II					
Compuesto 79 formulado como una suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Compuesto 79 @ 1mg/kg, PO	102,2	140,2	38,0		10
Compuesto 79@ 3 mg/kg, PO	102,2	201,8	99,6	< 0,05	10
Compuesto 79@ 10 mg/kg, PO	102,3	231,5	129,3	< 0,01	10
Estudio JJ					
Compuesto 104 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	104,1	108,6	4,5		10
Compuesto 104@ 0,3 mg/kg, PO	105,1	190,0	84,9	< 0,01	10
Compuesto 104 @ 1mg/kg, PO	104,2	295,1	190,9	< 0,01	10
Compuesto 104@ 3 mg/kg, PO	104,9	281,7	176,8	< 0,01	10
Estudio KK					
Compuesto 14 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; y agua al 66 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; y agua al 66 %	90,8	109,7	19,2		10
Compuesto 14 @ 1mg/kg, PO	90,3	194,8	104,2	< 0,01	10
Compuesto 14@ 3 mg/kg, PO	92,3	180,0	87,6	< 0,01	10
Compuesto 14@ 10 mg/kg, PO	90,9	237,4	146,3	< 0,01	10
Estudio LL					
Compuesto 153 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; y agua al 66 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 25 %; y agua al 66 %	92,6	101,7	9,1		9
Compuesto 153@ 1 mg/kg, PO	92,5	178,1	85,6	< 0,01	10
Compuesto 153@ 3 mg/kg, PO	92,8	223,6	130,8	< 0,01	10
Compuesto 153@ 10 mg/kg, PO	92,7	247,1	154,3	< 0,01	10

(continuación)

	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
	PWL promedio posterior a CFA	PWL promedio de postratamiento	Cambio o cambios PWL	P Valor	n
Estudio MM					
Compuesto 21 formulado como solución en DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %					
Vehículo, PO: DMSO al 4 %; Tween-80 al 5 %; Cremophor EL al 20 %; y agua al 71 %	110,4	96,5	-13,9		10
Compuesto 21@ 0,3 mg/kg, PO	109,6	159,2	49,6		10
Compuesto 21 @ 1mg/kg, PO	114,3	208,5	94,2	< 0,01	10
Compuesto 21@ 3 mg/kg, PO	110,1	258,9	148,8	< 0,01	10
Estudio NN					
Compuesto 21 formulado como una suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Vehículo, PO: metilcelulosa al 0,5 %	95,3	93,5	-1,7		11
Compuesto 21@ 0,3 mg/kg, PO	94,5	106,4	11,9		11
Estudio NN					
Compuesto 21 formulado como una suspensión en metilcelulosa al 0,5 %					
Compuesto 21 @ 1mg/kg, PO	95,4	155,2	59,8	< 0,01	10
Compuesto 21@ 3 mg/kg, PO	94,3	236,7	142,4	< 0,01	10

En resumen, estos estudios sugieren que los compuestos de la invención tienen el potencial de ser efectivos en el tratamiento del dolor inflamatorio después de la administración oral.

Ejemplo 4 Procedimientos experimentales generales

Procedimientos generales

- 5 Todas las reacciones se ejecutaron en una atmósfera inerte, generalmente nitrógeno. Todas las reacciones no acuosas se ejecutaron usando disolventes. Todas las reacciones se agitaron tanto con una barra de agitación magnética como con agitación mecánica en su parte superior. Se asume que todas las soluciones de extracción saturadas son acuosas (por ejemplo, NH₄Cl saturado). Las soluciones orgánicas de secado con un agente de secado implican que el agente de secado se retiró de la solución orgánica por filtración. Cromatografía se refiere a una columna cromatografía sobre gel de sílice. La cromatografía preparativa de capa fina (TLC) se ejecutó en placas. La concentración de las mezclas de reacción implica concentración a presión reducida y el uso de instrumento de evaporación rotatoria. El secado de productos finales implica secado en condiciones de alto vacío. El tratamiento de ultrasonidos implica el uso de un baño ultrasónico. Todos los datos de RMN ¹H se obtuvieron a 400 MHz. Los espectros de masas se obtuvieron en modo iónico positivo y se indican como especies protonadas MH⁺. Las CLEM se realizaron en un instrumento SHIMADZU LCMS-2010EV (Chromolith SdeedROP, columna de FI 18e. 50 x 4,6 mm. Fase móvil: Disolvente A: CH₃CN/H₂O/HCOOH = 10/90/0,05. Disolvente B:

20 CH₃CN/H₂O/HCOOH = 90/10/0,05. 0,8 min a 10 % de B. gradiente de 2,7 min (10-95 % de B), después 0,8 min a 95 % de B. Caudal: 3 ml/min. Temperatura: 40 °C). La HPLC preparativa se realizó en un instrumento SHIMADZU LC-8A. (Columna: YMC Pack ODS-A (150 x 30 mm, 10 μm) o LC-6AD (columna: Shim=Pack PREP-ODS-H (250 x 20 mm, 10 μm)) con detección UV que se controló mediante el software Chemstation de solución de CL, con H₂O (0,1 % de HCOOH) y MeOH (CH₃CN) como fase móvil al caudal indicado. La HPLC quiral se realizó usando una columna CHIRALPAK IB (150 x 4,6 mm, 5 μm) con la fase móvil compuesta de hexanos/EtOH (65/35, 0,8 ml/min, tiempo de ejecución de 25 minutos) a 30 °C, usando un volumen de inyección de muestras de 15 μl (1 mg/ml en MeOH) y un detector de UV ajustado a 220/254 nm.

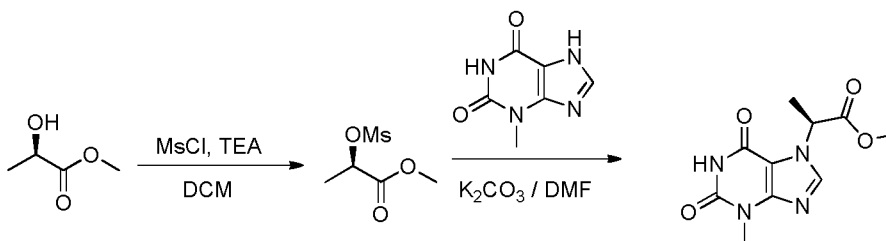
25 Abreviaturas

DCM	diclorometano
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EA	acetato de etilo
Éter	éter dietílico
h	horas
HOAc	ácido acético
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol

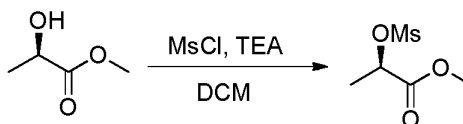
LAH	hidruro de litio y aluminio
MeOH	metanol
min	minutos
n-BuLi	"butillitio
Pd/C	paladio sobre carbono activado, generalmente un 10 % de carga de paladio
PE	éter de petróleo
TA	temperatura ambiente
Ac. s.	Acuoso saturado
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
DCM	diclorometano
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EA	acetato de etilo
Éter	éter dietílico
h	horas
HOAc	ácido acético
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
MeOH	metanol
min	minutos
n-BuLi	"butillitio
Pd/C	paladio sobre carbono activado, generalmente un 10 % de carga de paladio
PE	éter de petróleo
TA	temperatura ambiente
Ac. s.	Acuoso saturado
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina
THF	tetrahidrofurano

Preparaciones

Preparación 1 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo



Etapas 1 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo

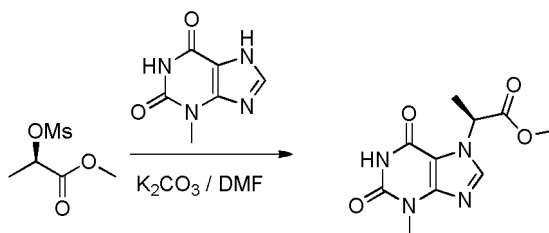


5

Una solución de 2-hidroxipropanoato de (R)-metilo (30 g, 0,28 mol) y TEA (80 ml, 0,56 mol) en DCM (300 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (33,6 ml, 0,42 mol) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a 10-20 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto, 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo, (50 g, 95,2 %) en forma de un aceite de color rojo ladrillo, que se usó sin purificación.

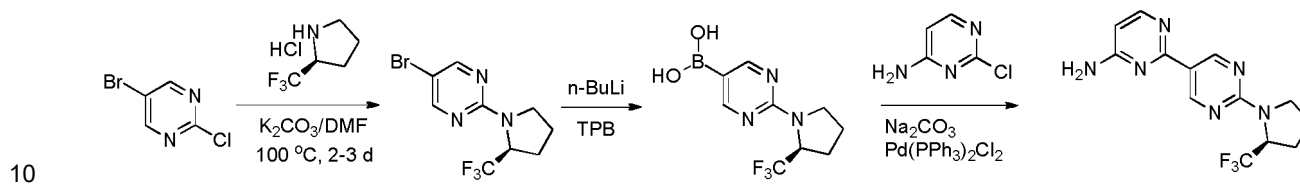
10

Etapas 2 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

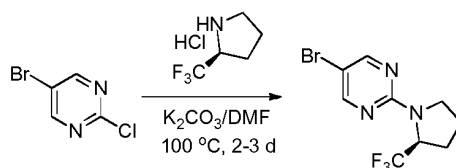


5 A una mezcla de 3-metil-xantina (5,858 g, 35,3 mmol) y 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo (6,417 g, 35,3 mmol) en DMF (100 ml) se añadió carbonato potásico (7,298 g, 53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). La CLEM mostró producto en la fase acuosa, por lo que la fase acuosa se acidificó a pH 0 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con 0-3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (4,5843 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco. MH⁺ 253.

Preparación 2 (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirimidin-4-amina

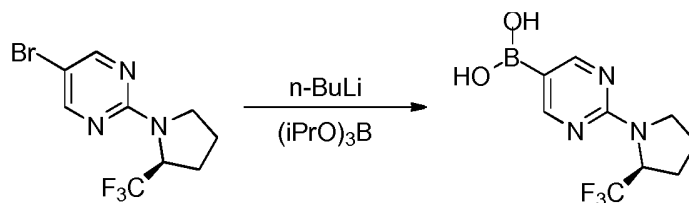


Etap 1 (S)-5-bromo-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina



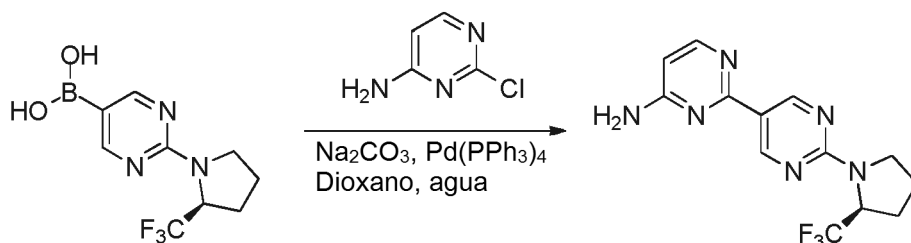
15 Una mezcla de clorhidrato de (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (40 g, 0,23 mol), carbonato potásico (94,6 g, 0,68 mol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (48 g, 0,25 mol) en DMF (200 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h, después se añadió N₁,N₂-dimetiletano-1,2-diamina (4 ml) y la reacción se agitó durante 2 h más para consumir la 5-bromo-2-cloropirimidina sin reaccionar. La reacción se interrumpió con agua (400 ml) y se extrajo con EA (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con LiCl acuoso al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con PE: EA (50:1) para proporcionar (S)-5-bromo-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina (50 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 2H), 4,90-4,94 (m, 2H), 3,56-3,58 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 4H). MH⁺ 296.

Etap 2 ácido (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirimidin-5-ilborónico



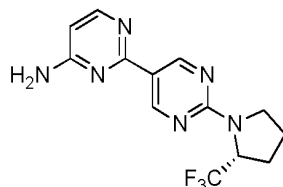
25 Una solución de (S)-5-bromo-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina (50 g, 0,17 mol) y borato de triisopropilo (44,4 g, 0,23 mol) en THF (400 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota n-BuLi (105 ml, 2,4 M en hexano). La reacción se agitó 2 h a -78 °C. La reacción se interrumpió con agua (150 ml) y se dejó calentar a TA. La reacción se concentró para dejar la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) para retirar impurezas (producto en la capa acuosa). El pH se ajustó a 5 con HCl 6 N y después se extrajo con EA (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (45 g, rendimiento y cuantitativo) en forma de un sólido de color blanquecino. MH⁺ 262.

30 Etapa 3 (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirimidin-4-amina



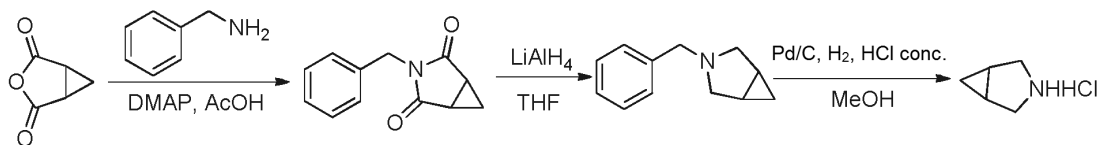
5 A una mezcla de ácido (S)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (9,5 g, 36,4 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (4,3 g, 33,1 mmol) y Na_2CO_3 (7,0 g, 66,2 mmol) en dioxano (105 ml) y agua (35 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,8 mg, 3,31 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió con EA (300 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH (100:1 a 80:1 a 70:1) para dar (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirimidin-4-amina (8 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,16 (s, 2H), 8,13-8,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,34-6,35 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 4H). MH^+ 311.

10 Preparación 3 (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirimidin-4-amina

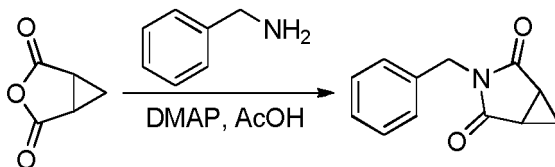


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento de preparación 2. MH^+ 311

Preparación 4 clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano

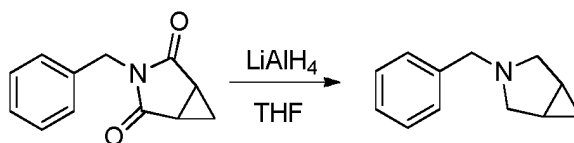


15 Etapa 1 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



20 A una mezcla de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (2,3 g, 20,5 mmol) en AcOH (30 ml) se añadió DMAP (150 mg) y bencilamina (2,2 ml, 20,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 40 h; después se enfrió a TA. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con PE: EA (8:1 a 5:1) para proporcionar 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (3,7 g, 89,6 %) en forma de un sólido de color blanco. MH^+ 202.

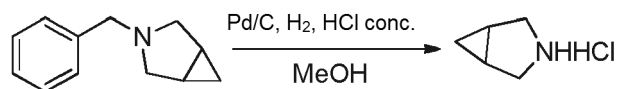
Etapa 2 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



25 A una solución de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (2,0 g, 10,0 mmol) en THF (30 ml) se añadió LAH (1,5 g, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo 4 h y después se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción

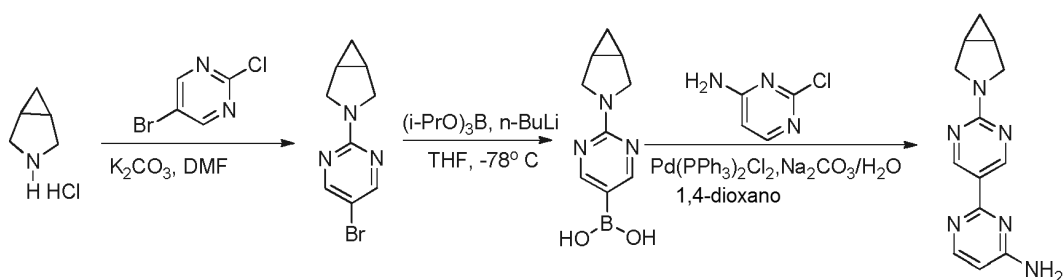
fría se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado y después se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 86,7 %) en forma de un aceite transparente. MH^+ 174.

Etapas 3 clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano



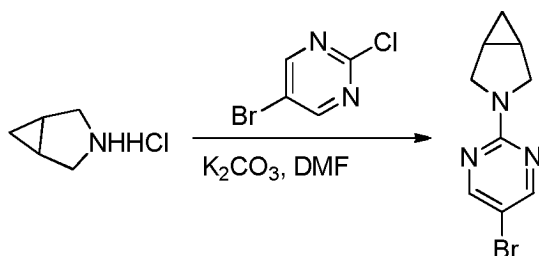
- 5 Una mezcla de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,3 g, 7,5 mmol), Pd al 10 %/C (130 mg) y HCl conc. (0,63 ml, 7,5 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (850 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MH^+ 84.

Preparación 5 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina



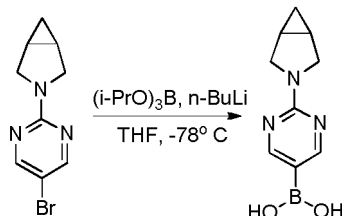
10

Etapas 1 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 15 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 5-bromo-2-cloropirimidina (671,7 mg, 3,5 mmol), clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (416,7 mg, 3,5 mmol), carbonato potásico (967,5 mg, 7,0 mmol) y DMF (4 ml). El tubo se cerró herméticamente y se agitó a 130 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y se vertió en agua fría (4 ml). El sólido que se formó, se recogió y se secó para dar 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (480 mg, 57,4 %) en forma de un sólido de color blanco. MH^+ 240.

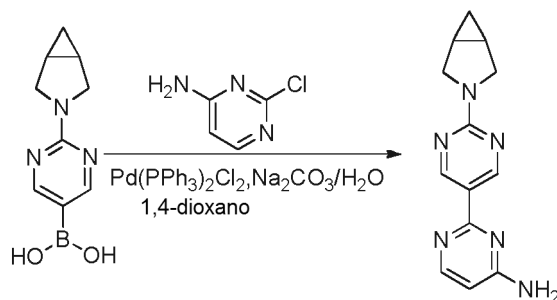
Etapas 2 ácido (2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico



- 20 A una solución de 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (480 mg, 2,0 mmol) y borato de triisopropilo (0,7 ml, 3,0 mmol) en THF (6 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (1,1 ml, 2,4 M en hexano, 2,6 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y después se inactivó con agua y se calentó a TA. La reacción se concentró y el residuo acuoso se extrajo con éter (2 x 20 ml). La capa acuosa se separó, se ajustó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto del título (200 mg, 48,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MH^+ 206.

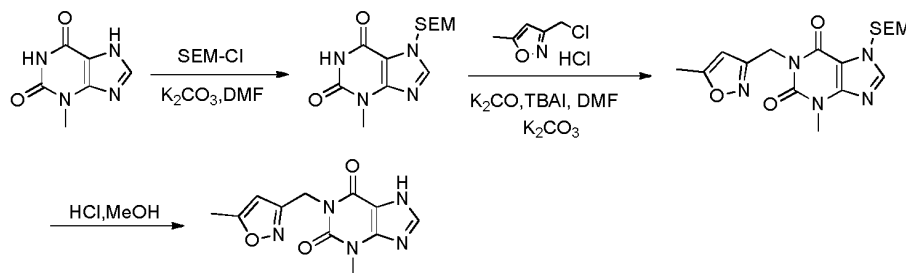
25

Etapas 3 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina



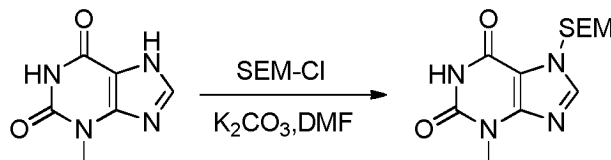
5 Una mezcla de ácido (2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico (150,0 mg, 1,2 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (237,9 mg, 1,2 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (86,0 mg, 0,1 mmol) y Na₂CO₃ (245,9 mg, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a TA y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en éter. Un residuo insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina (100 mg, 33,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MH⁺ 255.

Preparación 6 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



10

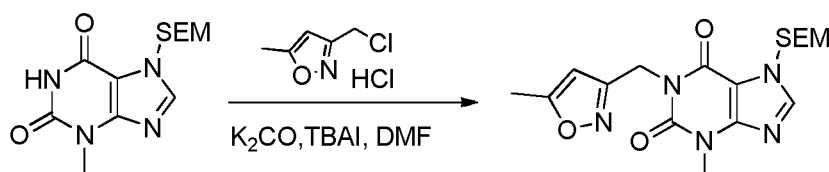
Etap 1 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



15

A una solución agitada de 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (5 g, 30,10 mmol) y carbonato potásico (6,24 g, 45,14 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (5,33 ml, 30,1 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó con LiCl ac. s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (3,78 g, rendimiento del 42,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,160 min. MH⁺ 297.

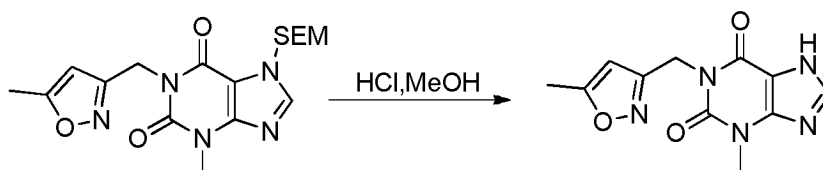
Etap 2 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



20

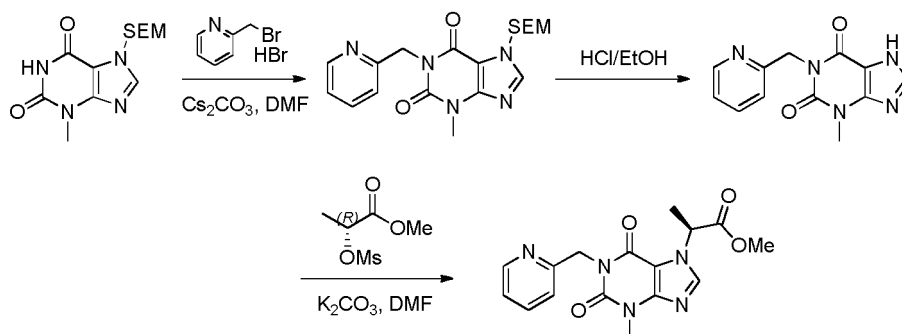
25 A una mezcla de 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,0 g, 3,37 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (665,8 mg, 5,06 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,17 g, 8,43 mmol) y TBAI (61,84 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con LiCl ac. s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 5:1) para proporcionar 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (750 mg, rendimiento del 56,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,476 min. MH⁺ 392.

Etap 3 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

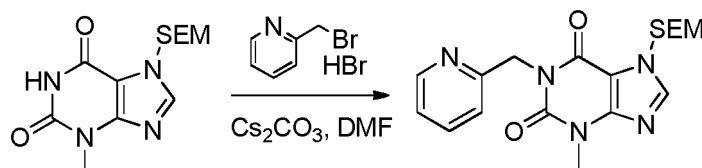


5 A una solución agitada de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (750 mg, 1,92 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl conc. (1 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a TA. La mezcla se concentró a sequedad para dar un producto en bruto de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (415 mg, rendimiento del 82,9 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención (CL-EM): 0,544 min. MH⁺ 262.

Preparación 7 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetra-hidropurin-7-il)propanoato de (S)-metilo

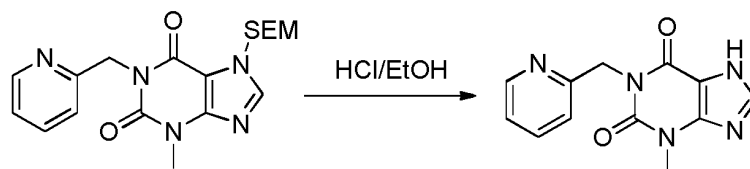


10 Etapa 1 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



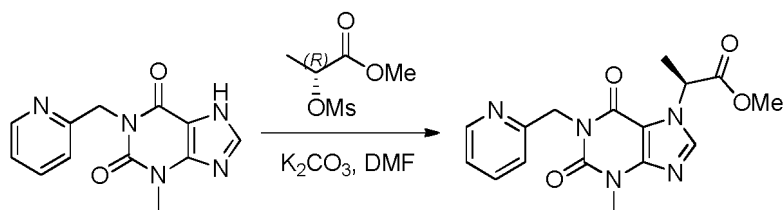
15 A una solución de 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (500 mg, 1,69 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,1 g, 3,37 mmol), 2-(bromometil)piridina (509 mg, 2,02 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (62 mg, 0,17 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con LiCl ac. s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (370 mg, rendimiento del 56,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,373 min. MH⁺ 388

Etapa 2 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



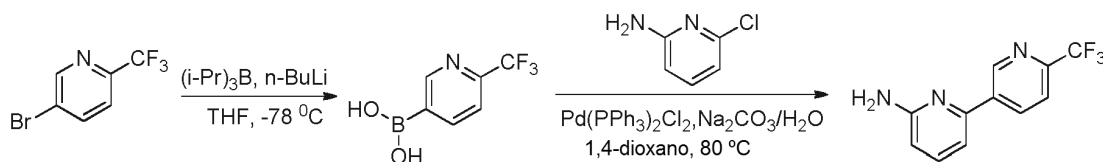
20 A una solución agitada de 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (370 mg, 0,95 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió HCl conc. (4 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a TA. El disolvente se retiró al vacío, después el residuo se ajustó pH a 7 con Na₂CO₃ acuoso y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (170 mg, rendimiento del 69,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención (CL-EM): 0,452 min. MH⁺ 258

Etapa 3 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetra-hidropurin-7-il)propanoato de (S)-metilo



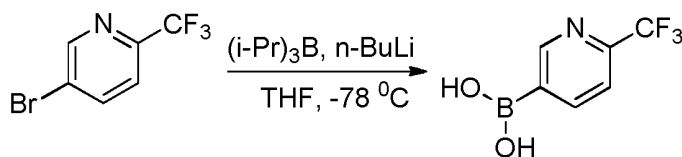
5 A una mezcla de 3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (100 mg, 0,39 mmol) y carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo (142 mg, 0,78 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con EA (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM/MeOH = 40/1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)propanoato de (S)-metilo (50 mg, rendimiento del 37,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,348 min. MH⁺ 344

Preparación 8 6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina



10

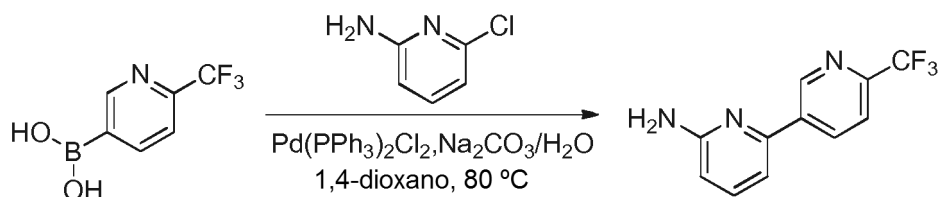
Etapa 1 (2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico



15

A una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1,6 g, 7,2 mmol) y (i-PrO)₃B (2,5 ml, 10,8 mmol) en THF (6 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (4,5 ml, 2,4 M en hexano, 10,8 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h y se inactivó con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con Éter (2 x 60 ml). La capa acuosa se separó, se ajustó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto del título (1,3 g, rendimiento del 95,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

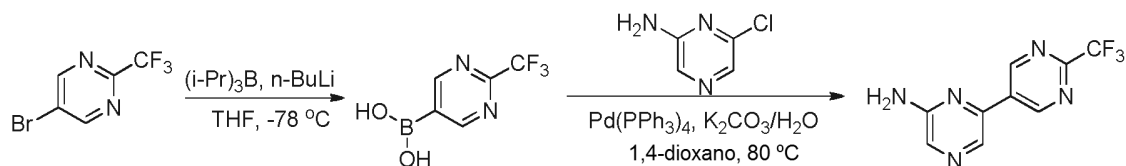
Etapa 2 6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina



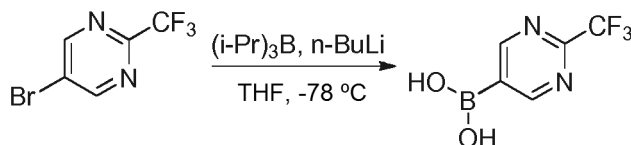
20

25 Una mezcla de ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (382,1 mg, 2,0 mmol), 6-cloropiridin-2-amina (343,9 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140,4 mg, 0,2 mmol) y Na₂CO₃ (424,0 mg, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se agitó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Éter. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 39,7 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,42 min. MH⁺ 255.

Preparación 9 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina



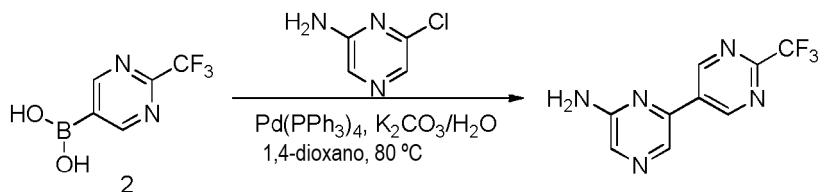
Etapa 1 ácido (2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)borónico



5 A una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (700,6 mg, 3,1 mmol) y $(i\text{-PrO})_3\text{B}$ (1,1 ml, 4,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (1,7 ml, 2,4 M en hexano, 4,0 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y se inactivó con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con Éter (2 x 40 ml). La capa acuosa se separó, después se ajustó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto del título (400 mg, rendimiento del 67,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,66 min. MH^+ 193.

10

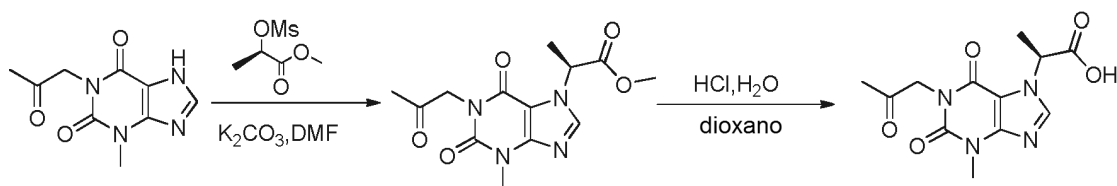
Etapa 2 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina



15

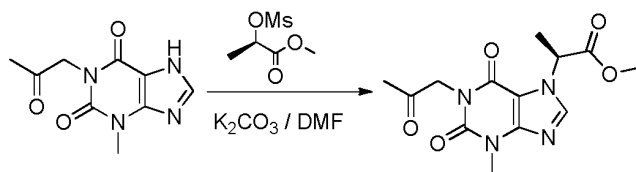
Una mezcla de ácido (2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)borónico (420,0 mg, 2,2 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (378,3 mg, 2,2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (252,7 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (604,6 mg, 4,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se agitó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en Éter. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto del título (200 mg, rendimiento del 52,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 10 ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico



20

Etapa 1 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

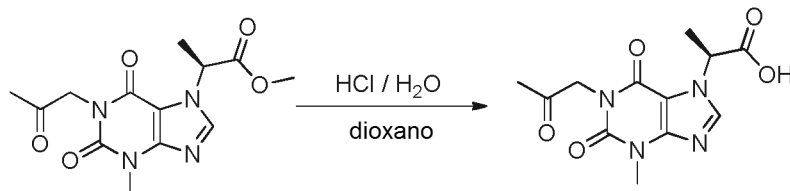


25

A una mezcla de 3-metil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (4,3 g, 19,35 mmol) y 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo (6,5 g, 38,70 mmol) se añadió carbonato potásico (2,67 g, 19,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 2:1) para

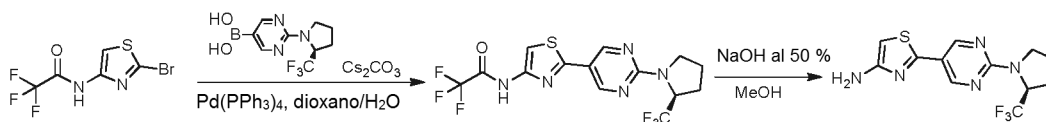
proporcionar 3-metil-1-(2-oxopropil)-1H-purin-2,6 (3H,7H)-diona (850 mg, rendimiento del 14,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,556 min. MH⁺ 309.

Etapla 2 ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico

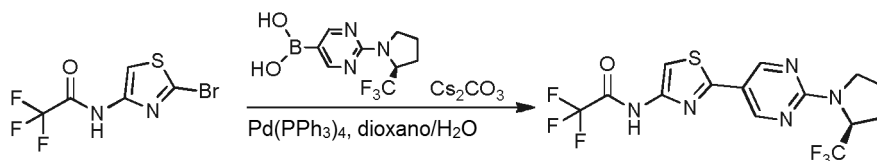


- 5 Una mezcla de 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (850 mg, 2,74 mmol) y HCl (1 M, 2,5 ml) en dioxano (5 ml) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH = 20:1)
- 10 para proporcionar ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (540 mg, rendimiento del 67,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,424 min. MH⁺ 295.

Preparación 11 (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina

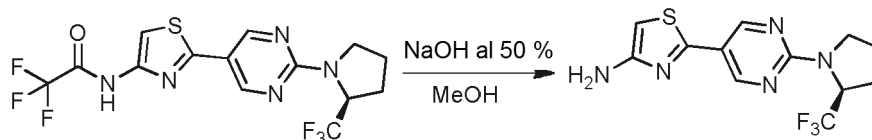


Etapla 1 (S)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida



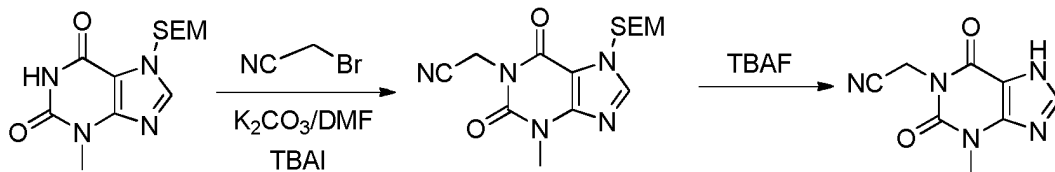
- 15 Una mezcla de ácido (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)borónico (573 mg, 2,19 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (500 mg, 1,82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (105 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,8 g, 5,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
- 20 (eluyendo con PE:EA = 10:1) para dar (S)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (247 mg, rendimiento del 32,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,822 min. MH⁺ 412.

Etapla 2 (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina

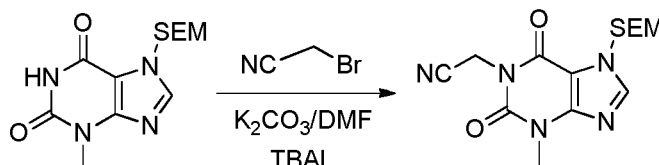


- 25 A una solución agitada de (S)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (200 mg, 0,48 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOH al 50 % (2 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina
- 30 (110 mg, rendimiento del 71,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,785 min. MH⁺ 316.

Preparación 12 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo

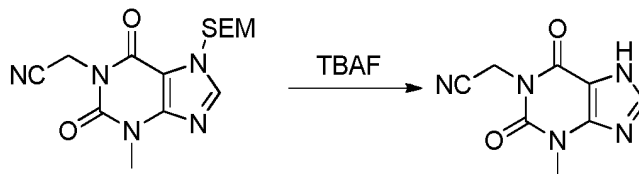


Etapa 1 2-(3-metil-2,6-dioxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo



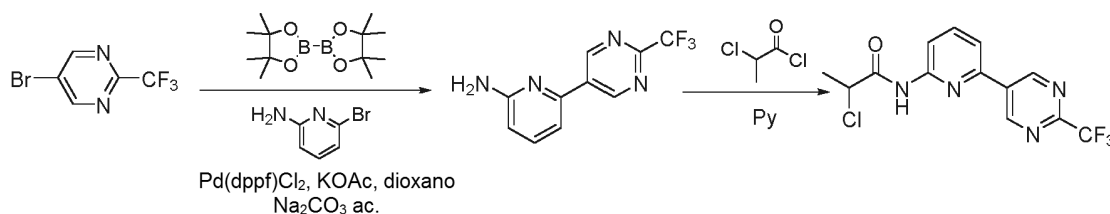
5 A una solución de 3-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (450 mg, 1,52 mmol) en DMF (7 ml) se añadió carbonato potásico (420 mg, 3,04 mmol), TBAI (56 mg, 0,15 mmol), seguido de la adición gota a gota de 2-bromoacetonitrilo (0,13 ml, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 70:1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (490 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,486 min. MH⁺ 336.

Etapa 2 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo

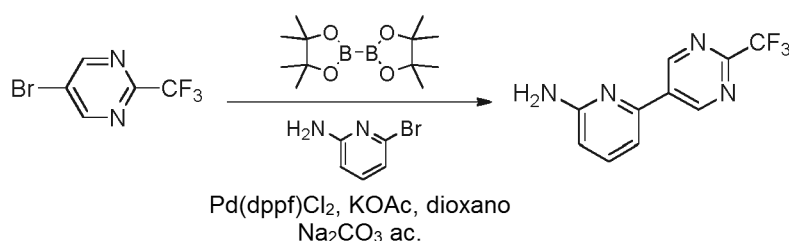


15 A una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (400 mg, 1,19 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (933 mg, 3,57 mmol), después la mezcla se agitó a 75 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1) (3 x 5 ml). Después, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 70:1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (210 mg, rendimiento 86 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,372 min. MH⁺ 206.

Preparación 13 2-cloro-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida

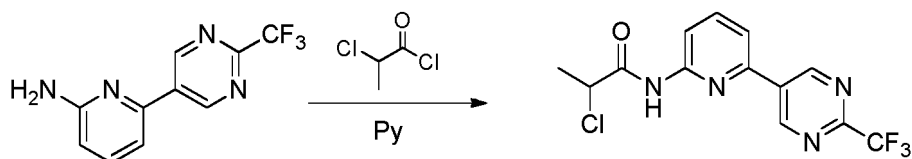


Etapa 1 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-amina



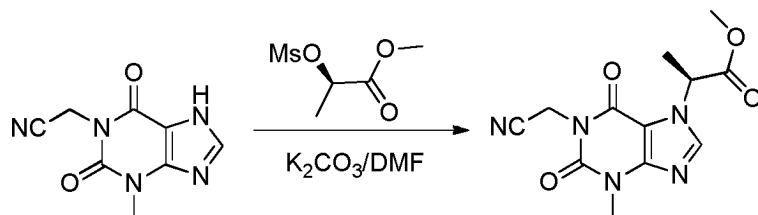
Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (1 g, 4,42 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,35 g, 5,31 mmol), KOAc (1,30 g, 13,27 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió sPd(dppf)Cl₂ (161,8 mg, 0,22 mmol). Después de desgasificarse la mezcla y de purgarse con N₂ tres veces, se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA, se añadieron 6-bromopiridin-2-amina (633,5 mg, 3,68 mmol), una solución acuosa de Na₂CO₃ (5 ml, 2 M) y Pd(dppf)Cl₂ (161,8 mg, 0,22 mmol) a la mezcla anterior en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (670 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,029 min. MH⁺ 241.

Etapa 2 2-cloro-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



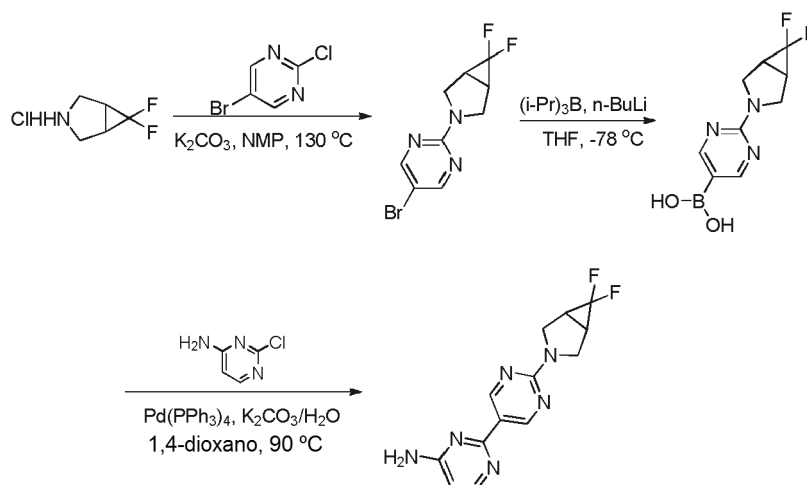
A una mezcla de 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,42 mmol) en piridina (2 ml) se añadió 3-cloro-butan-2-ona (0,06 ml, 0,63 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 3:1) para proporcionar 2-cloro-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (80 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,560 min. MH⁺ 331.

Preparación 14 2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

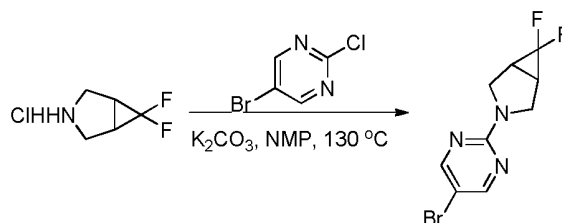


A una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetone nitrilo (300 mg, 1,46 mmol) en DMF (7 ml) se añadió 2-(metilsulfonilo)propanoato de (R)-metilo (533 mg, 2,93 mmol) y carbonato potásico (202 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar 2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (250 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,622 min. MH⁺ 292.

Preparación 15 2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina

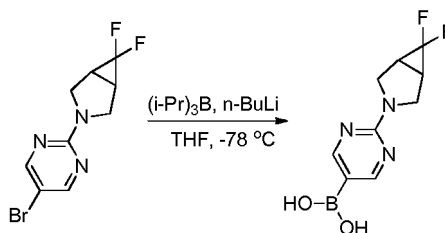


Etapa 1 3-(5-bromopirimidin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



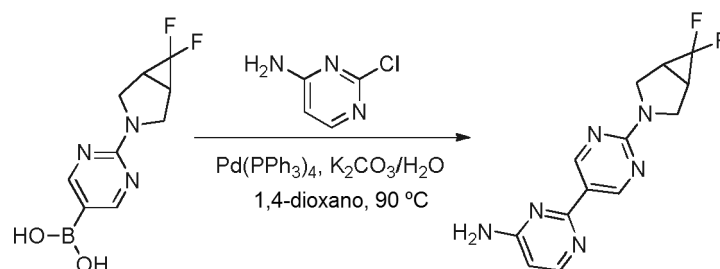
- 5 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 5-bromo-2-cloropirimidina (748,5 mg, 3,9 mmol), clorhidrato de 6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (604,6 mg, 3,9 mmol), carbonato potásico (1,1 g, 7,8 mmol) y NMP (3 ml). Después de agitarse la mezcla a 130 °C durante 3 h, se vertió en agua (4 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto del título (1,0 g, rendimiento del 93,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,65 min. MH⁺ 276.

Etapa 2 ácido (2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico



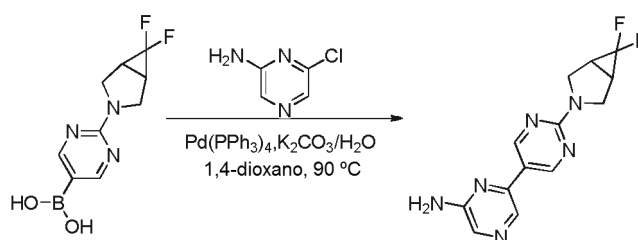
- 10 A una solución de 3-(5-bromopirimidin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,1 g, 4,1 mmol) y (i-PrO)₃B (1,4 ml, 6,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (3,9 ml, 1,6 M en hexano, 6,2 mmol) a -78 °C. Después de agitarse la mezcla a -78 °C durante 2 h, se inactivó con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y la capa acuosa se lavó con Éter (2 x 50 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico (700 mg, rendimiento del 72,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3 2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina



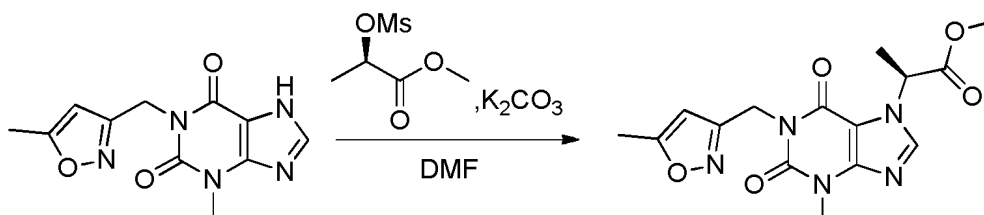
Una mezcla de ácido (2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico (241,0 mg, 1,0 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (129,0 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y carbonato potásico (276,4 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se purgó tres veces con N₂ y se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina (210 mg, rendimiento del 72,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,37 min. MH⁺ 291.

10 Preparación 16 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina



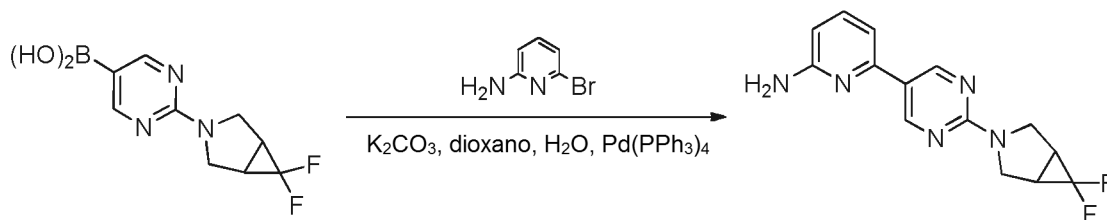
Una mezcla de ácido (2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico (192,9 mg, 0,8 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (103,2 mg, 0,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46,2 mg, 0,04 mmol) y carbonato potásico (221,1 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (180 mg, rendimiento del 77,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,37 min. MH⁺ 291.

20 Preparación 17 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

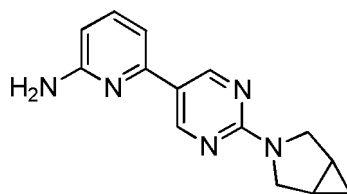


A una solución de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (600 mg, 2,30 mmol) y carbonato potásico (836,78 mg, 4,60 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con cromatografía en columna (PE: EA = 4:1 a 1:3) para dar el 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (640 mg, rendimiento del 80,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,735 min. MH⁺ 347.

Preparación 18 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina

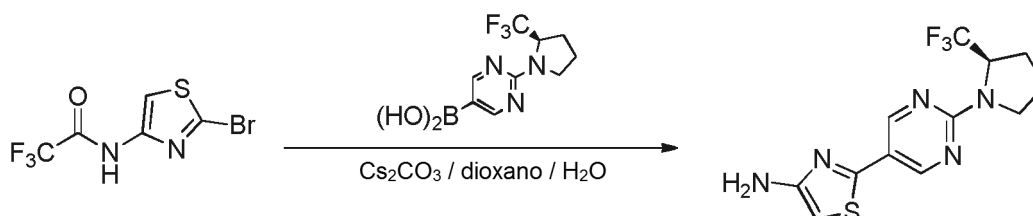


- Una mezcla de ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (200 mg, 0,83 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (128 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y carbonato potásico (229 mg, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h.
- 5 La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (180 mg, rendimiento del 75,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,499 min. MH⁺ 290.
- 10 El procedimiento expuesto anteriormente se usó para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida adecuados.



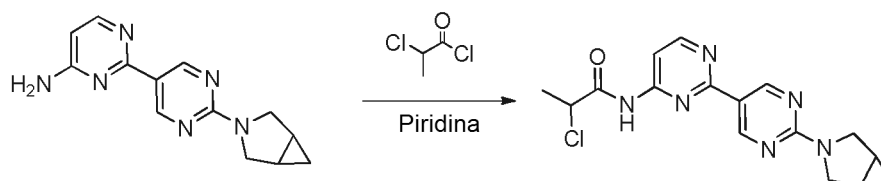
Tiempo de retención (CL-EM): 0,723 min. MH⁺ 254.

Preparación 19 (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina



- 15 Una mezcla de N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg, 0,73 mmol), ácido (R)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (228 mg, 0,87 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (710 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 10:1) para proporcionar (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (55 mg, rendimiento del 24,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,417 min. MH⁺ 316.
- 20

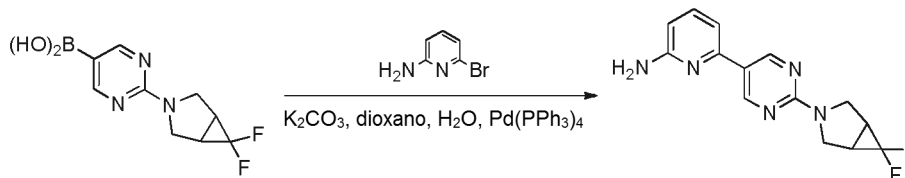
- 25 **Preparación 20 N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-cloropropanamida (3, ZY-000461-133)**



A una solución de 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina (100 mg, 0,39 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoílo (0,56 ml, 0,59 mmol) a 0 °C. Después de agitarse la mezcla a TA durante 1 h, se vertió en EA. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se

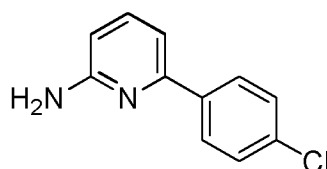
concentró para dar el producto del título (120 mg, rendimiento del 88,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,571 min. MH⁺ 345.

Preparación 21 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina



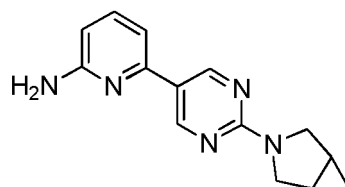
- 5 Una mezcla de ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (200 mg, 0,83 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (128 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y carbonato potásico (229 mg, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía
- 10 en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (180 mg, rendimiento del 75,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,499 min. MH⁺ 290.

El procedimiento expuesto anteriormente se usó para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida adecuados.



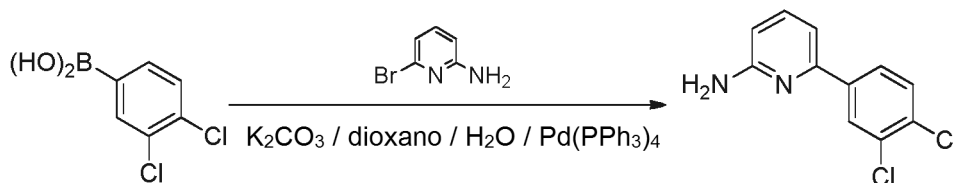
15

Tiempo de retención (CL-EM): 0,449 min. MH⁺ 205.



Tiempo de retención (CL-EM): 0,723 min. MH⁺ 254.

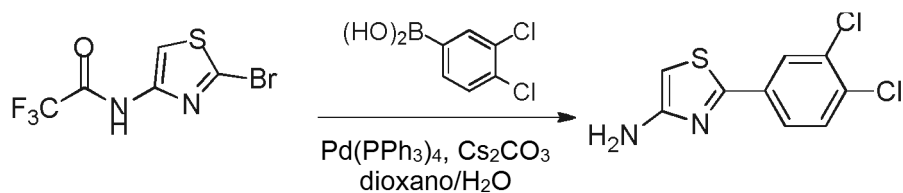
Preparación 22 6-(3,4-diclorofenil)piridin-2-amina.



20

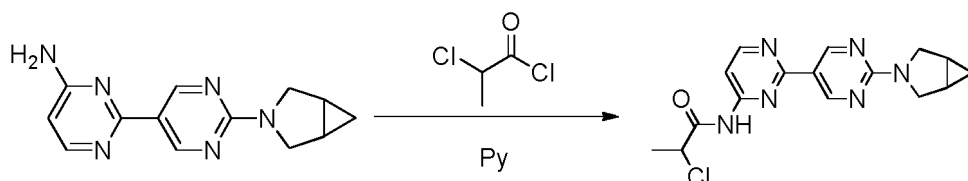
- A una mezcla de ácido 3,4-diclorofenilborónico (200 mg, 1,05 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (218 mg, 1,26 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(3,4-diclorofenil)piridin-2-amina (200 mg, rendimiento del 79,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 1,546 min. MH⁺ 240.
- 25

Preparación 23 2-(3,4-diclorofenil)tiazol-4-amina



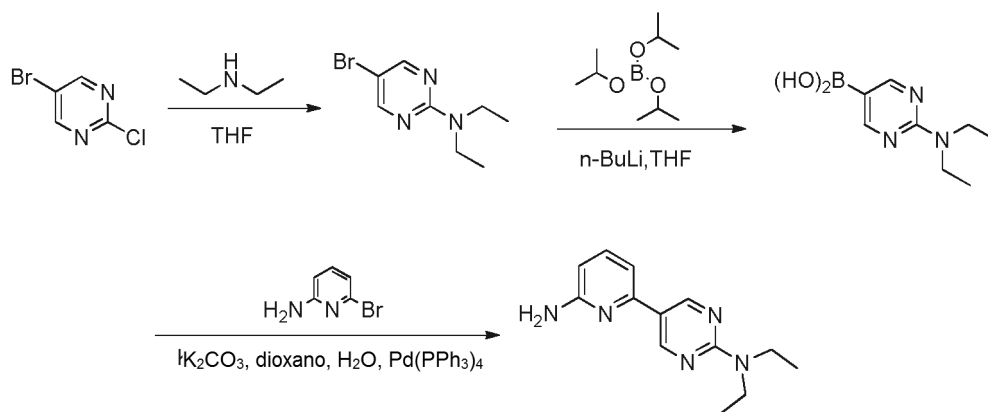
5 A una mezcla de ácido 3,4-diclorofenilborónico (600 mg, 2,18 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (416 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2,13 g, 6,54 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar 2-(3,4-diclorofenil)tiazol-4-amina (200 mg, rendimiento del 26,88 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,651 min. MH⁺ 245.

10 Preparación 24 N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-cloropropanamida

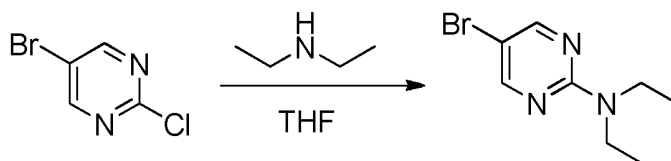


15 A una solución de 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina (80 mg, 0,31 mmol) en piridina (2 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoilo (0,04 ml, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se vertió en EA. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 70:1) para proporcionar N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-cloropropanamida (130 mg, rendimiento del 120 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,525 min. MH⁺ 345.

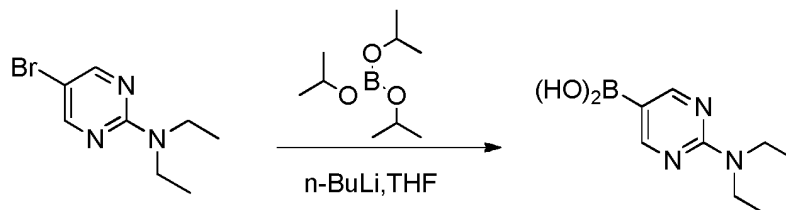
Preparación 25 2-(2-(dietilamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina



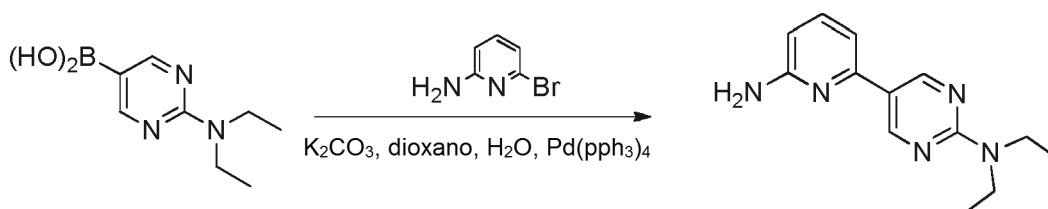
20 Etapa 1 5-bromo-N,N-dietilpirimidin-2-amina



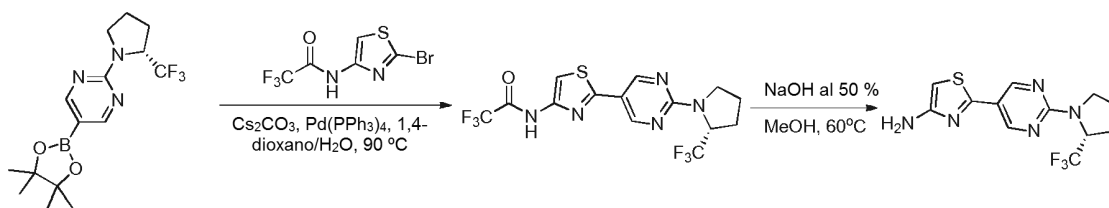
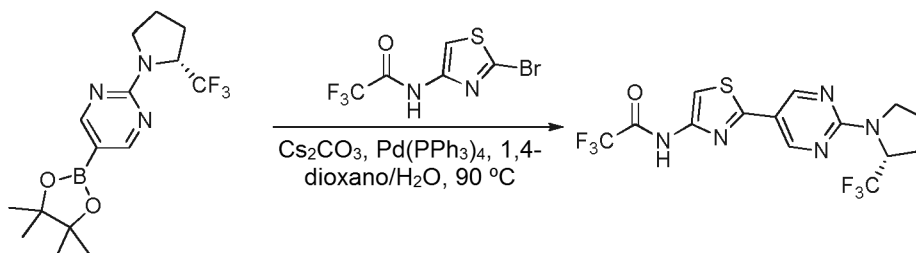
25 Una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (1,0 g, 5,17 mmol) y dietilamina (2,13 ml, 20,68 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 100:1) para dar 5-bromo-N,N-dietilpirimidin-2-amina (1,14 g, rendimiento del 95,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,827 min. MH⁺ 231.

Etapa 2 ácido 2-(dietilamino)pirimidin-5-ilborónico

A una solución de 5-bromo-N,N-dietilpirimidin-2-amina (1,14 g, 4,95 mmol) y borato de triisopropilo (2,29 ml, 9,91 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (5,95 ml, 1 M en THF, 5,95 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (15 ml) y se lavó con Éter (5 ml x 2). La capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl ac. diluido y la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 2-(dietilamino)pirimidin-5-ilborónico (450 mg, rendimiento del 65,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,398 min. MH^+ 196.

10 Etapa 3 2-(2-(dietilamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina

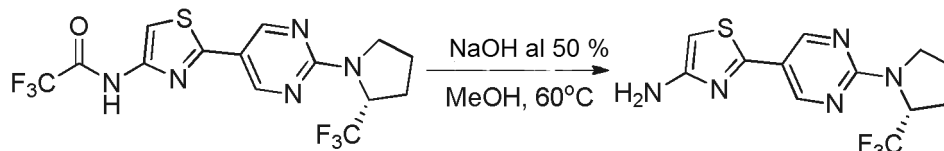
A una mezcla de ácido 2-(dietilamino)pirimidin-5-ilborónico (100 mg, 0,51 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (106 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió carbonato potásico (142 mg, 1,03 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,8 mg, 0,05 mmol) se añadió en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar 5-(6-aminopiridin-2-il)-N,N-dietilpirimidin-2-amina (100 mg, rendimiento del 80,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 0,399 min. MH^+ 244.

20 Preparación 26 (R)-2-(6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina.**Etapa 1 (R)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida**

A una mezcla de (R)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina (246,5 mg, 0,9 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (309,0 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (880,2 mg, 2,7 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52,0 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de

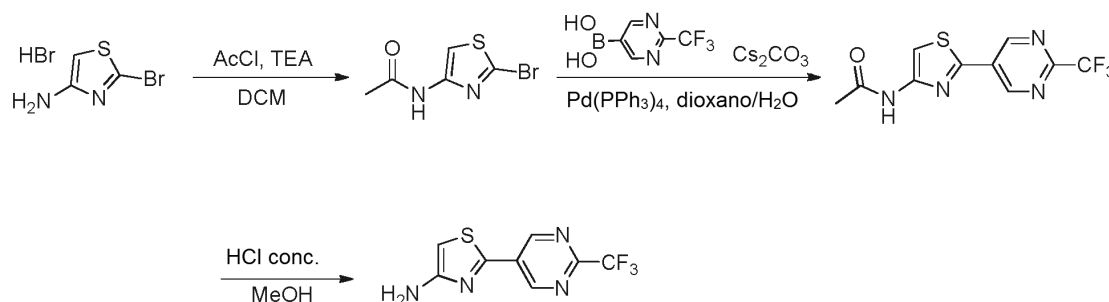
reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 10:1) para proporcionar el producto del título (140 mg, rendimiento del 37,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 1,769 min. MH^+ 411.

5 Etapa 2 (R)-2-(6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina

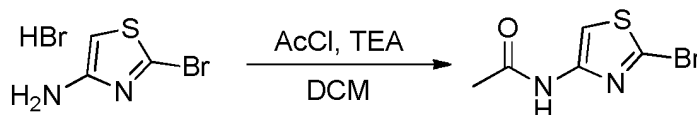


Una mezcla de (R)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (140,0 mg, 0,34 mmol) en MeOH (5 ml) y NaOH al 50 % (1 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (70 mg, rendimiento del 65,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,426 min. MH^+ 316.

Preparación 27 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina

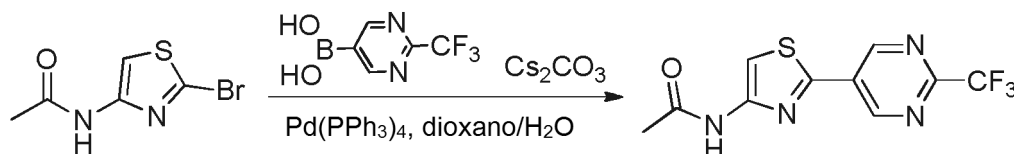


Etapa 1 N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (ZSL-000466-082).



A una suspensión de bromhidrato de 2-bromotiazol-4-amina (1 g, 3,87 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota TEA (2,1 ml, 15,48 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min, después se añadió cloruro de acetilo (450 mg, 5,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se neutralizó con una solución ac. saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 10:1 a 3:1) para proporcionar N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (250 mg, rendimiento del 29,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,930 min. MH^+ 221.

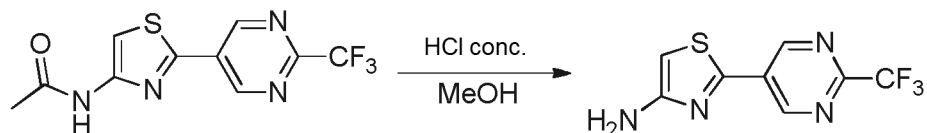
Etapa 2 N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida



A una mezcla de ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico (173 mg, 0,90 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (200 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (0,8 ml) se añadió Cs_2CO_3 (880 mg, 2,70 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 0,045 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se

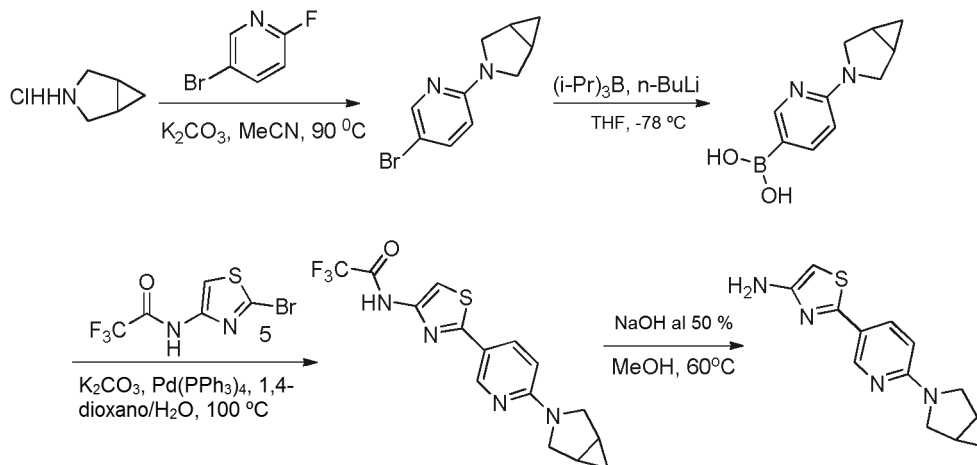
lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (90 mg, rendimiento del 34,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,663 min. MH^+ 289.

5 Etapa 3 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina

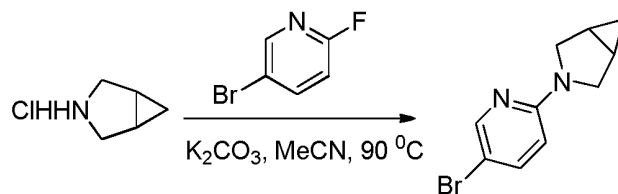


A una solución de N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (3, 90 mg, 0,31 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl conc. (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto, 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina, (77 mg, rendimiento del 99,1 %) en forma de un sólido de color amarillo sin purificación adicional. Tiempo de retención (CL-EM): 0,758 min. MH^+ 247.

Preparación 28 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina

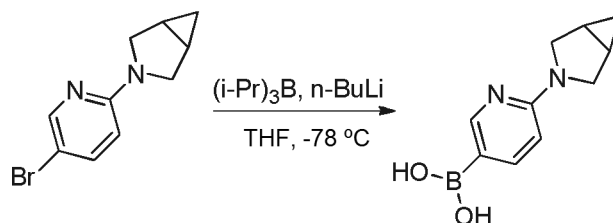


Etapa 1 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



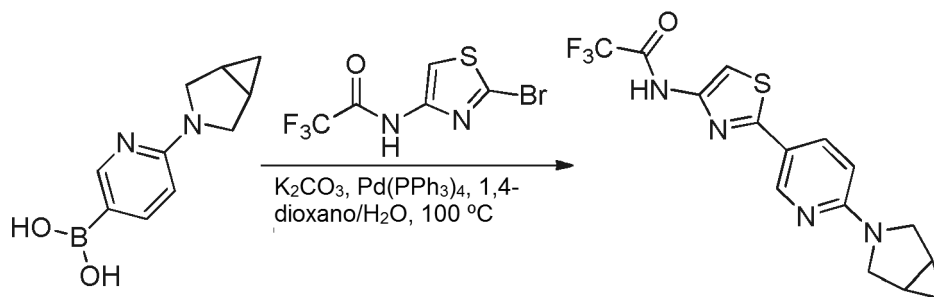
En un tubo de reacción para microondas que contenía clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (892,9 mg, 7,5 mmol) y 5-bromo-2-fluoropiridina (1,3 g, 7,5 mmol) se añadió MeCN (4 ml) y carbonato potásico (2,1 g, 15,0 mmol). La mezcla se calentó en un dispositivo iniciador de microondas Biotage a 90 °C durante 45 min. La mezcla se vertió en EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 8:1) para proporcionar 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (550 mg, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,295 min. MH^+ 239.

Etapa 2 ácido (6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico



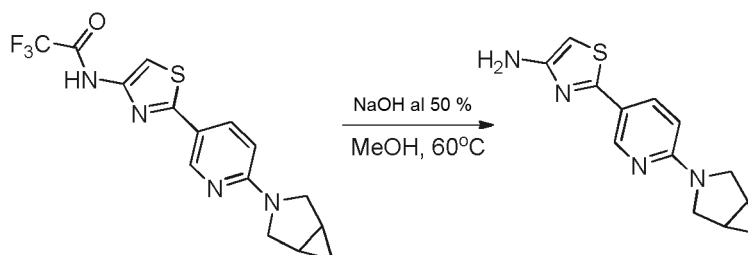
5 A una solución de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (119,0 mg, 0,5 mmol) y $(\text{PrO})_3\text{B}$ (0,17 ml, 0,75 mmol) en THF (4 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (0,47 ml, 1,6 M en hexano, 0,75 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con Éter (2 x 5 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto del título (80 mg, rendimiento del 78,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,384 min. MH^+ 205.

Etapa 3 N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



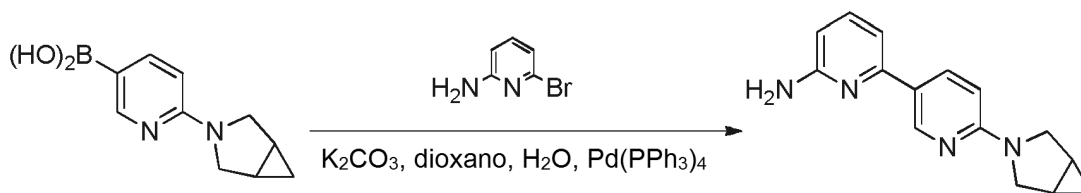
10 A una mezcla de ácido (6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico (80,0 mg, 0,4 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (107,4 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (260,6 mg, 0,8 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,0 mg, 0,02 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE/EA = 10:1) para proporcionar el producto del título (50 mg, rendimiento del 36,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,978 min. MH^+ 355.

Etapa 4 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina



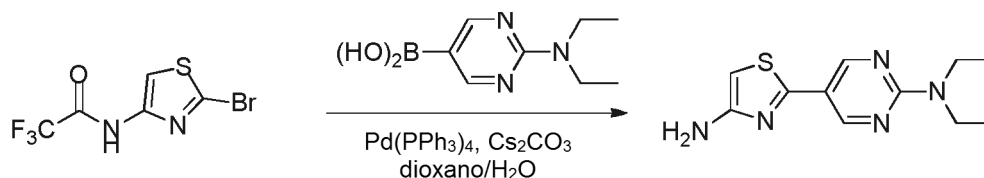
20 Una mezcla de N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (50,0 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml) y NaOH al 50 % (0,3 ml) se agitó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (30 mg, rendimiento del 82,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,629 min. MH^+ 259.

Preparación 29 6'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,3'-bipiridin-6-amina



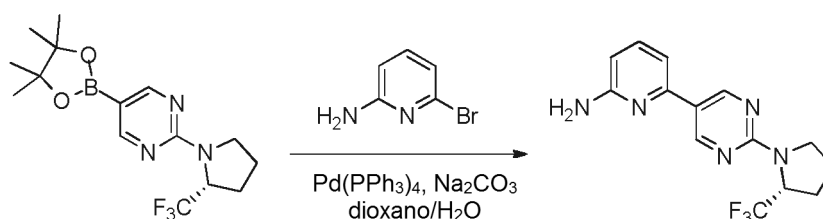
5 A una mezcla de ácido 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-ilborónico (300 mg, 1,47 mmol) y 6-bromopiridin-2-amina (305 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (610 mg, 4,41 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (80,9 mg, 0,07 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,3'-bipiridin-6-amina (200 mg, rendimiento del 54,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 0,445 min. MH⁺ 253.

10 Preparación 30 2-(2-(dietilamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina



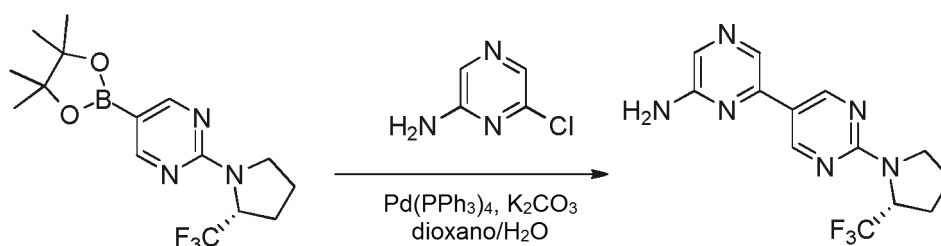
15 Una mezcla de ácido 2-(dietilamino)pirimidin-5-ilborónico (600 mg, 3,08 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (864 mg, 3,08 mmol), Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (3,01 g, 9,23 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (3 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 80:1) para proporcionar 2-(2-(dietilamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (245 mg, rendimiento 31,94 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,310 min. MH⁺ 250.

Preparación 31 (R)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina



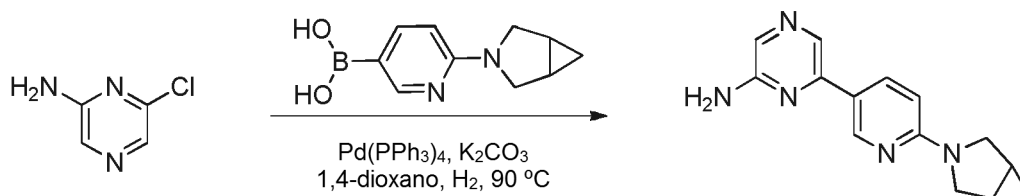
20 Una mezcla de (R)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina (129 mg, 0,375 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (65 mg, 0,375 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,003 mmol) y Na₂CO₃ (119 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar (R)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (70 mg, rendimiento 60,24 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,536 min. MH⁺ 310.

Preparación 32 (R)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina



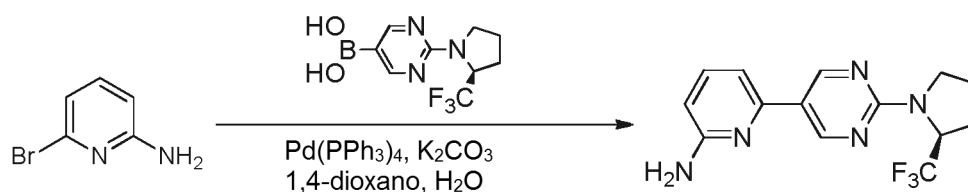
- 5 Una mezcla de (R)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidina (132 mg, 0,385 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (50 mg, 0,385 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,003 mmol) y carbonato potásico (132 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM/MeOH = 50:1) para proporcionar (R)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (70 mg, rendimiento 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,198 min. MH⁺ 311.

10 **Preparación 33 6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-amina**



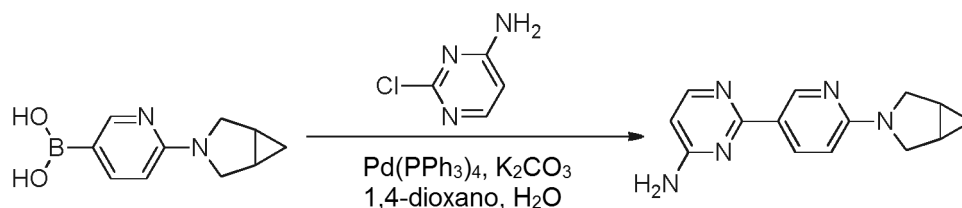
- 15 A una mezcla de ácido (6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico (163,2 mg, 0,8 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (103,2 mg, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (221,1 mg, 1,6 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (46,2 mg, 0,04 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (140 mg, rendimiento del 69,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,353 min. MH⁺ 254.

20 **Preparación 34 (S)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina**



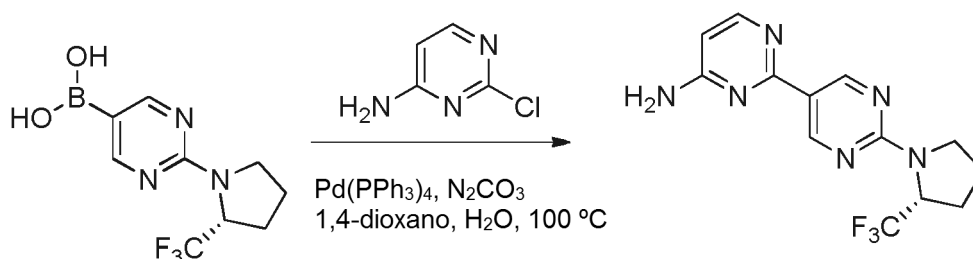
- 25 A una mezcla de ácido (S)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (731 mg, 2,79 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (400 mg, 2,32 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (1,6 ml) se añadió carbonato potásico (641 mg, 4,65 mmol). Después de desgasificarse tres veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (133 mg, 0,12 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 3:1) para proporcionar (S)-6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (550 mg, rendimiento del 76,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 1,556 min. MH⁺ 310.

30 **Preparación 35 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina**



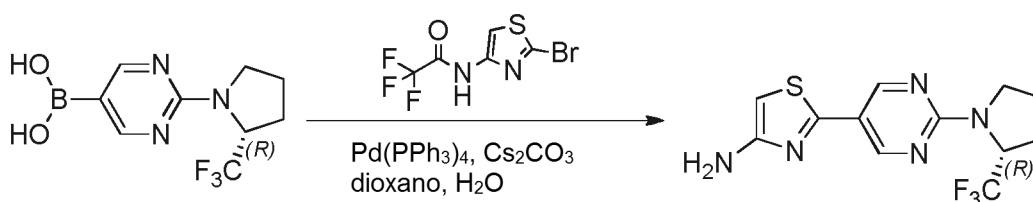
5 A una mezcla de ácido 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)piridin-3-ilborónico (400 mg, 1,96 mmol), carbonato potásico (542,00 mg, 3,92 mmol) y 2-cloropirimidina (254,90 mg, 1,96 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (3 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (226,47 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (PE: EA = 20:1 a = 1:1) para proporcionar 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)piridin-3-il)pirimidin-4-amina (150 mg, rendimiento del 30,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,449 min. MH⁺ 254.

10 **Preparación 36 ((R)-2'-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina**



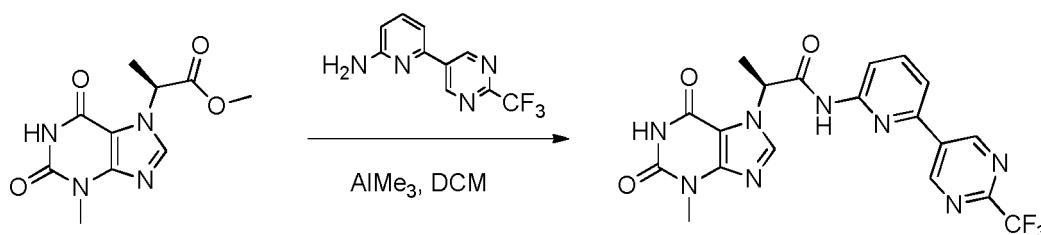
15 A una mezcla de ácido (R)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (200 mg, 0,766 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (88 mg, 0,689 mmol) en 1,4-dioxano (2,3 ml) y H₂O (0,75 ml) se añadió Na₂CO₃ (162 mg, 1,52 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,029 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con PE: acetona = 4:1) para proporcionar (R)-2'-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina (200 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 0,361 mm. MH⁺ 311.

20 **Preparación 37 (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina**



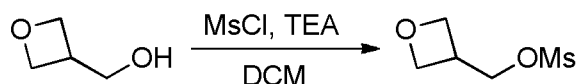
25 A una mezcla de ácido (R)-2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilborónico (229 mg, 0,87 mmol), N-(2-bromotiazol-4-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg, 0,73 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H₂O (0,8 ml) se añadió Cs₂CO₃ (731 mg, 2,19 mmol). Después de desgasificarse tres veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (60 mg, rendimiento del 26,02 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,651 min. MH⁺ 316.

30 **Preparación 38 (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida**



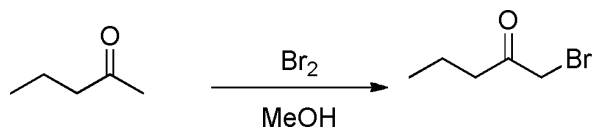
5 A una solución de 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (2,90 ml, 1 M en n-hexano, 2,90 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (210 mg, 0,83 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 1:2) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (250 mg, rendimiento del 55,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,573 min. MH⁺ 461.

Preparación 39 Metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo



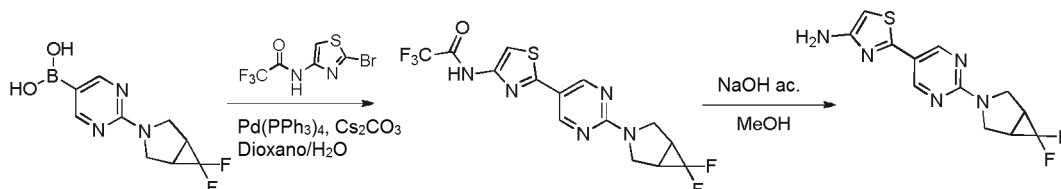
15 A una solución de MeOH de oxetan-3-ilo (300 mg, 3,40 mmol) y TEA (0,95 ml, 6,80 mmol) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,4 ml, 5,11 mmol) a 0 °C durante 10 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a entre 10 °C y 20 °C durante 1,5 h. La TLC (EP/AE = 3/1, F_r (MT) = 0,6, F_r (MP) = 0,5, desarrollada con permanganato potásico) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo-agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 3 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (500 mg, rendimiento del 88,3 %) en forma de un aceite de color rojo ladrillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 40 N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-ilo)

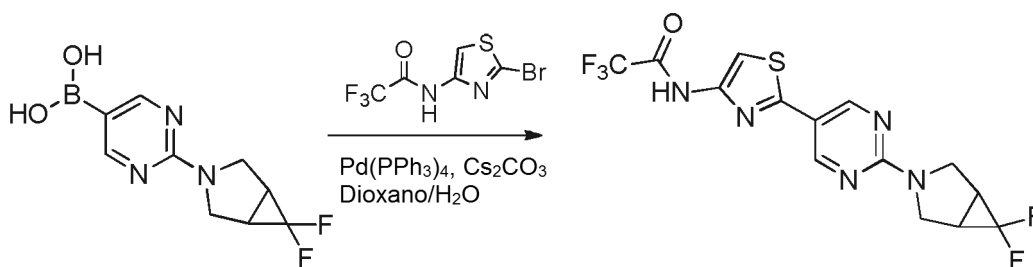


25 A una solución de pentan-2-ona (4 g, 46,5 mmol) en MeOH (45 ml) enfriada a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones Br₂ (2,32 ml, 46,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h, después se concentró al vacío, se diluyó con éter y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 100:1) para proporcionar 1-bromopentan-2-ona (5 g, rendimiento del 65,79 %) en forma de un aceite de color pardo.

Preparación 41 2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina



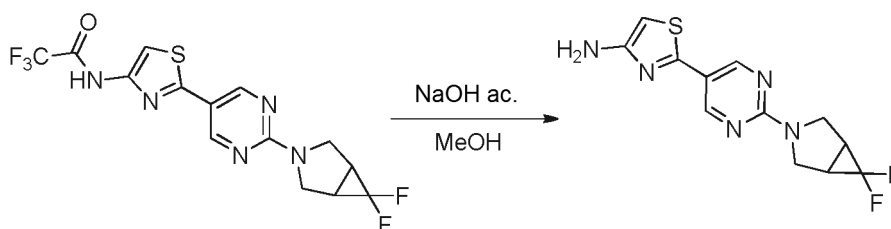
30 **Etapla 1 N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida**



5 A una solución de ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (300 mg, 1,24 mmol), Cs₂CO₃ (811,17 mg, 2,49 mmol) y N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (376,62 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (1,24 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (143,78 mg, 0,12 mmol). Después de desgasificarse tres veces en una atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 10:1 a = 1:1) para proporcionar N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)thiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (240 mg, rendimiento del 65,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

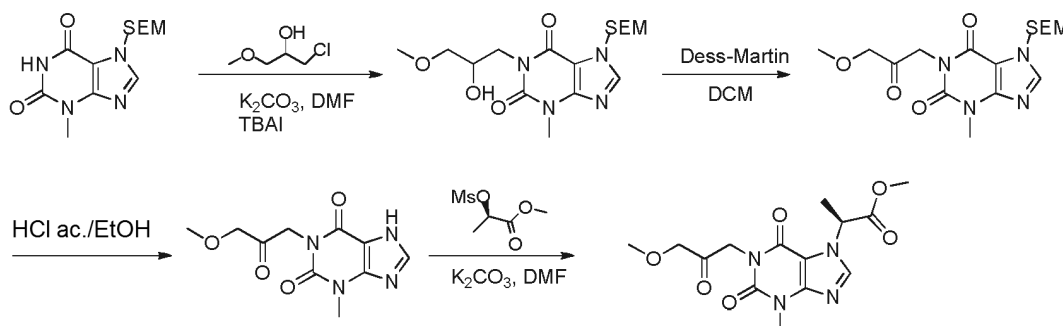
10 Tiempo de retención (CL-EM): 1,402 min. MH⁺ 392.

Etapa 2 2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)thiazol-4-amina

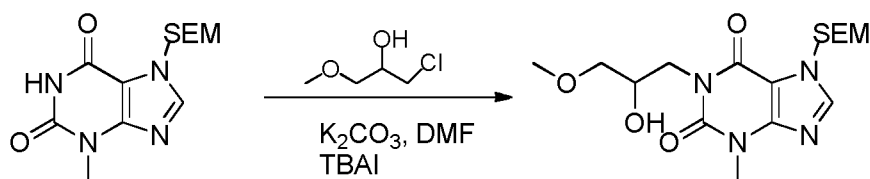


15 A una solución de N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)thiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (240 mg, 0,61 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH (2 ml, 50 % en peso) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y se añadió etanol (4 ml). La suspensión se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (10 ml x 4) y se secaron al vacío para proporcionar 2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)thiazol-4-amina (140 mg, rendimiento del 77,3 %) en forma de un sólido de color gris. Tiempo de retención (CL-EM): 0,856 min. MH⁺ 296.

20 Preparación 42 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

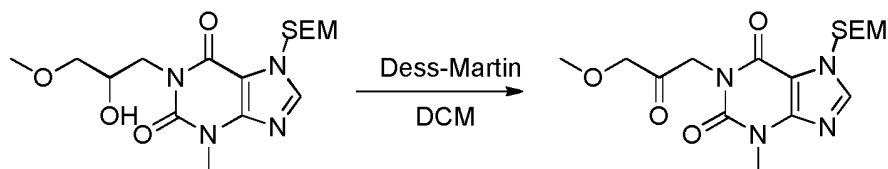


Etapa 1 1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



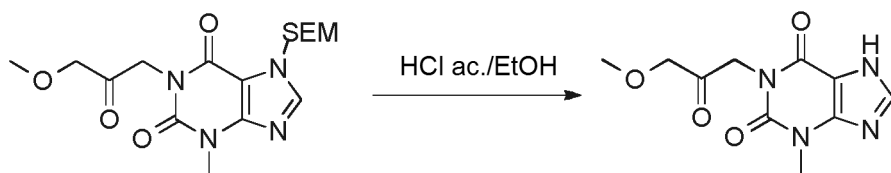
A una solución de 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (500 mg, 1,689 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1-cloro-3-metoxipropan-2-ol (252 mg, 2,02 mmol), seguido de carbonato potásico (466 mg, 3,37 mmol) y TBAI (59 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con la solución acuosa saturada de cloruro de litio (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 80:1) para proporcionar 1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (420 mg, rendimiento del 64,75 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,005 min. MH⁺ 385.

Etapas 2 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



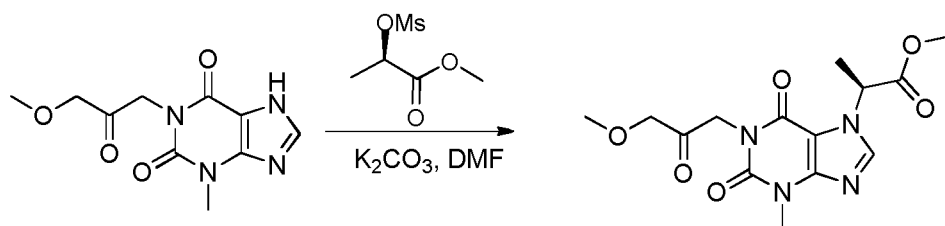
A la mezcla de 1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (350 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml) se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (578 mg, 1,365 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (8 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con la solución acuosa saturada de cloruro de litio (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (340 mg, rendimiento del 97,65 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,127 min. MH⁺ 383.

Etapas 3 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



A una solución de 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (340 mg, 0,88 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo/iso-propanol (2/1, 15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (140 mg, rendimiento del 62,44 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,326 min. MH⁺ 253.

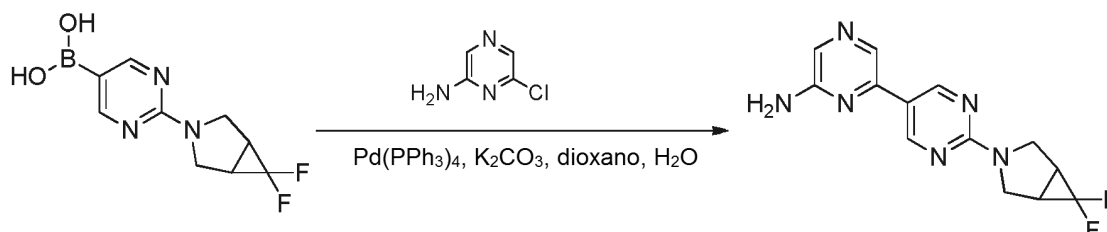
Etapas 4 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo



A una solución de 1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (140 mg, 0,555 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2-((metilsulfonil)oxi)propanoato de (R)-metilo (202 mg, 1,11 mmol) y carbonato potásico (76,7 mg, 0,555). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y

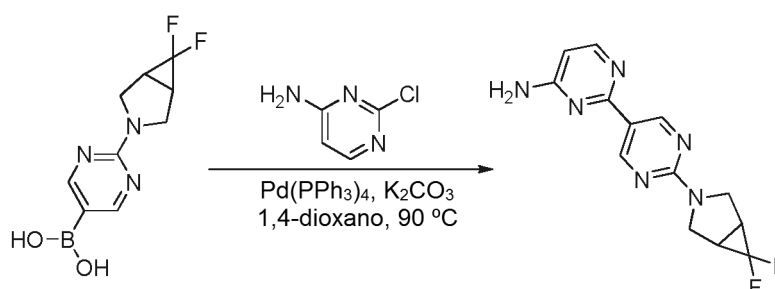
después se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con la solución acuosa saturada de cloruro de litio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (140 mg, rendimiento del 74,55 %) en forma de un aceite de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,417 min. MH⁺ 339.

Preparación 43 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina



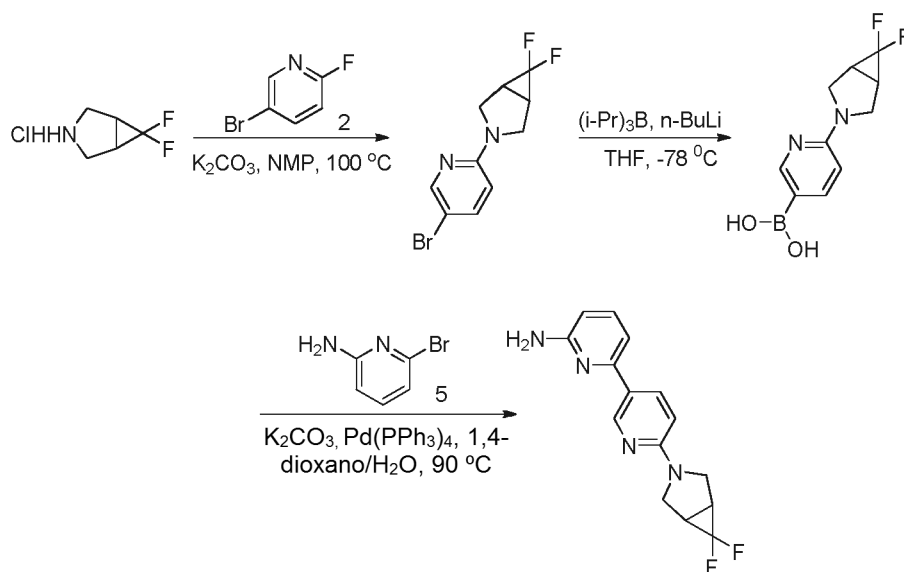
A una mezcla de ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (250 mg, 1,04 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (160 mg, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (287 mg, 2,07 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,02 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (160 mg, rendimiento del 53,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 0,623 min. MH⁺ 290.

Preparación 44 2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-amina

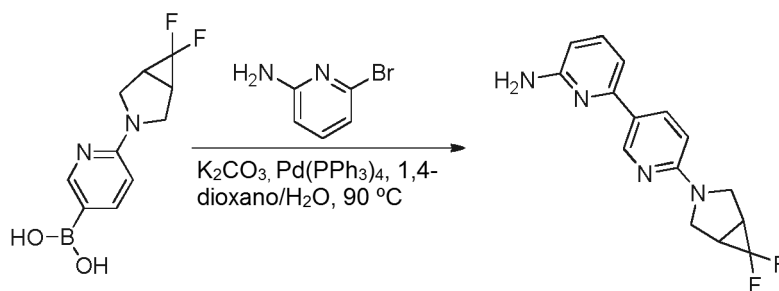


A una mezcla de ácido (2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)borónico (250,0 mg, 1,0 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (133,8 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,5 ml) se añadió carbonato potásico (286,6 mg, 2,1 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (59,9 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: acetona = 2:1) para proporcionar el producto del título (210 mg, rendimiento del 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,422 min. MH⁺ 291.

Preparación 45 6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-amina

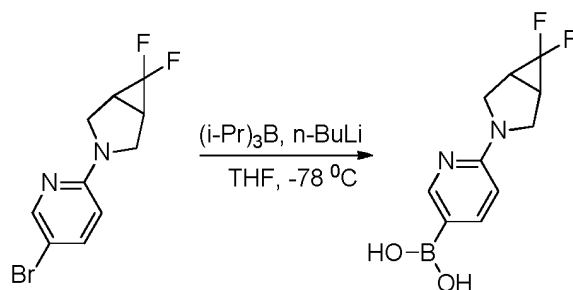


Etap 1 3-(5-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

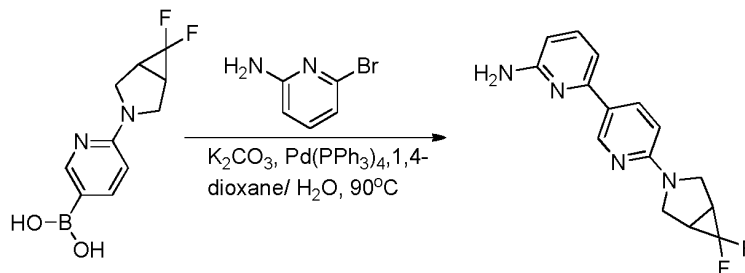


5 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con clorhidrato de 6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (620 mg, 4,0 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (835,2 g, 4,8 mmol), NMP (5 ml) y carbonato potásico (1,38 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 10:1) para proporcionar 3-(5-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (680 mg, rendimiento del 62,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,249 min. MH⁺ 275.

Etap 2 ácido (6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico

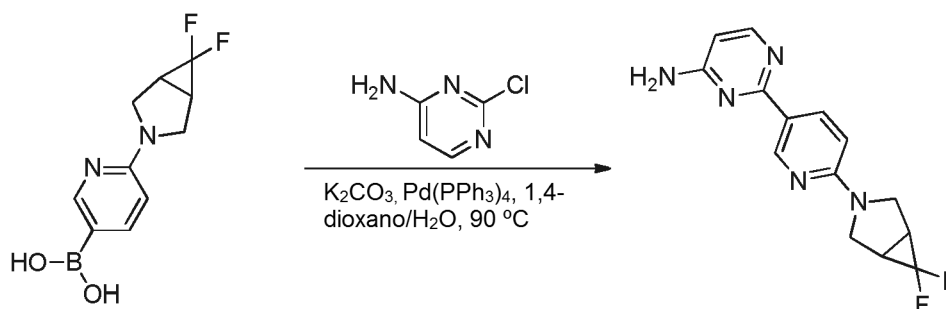


15 A una solución de 3-(5-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (900,0 mg, 3,3 mmol) y (PrO)₃B (1,14 ml, 4,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,67 ml, 1,6 M en hexano, 6,6 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con Éter (2 x 5 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a pH 8 con HCl 1 N y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto del título (780 mg, rendimiento del 98,9 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,347 min. MH⁺ 241.

Etapas 3 6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-amina

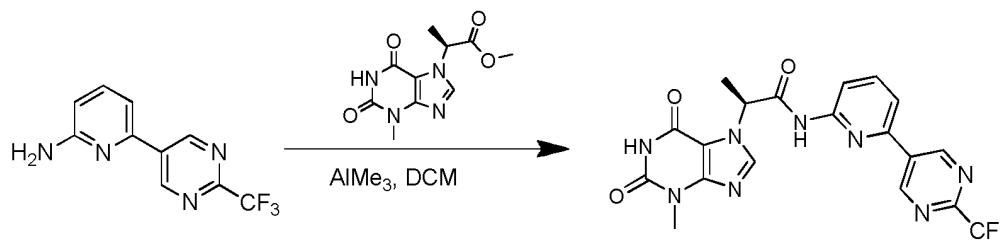
5 A una mezcla de ácido (6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico (300,0 mg, 1,25 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (215,0 mg, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió carbonato potásico (345,5 mg, 2,5 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (72,2 mg, 0,06 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (280 mg, rendimiento del 77,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,321 min. MH^+ 289.

10

Preparación 46 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina

15 A una mezcla de ácido (6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico (240,0 mg, 1,0 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (129,0 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió carbonato potásico (276,4 mg, 2,0 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (57,8 mg, 0,05 mmol) se añadió en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (140 mg, rendimiento del 58,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,365 min. MH^+ 290.

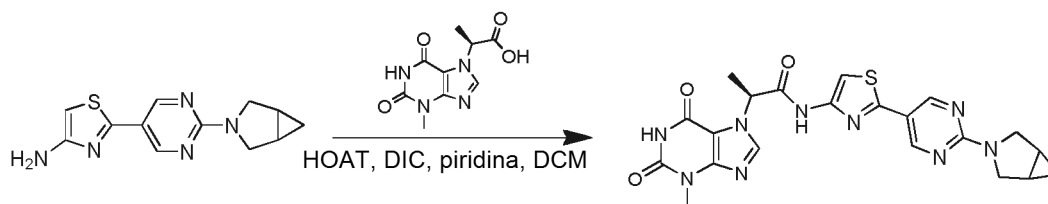
20

Preparación 47 (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida

25 A una mezcla de 6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,83 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trimetilaluminio (3,32 ml, 3,32 mmol) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min, seguido de la adición de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (210 mg, 0,83 mmol). La mezcla final se agitó a $30^\circ C$ durante una noche. La mezcla se concentró directamente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (150 mg, rendimiento del 39 %, ee: 99 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,796 min. MH^+ 460. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,25 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,18 - 7,87 (m, 3H), 5,78 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).

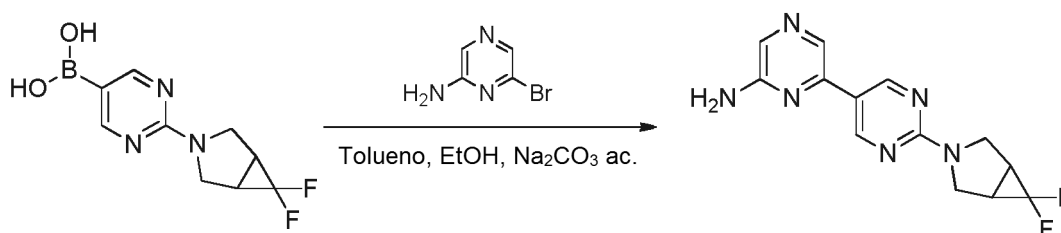
30

Preparación 48 (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



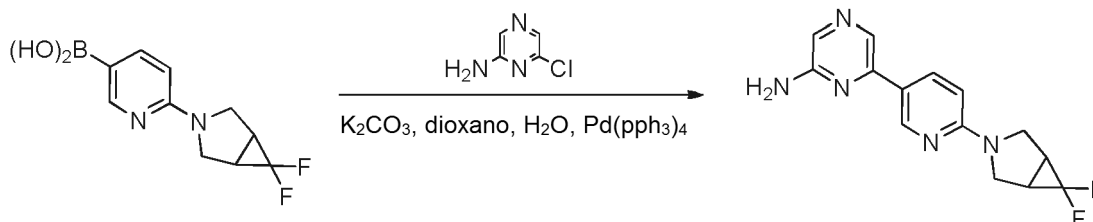
5 A una solución de ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (275 mg, 1,16 mmol) y 2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (300 mg, 1,16 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HOAT (157 mg, 1,16 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,19 ml, 2,31 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,27 ml, 1,74 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron directamente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (500 mg, rendimiento del 90 %, ee >98 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 4,217 min. MH⁺ 479.

15 **Preparación 49 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina**

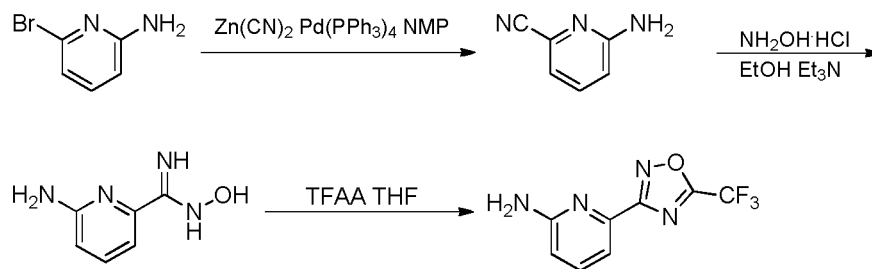
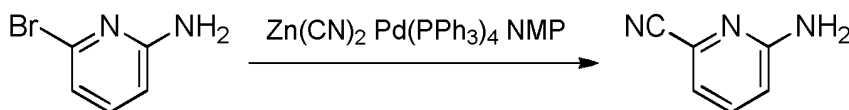


20 A una mezcla de ácido 2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (300 mg, 1,5 mmol) y 6-bromopirazin-2-amina (238 mg, 1,37 mmol) en tolueno/etanol (4 ml/ 2 ml) se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 ml, 2 M) y la mezcla se desgasificó tres veces en una atmósfera de N₂. A la mezcla anterior, se añadió 6-tetraquis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,04 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 2:1) para dar 6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (210 mg, rendimiento del 58,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,359 min. MH⁺ 291.

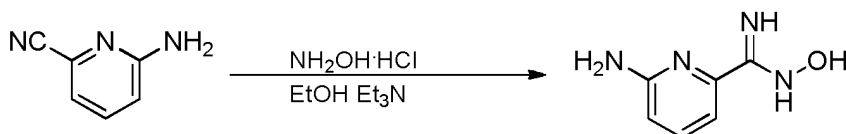
25 **Preparación 50 6-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-amina**



30 A una mezcla de ácido 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-ilborónico (220 mg, 0,9 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (190 mg, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (380 mg, 2,8 mmol). Después de desgasificarse tres veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (23,0 mg, 0,02 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EA (15 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 6-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-amina (160 mg, rendimiento del 60,3 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,509 min. MH⁺ 290.

Preparación 51 6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina**Etapa 1 6-aminopicolinonitrilo**

- 5 En un tubo de reacción para microondas que contenía 6-bromopiridin-2-amina (1 g, 5,8 mmol), $Zn(CN)_2$ (1,4 g, 11,6 mmol) y NMP (10 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,67 g, 0,58 mmol). La mezcla se calentó en un dispositivo iniciador de microondas Biotage a 150 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 6-aminopicolinonitrilo (600 mg, rendimiento del 86,96 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,378 min. MH^+ 120.

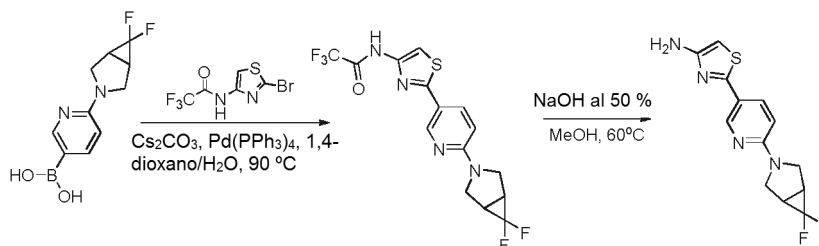
Etapa 2 6-amino-N-hidroxipicolinimidamida

- 15 A una solución de 6-aminopicolinonitrilo (600 mg, 5,1 mmol) en etanol (6 ml) y agua (3 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (711 mg, 10,2 mmol) y carbonato sódico (1,6 g, 15,3 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se lavó con agua y se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar 6-amino-N-hidroxipicolinimidamida (500 mg, rendimiento del 72,67 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,348 min. MH^+ 153.

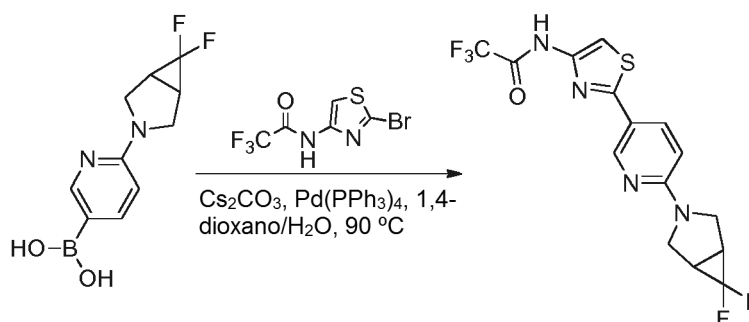
Etapa 3 6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

- 20 A una solución de 6-amino-N-hidroxipicolinimidamida (250 mg, 1,85 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,05 ml, 3,70 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina (80 mg, rendimiento del 18,82 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,953 min. MH^+ 231.

Preparación 52 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina

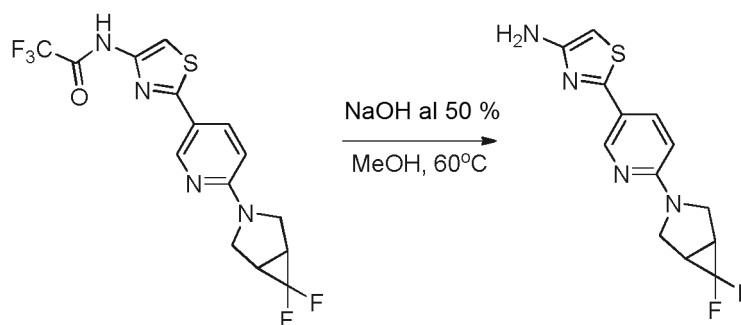


Etapla 1 N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



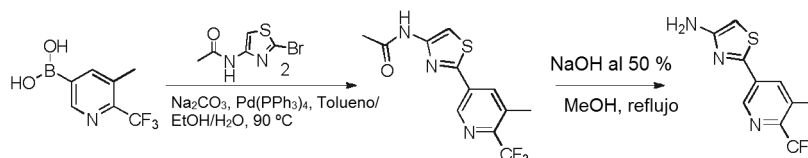
5 A una mezcla de ácido (6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)borónico (240,0 mg, 1,0 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (273,9 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ (978,0 mg, 3,0 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 10:1) para proporcionar N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (150 mg, rendimiento del 46,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,447 min. MH⁺ 391.

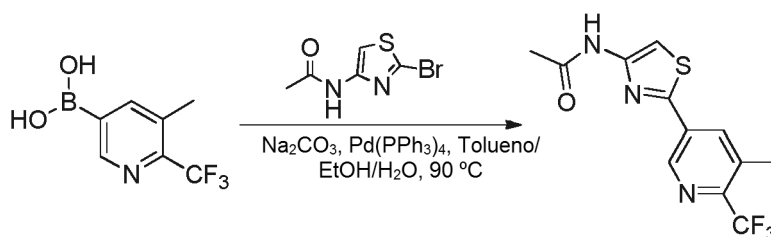
Etapla 2 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina



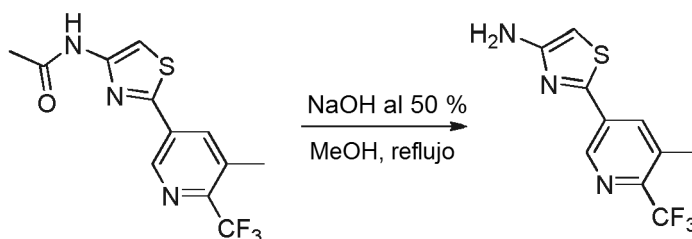
15 Una mezcla de N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (150,0 mg, 0,38 mmol) en MeOH (5 ml) y una solución acuosa al 50 % de NaOH (0,5 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina (100 mg, rendimiento del 88,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,844 min. MH⁺ 295.

Preparación 53 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina

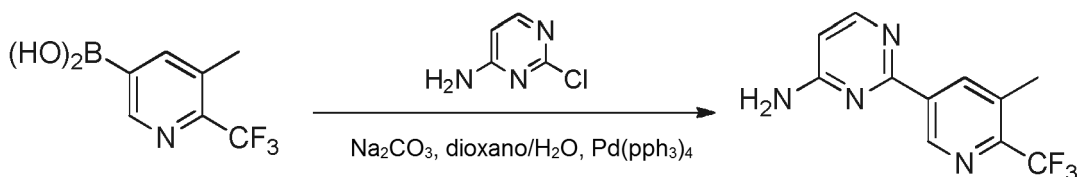


Etapa 1 N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-ilo)

5 A una mezcla de ácido (5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (451,0 mg, 2,2 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (483,8 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H₂O (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,8 g, 5,5 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (127,1 mg, 0,11 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 3:1) para proporcionar el producto del título (500 mg, rendimiento del 75,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 1,331 min. MH⁺ 302.

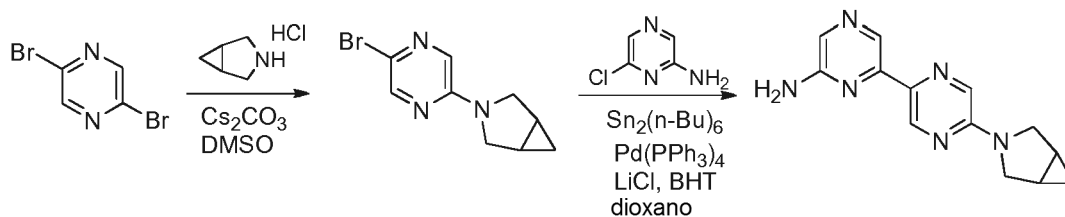
Etapa 2 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina

15 Una mezcla de N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (500,0 mg, 1,7 mmol) en MeOH (10 ml) y NaOH al 50 % (0,8 ml) se agitó a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (360 mg, rendimiento del 83,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,243 min. MH⁺ 260.

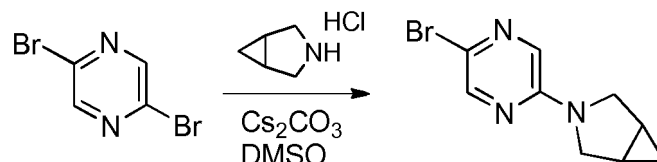
Preparación 54 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-amina

20 A una mezcla de ácido 5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico (50 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (35 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió Na₂CO₃ (78 mg, 0,73 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (5,0 mg, 0,01 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-amina (58 mg, rendimiento del 93,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,522 min. MH⁺ 255.

Preparación 55 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina

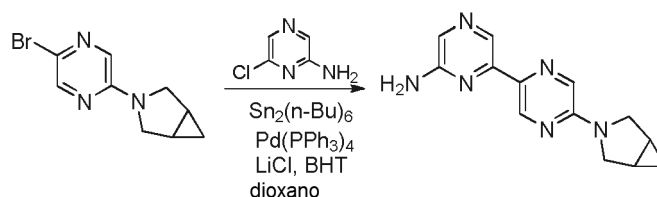


Etapa 1 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



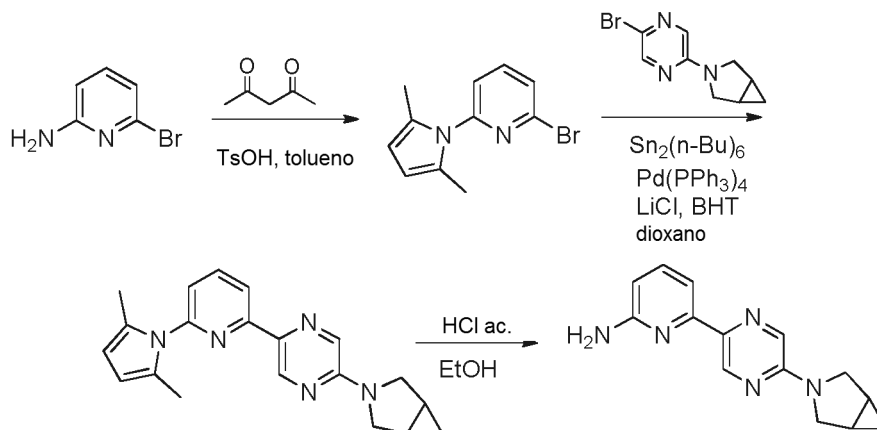
5 A una solución de 2,5-dibromopirazina (1 g, 4,2 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,6 g, 5,04 mmol), seguido de Cs_2CO_3 y la mezcla se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EA (50 ml) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (PE/EA = 5:1) para dar 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (560 mg, rendimiento del 55,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,468 min. MH^+ 240.

10 Etapa 2 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina

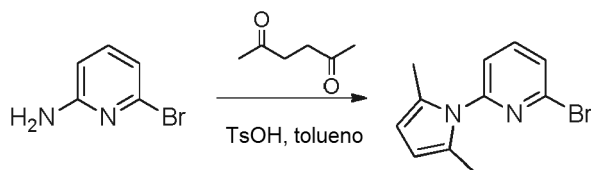


15 Una mezcla de 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (400 mg, 1,66 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (1,08 g, 8,33 mmol), LiCl (84,35 mg, 1,99 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (36,6 mg, 0,166 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó tres veces en una atmósfera de N_2 y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (153 mg, 0,133 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se desgasificó de nuevo y se añadió hexa-*n*-butildiastaño (1,15 g, 1,99 mmol), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N_2 a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50:1 a 20:1) para dar 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina (140 mg, rendimiento del 33,2 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,023 min. MH^+ 255.

20 Preparación 56 6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina

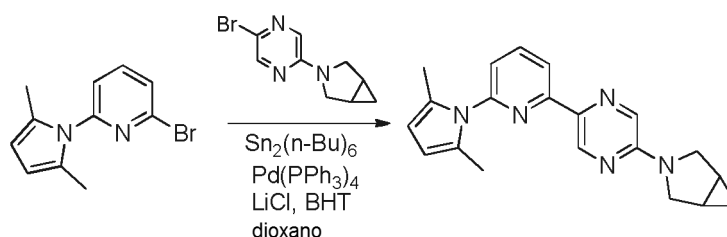


Etapa 1 2-bromo-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina



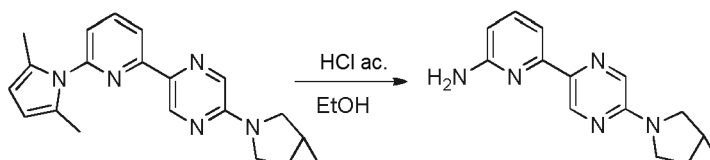
5 A una mezcla de 6-bromopiridin-2-amina (5 g, 28,7 mmol) y acetoniacetona (4,1 ml, 34,7 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato Dean-Stark durante 2 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con EA (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (PE/EA = 20:1) para dar 2-bromo-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina (6,8 g, rendimiento del 94,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,575 min. MH⁺ 251.

Etapas 2 3-(5-(6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)pirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



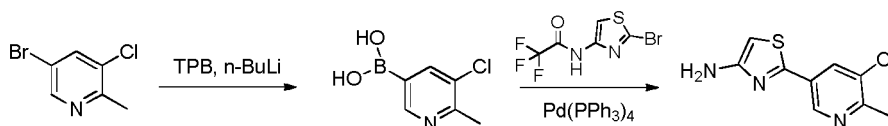
10 Una mezcla de 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (240 mg, 1 mmol), 2-bromo-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina (250 mg, 1 mmol), LiCl (42,2 mg, 1 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (50 mg, 0,227 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó tres veces en una atmósfera de N₂ y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (92,4 mg, 0,08 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó de nuevo y se añadió hexa-*n*-butildiastaño (696 mg, 1,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 80:1 a 50:1) para dar 3-(5-(6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)pirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (130 mg, rendimiento del 39,2 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,905 min. MH⁺ 332.

Etapas 3 6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina

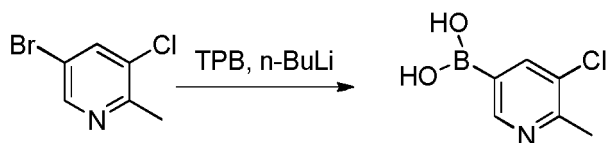


20 A una solución de 3-(5-(6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)pirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (130 mg, 0,392 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl ac. concentrado (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20:1) para dar 6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (56 mg, rendimiento del 59,4) en forma de un sólido de color pardo oscuro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,890 min. MH⁺ 254.

Preparación 57 2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina



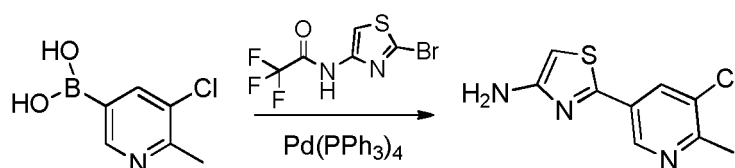
Etapas 1 ácido 5-cloro-6-metilpiridin-3-ilborónico



5

A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-metilpiridina (1,03 g, 5 mmol) y $(i\text{-PrO})_3\text{B}$ (2,24 ml, 10 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (3,75 ml, 1,6 M en hexano, 6 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después de agitarse la mezcla a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, se inactivó con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y la capa acuosa se lavó con Éter (2 x 10 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a pH ~ 8 con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar ácido 5-cloro-6-metilpiridin-3-ilborónico (650 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 0,458 min. MH^+ 172

Etapas 2 2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina

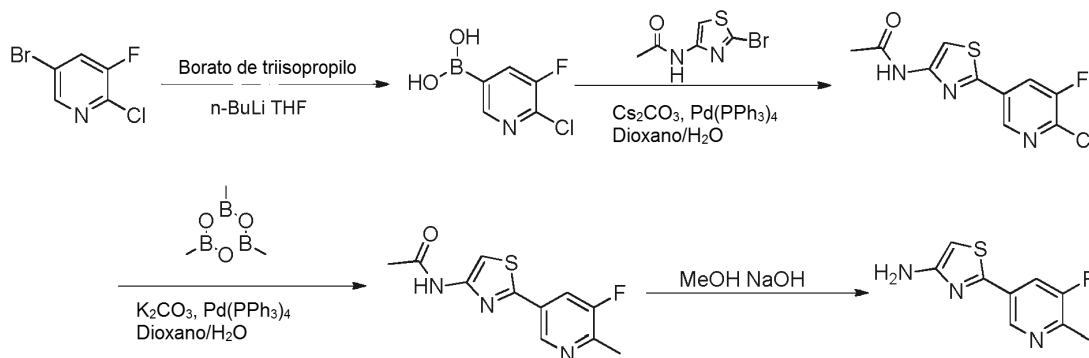


10

A una mezcla de ácido 5-cloro-6-metilpiridin-3-ilborónico (600 mg, 3,5 mmol), N -(2-bromotiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,06 g, 3,85 mmol) en EtOH (18 ml), H_2O (9 ml) y tolueno (36 ml) se añadió Na_2CO_3 (1,16 g, 10,5 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (203 mg, 1,75 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: acetona = 10:1) para proporcionar 2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina (120 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 1,225 min. MH^+ 226.

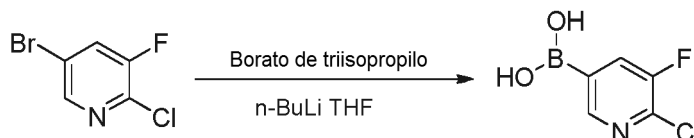
15

Preparación 58 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina



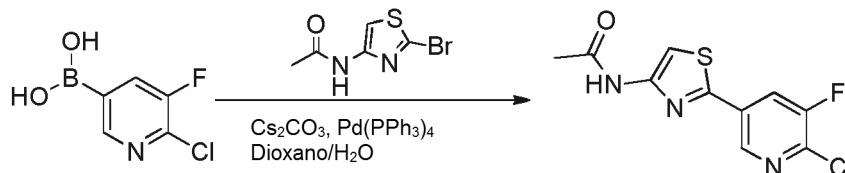
20

Etapas 1 ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)borónico

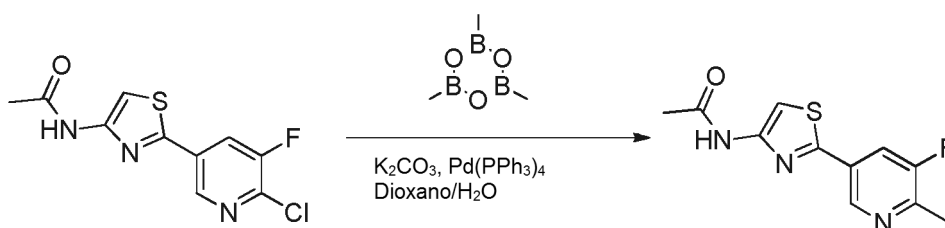


25

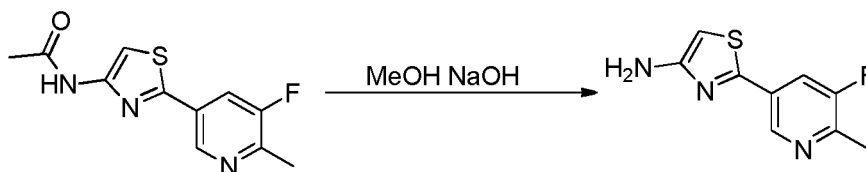
A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (1 g, 4,78 mmol) y borato de triisopropilo (2,2 ml, 9,56 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota $n\text{-butillitio}$ (3,6 ml, 1,6 M, 5,95 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se vertió en H_2O y el THF se evaporó. La capa de H_2O se ajustó a pH 14 con NaOH (1 M) y se extrajo con Éter. Después, la capa de H_2O se ajustó a pH 5 con HCl (6 M) y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)borónico (600 mg, rendimiento del 71,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,635 min.

MH⁺ 178.**Etapas 2 N-(2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida**

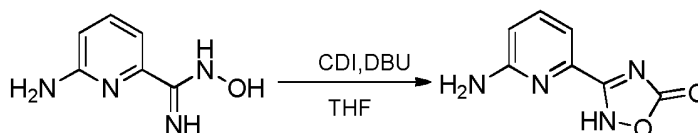
5 A una solución de N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (750 mg, 3,41 mmol), ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)borónico (600 mg, 3,41 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,80 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (345 mg, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 8:1) para proporcionar N-(2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (800 mg, rendimiento del 86,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,194 min. MH⁺ 272.

Etapas 3 N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

15 A una solución de N-(2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (700 mg, 2,58 mmol), trimetilboroxina (0,40 ml, 2,84 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (712 mg, 5,16 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 4 h. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 3:1) para proporcionar N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (370 mg, rendimiento del 57,18 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,252 min. MH⁺ 252.

Etapas 4 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina

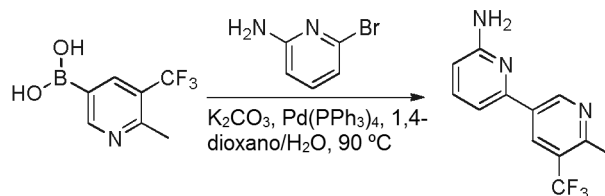
25 A una solución de N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (370 mg, 1,47 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH al 50 % (2 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-amina (40 mg, rendimiento 58,82 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,068 min. MH⁺ 210.

Preparación 59 (S)-metil 3-(6-aminopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona

30 A una solución de 6-amino-N-hidroxipicolinimidamida (300 mg, 1,97 mmol) en THF (10 ml) se añadió CDI (447,60 mg, 2,76 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 h, después la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió

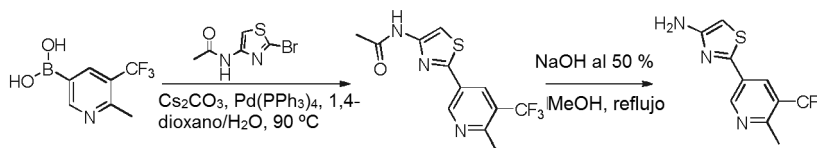
DBU (0,41 ml, 2,76 mmol). Después de agitar la reacción a TA durante una noche se añadió agua. El sólido se retiró por filtración y se lavó con HCl ac. (0,5 M), el material acuoso se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(6-aminopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona (300 mg, rendimiento del 85,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,694 min. MH^+ 179.

Preparación 60 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina

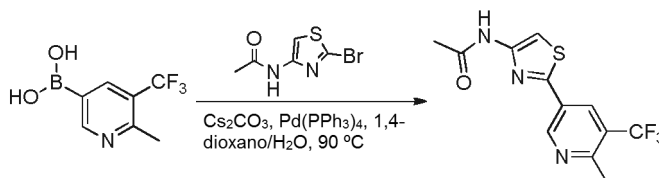


A una mezcla de ácido (6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (205,0 mg, 1,0 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (172,0 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se añadió carbonato potásico (276,4 mg, 2,0 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,8 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina (180 mg, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,499 min. MH^+ 254.

Preparación 61 2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina

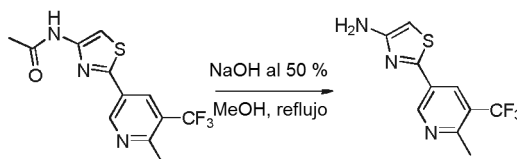


Etapa 1 N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



A una mezcla de ácido (6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (451,0 mg, 2,2 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)acetamida (483,8 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,79 g, 5,5 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N_2 , se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127,1 mg, 0,11 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 4:1) para proporcionar N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (550 mg, rendimiento del 83,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,458 min. MH^+ 302.

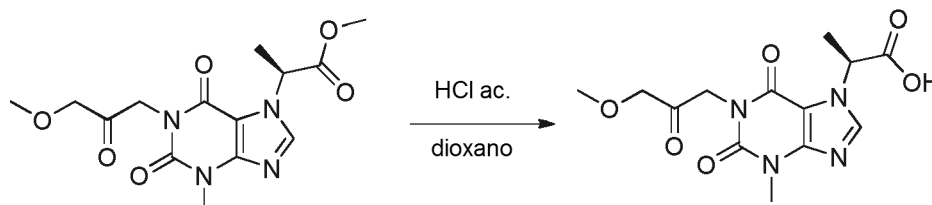
Etapa 2 2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina



Una mezcla de N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (550,0 mg, 1,8 mmol) en MeOH (8 ml) y una solución acuosa al 50 % de NaOH (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar 2-(6-metil-5-

(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina (420 mg, rendimiento del 88,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,343 min. MH⁺ 260.

Preparación 62 ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico

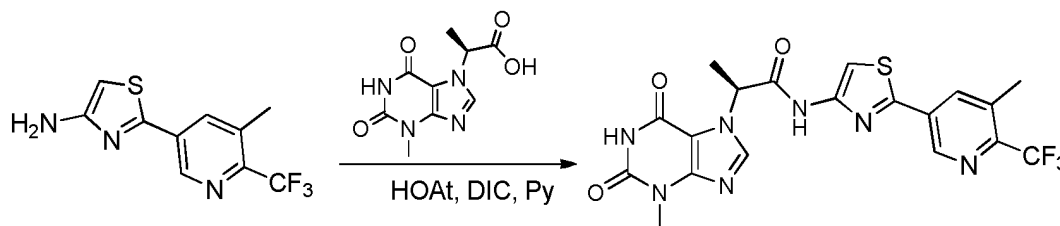


5

A una solución de 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (300 mg, 0,887 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl ac. concentrado (6 M, 5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 1:2) para dar ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (260 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,385 min, MH⁺ 324.

10

Preparación 63 (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



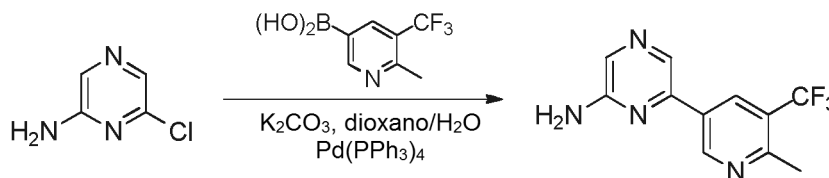
15

A una solución de ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (73 mg, 0,308 mmol) y 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina (80 mg, 0,308 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HOAt (42 mg, 0,308 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,07 ml, 0,925 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,07 ml, 0,462 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (DCM: MeOH =20:1) para proporcionar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida (130 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 3,042 min, MH⁺ 465.

20

25

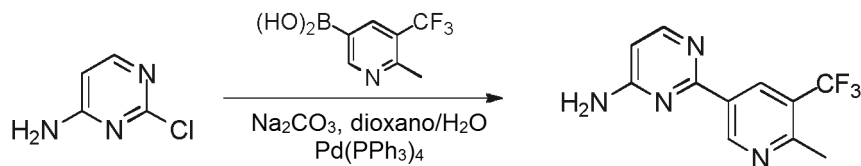
Preparación 64 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina



30

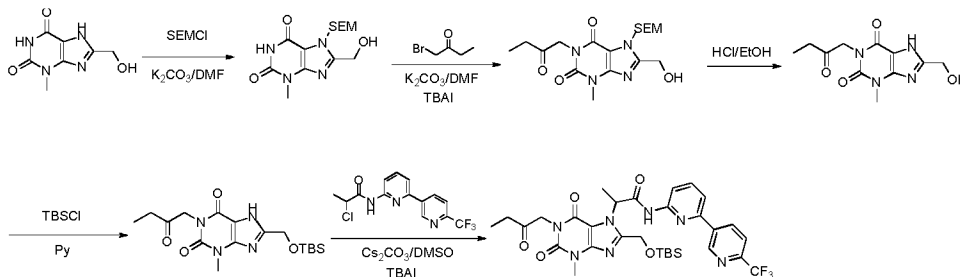
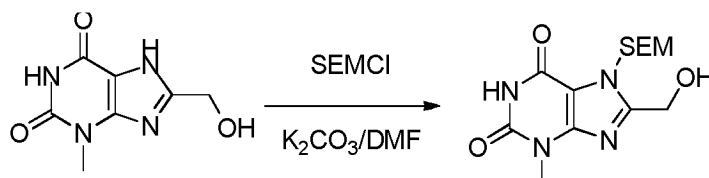
35

A una mezcla de ácido 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico (200,0 mg, 1,0 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (130,0 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (2 ml) se añadió carbonato potásico (346,0 mg, 2,5 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,5 mg, 0,01 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina (178 mg, rendimiento del 69,78 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,058 min. MH⁺ 255.

Preparación 65 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina

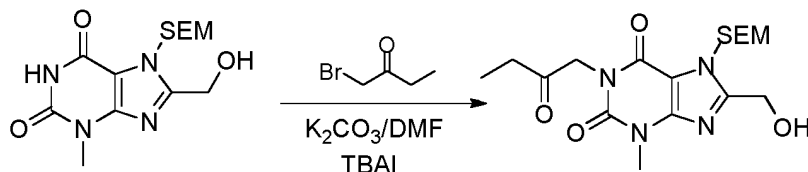
5 A una mezcla de ácido 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico (359,0 mg, 1,93 mmol), 2-cloropirimidin-4-amina (250,0 mg, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (2 ml) se añadió Na₂CO₃ (465,0 mg, 4,4 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (21,5 mg, 0,019 mmol) se añadió en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-amina (330 mg, rendimiento del 73,99 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 Tiempo de retención (CL-EM): 0,812 min. MH⁺ 255.

Preparación 66 2-(8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida**Etap 1 8-(hidroximetil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona**

15 A una mezcla de 8-(hidroximetil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,0 g, 10,2 mmol), carbonato potásico (4,23 g, 30,59 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,8 ml, 10,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener 8-(hidroximetil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,6 g, rendimiento 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,210 min. MH⁺ 327.

20

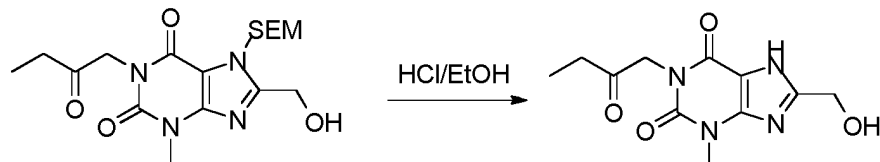
Etap 2 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

25 A una solución de 8-(hidroximetil)-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (300 mg, 0,919 mmol) en DMF (300 ml) se añadió carbonato potásico (254 mg 1,84 mmol), TBAI (30 mg 0,081 mmol), seguido de la adición gota a gota de 1-bromobutan-2-ona (166 mg, 1,1 mmol), la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 40:1) para proporcionar 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-7-((2-

30

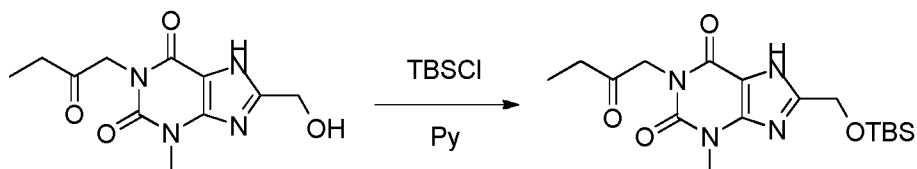
(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (350 mg, rendimiento 96 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,477 min. MH⁺ 396.

Etapas 3 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



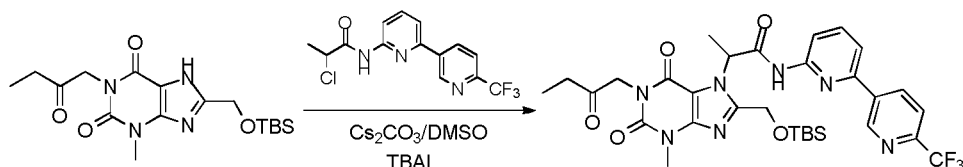
- 5 A una solución de 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (300 mg, 2,3 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió ácido clorhídrico conc. (2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a un tercio del volumen. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 1 N de NaOH a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (160 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,384 min. MH⁺ 267.

Etapas 4 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



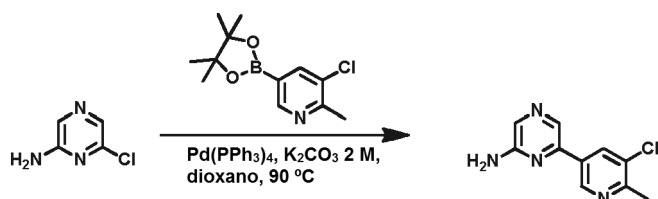
- 15 A una mezcla de 8-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (100 mg, 0,375 mmol) en piridina (3 ml) se añadió en porciones TBSCl (339 mg, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (8 ml) y después se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de LiCl (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (140 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,577 min. MH⁺ 381.

- 20 **Etapas 5 2-(8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida**



- 25 A una mezcla de 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-1-(2-oxobutil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (60 mg, 0,157 mmol), 2-cloro-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida (52 mg, 0,157 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ (92 mg, 0,394 mmol) y TBAI (6 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y después se extrajo con EA (3x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó con cromatografía en columna (eluyendo con DCM: MeOH = 30:1) para proporcionar 2-(8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida (12 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 2,042 min. MH⁺ 674.

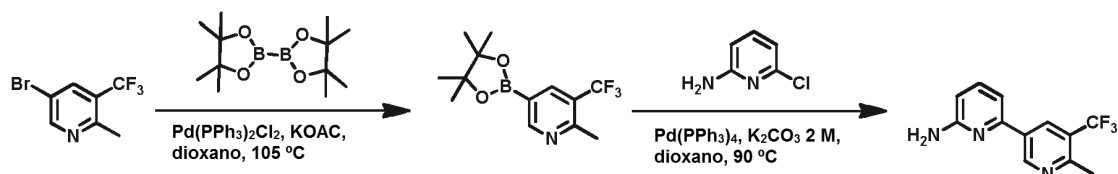
Preparación 67 6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-amina



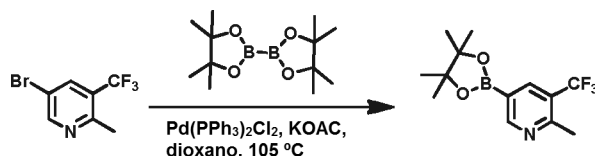
A una solución de 6-cloropirazin-2-amina (413 mg, 2,96 mmol) en dioxano (12 ml) en un tubo cerrado

- 5 herméticamente se añadió 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (750 mg, 2,96 mmol) y carbonato potásico ac. (2 M, 4,44 ml, 8,88 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (171 mg, 0,148 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/Hep (20:80 a 100:0) para dar 6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-amina (346 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM: MH⁺ 221 y T_R = 2,162 min.

Preparación 68 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina

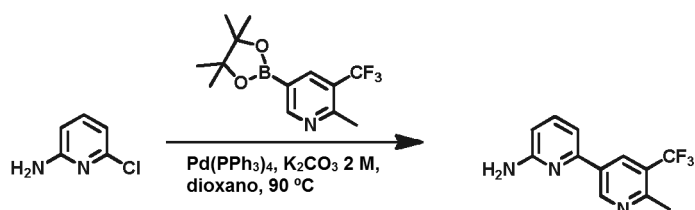


10 Etapa 1 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina



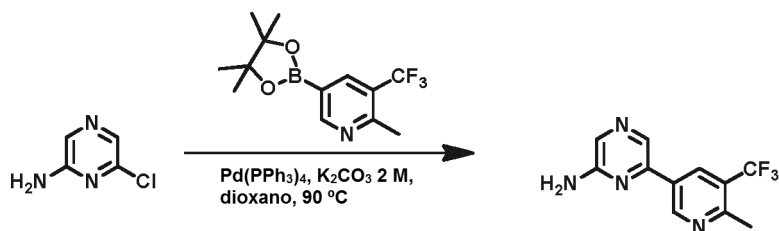
- 15 A una solución de 5-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 4,17 mmol) en dioxano (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió 4,4,4',5,5,5'-octametil-2-2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,59 g, 6,25 mmol) y KOAc (819 mg, 8,34 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos, después se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0147 mg, 0,021 mmol). La reacción se calentó a 105 °C durante 18 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/HEP (5:95 a 30:70) para dar 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (1,2 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH⁺ 206 (se convierte en ácido borónico en la CLEM) y T_R = 1,804 min.

20 Etapa 2 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina



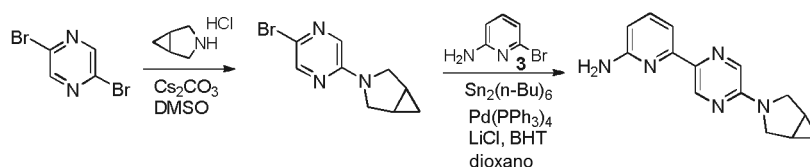
- 25 A una solución de 6-cloropiridin-2-amina (723 mg, 4,18 mmol) en dioxano (18 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (1,20 g, 4,18 mmol) y carbonato potásico ac. (2 M, 6,27 ml, 12,54 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 min, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (242 mg, 0,209 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 4 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/Hep (5:95 a 30:70) para dar 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina (1,02 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM: MH⁺ 254 y T_R = 1,814 min.

30 Preparación 69 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina

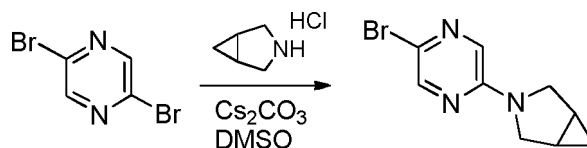


5 A una solución de 6-cloropirazin-2-amina (465 mg, 3,59 mmol) en dioxano (15 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (1,03 g, 3,59 mmol) y carbonato potásico ac. (2 M, 5,39 ml, 12,54 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (207 mg, 0,180 mmol) y después se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/Hep (10:90 a 30:70) para dar 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina (707 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM: MH⁺ 255 y Tr = 2,507 min.

10 Preparación 70 6-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina

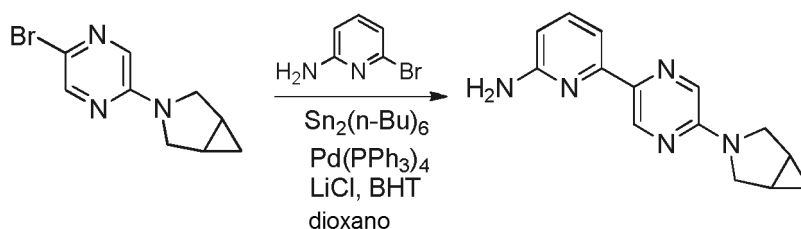


Etapa 1 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



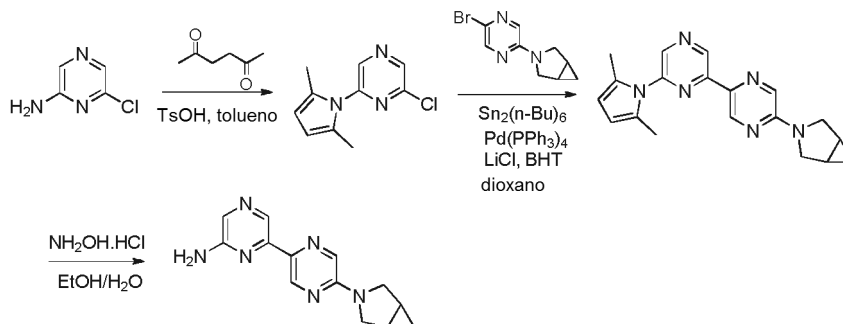
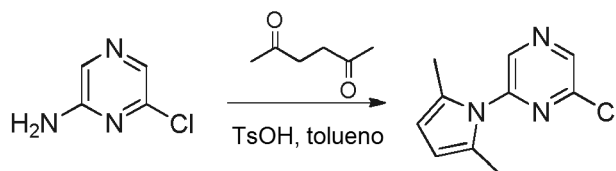
15 A una solución de 2,5-dibromopirazina (4,65 g, 19,57 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió clorhidrato de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,8 g, 15,05 mmol), seguido de Cs₂CO₃ (12,26 g, 37,63 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con agua y salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (PE/EA = 5:1) para dar 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (3,3 g, rendimiento del 91,32 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,468 min. MH⁺ +240.

20 Etapa 2 6-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina

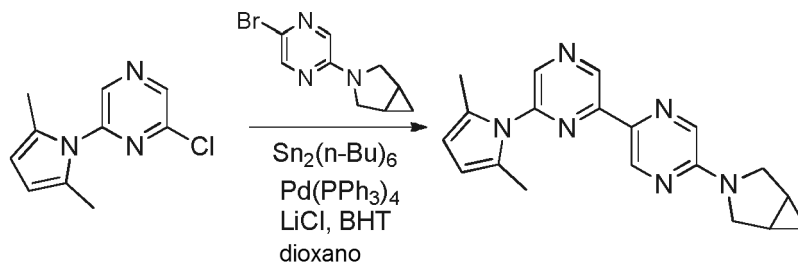


25 Una mezcla de 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,3 g, 5,4 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (1,12 g, 6,5 mmol), LiCl (229 mg, 5,4 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (220 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó tres veces con N₂ y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (499 mg, 0,43 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó de nuevo y se añadió hexa-*n*-butildiastaño (6,26 g, 10,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 40 h. La mezcla se diluyó con EA (200 ml) y se lavó con una solución ac. de KF, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró a sequedad, y el producto en bruto se purificó con cromatografía en columna (DCM/MeOH = 60:1 a 30:1) para dar 6-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (750 mg, rendimiento del 54,8 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,456 min. MH⁺ 254.

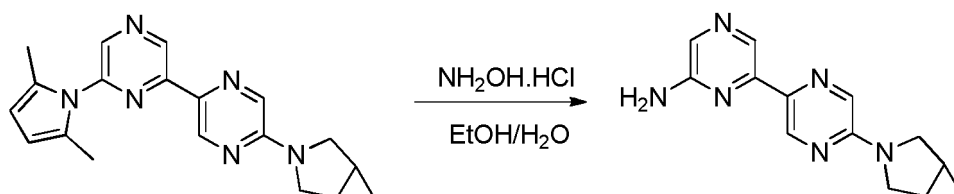
30

Preparación 71 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina**Etapas 1 2-cloro-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirazina**

- 5 A una mezcla de 6-cloropirazin-2-amina (5 g, 38,6 mmol) y acetilacetona (6,6 g, 57,9 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato Dean-Stark durante 2 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con EA (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (PE/EA = 20:1) para dar 2-cloro-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirazina (6,1 g, rendimiento del 77,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 Tiempo de retención (CL-EM): 1,503 min. MH⁺ 208.

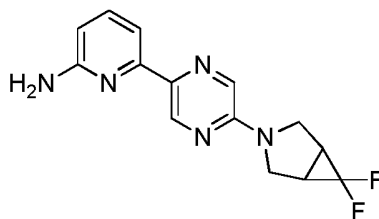
Etapas 2 3-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2,2'-bipirazin-5-il)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano

- 15 Una mezcla de 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2,6 g, 10,8 mmol), 2-cloro-6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirazina (2,6 g, 12,52 mmol), LiCl (530 mg, 12,52 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (220 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se desgasificó tres veces con N₂ veces y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,1 g, 1 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó de nuevo y se añadió hexa-*n*-butildiastaño (14,5 g, 25,64 mmol), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 40 h. La mezcla se diluyó con EA (200 ml) y se lavó con una solución ac. de KF, salmuera, sucesivamente, se secó y se concentró a sequedad para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (PE/EA = 5:1 a 1:1) para dar 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina (1,4 g, rendimiento del 33,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de retención (CL-EM): 1,964 min. MH⁺ 333.
- 20

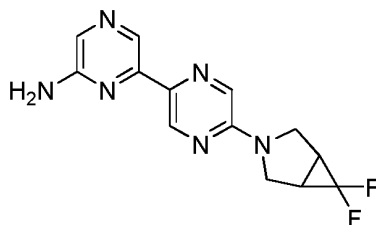
Etapas 3 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina

5 A una solución de 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina (850 mg, 2,56 mmol) en EtOH/H₂O (20 ml/ 5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,77 g, 25,57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla se concentró a un tercio del volumen y se basificó añadiendo una solución ac. 2 N de NaOH a 0 °C. La mezcla se extrajo dos veces con DCM y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (DCM/MeOH= 60:1 a 30:1) para dar 5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,2'-bipirazin-6-amina (410 mg, 21,0 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,832 min. MH⁺ 255.

El procedimiento expuesto anteriormente se usó para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida adecuados.

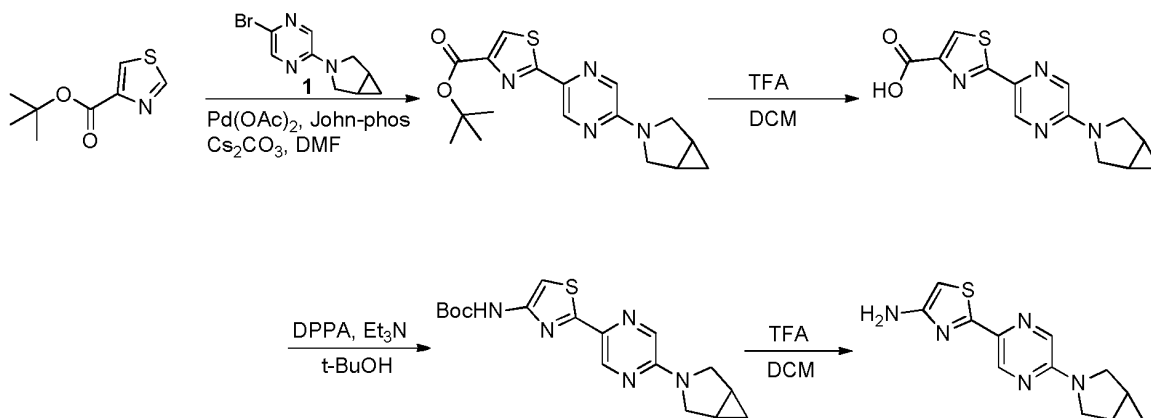


Tiempo de retención (CL-EM): 0,521 min. MH⁺ +290.

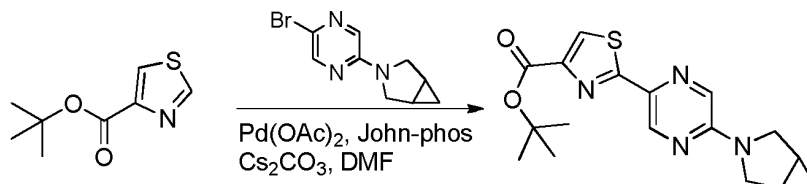


Tiempo de retención (CL-EM): 0,652 min. MH⁺ +291.

Preparación 72 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-amina



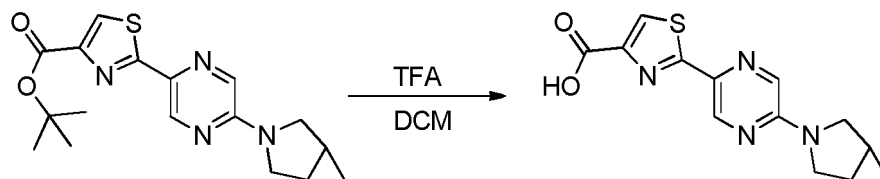
Etapa 1 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (928 mg, 5,02 mmol), 3-(5-bromopirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1 g, 4,18 mmol) en DMF (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2,7 g, 8,36 mmol). Después de desgasificarse tres veces la mezcla con N₂, se añadieron Pd(OAc)₂ (94 mg, 0,42 mmol) y JohnPhos (146 mg, 0,42 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 4:1) para proporcionar 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg,

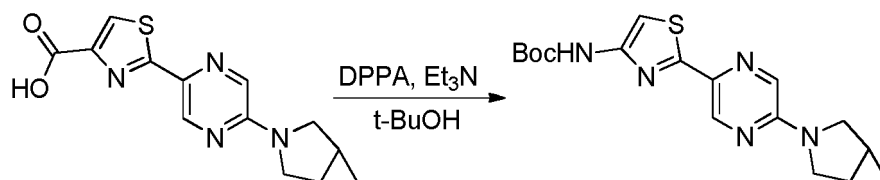
rendimiento del 55,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,347 min. MH⁺ 345.

Etap 2 ácido 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxílico



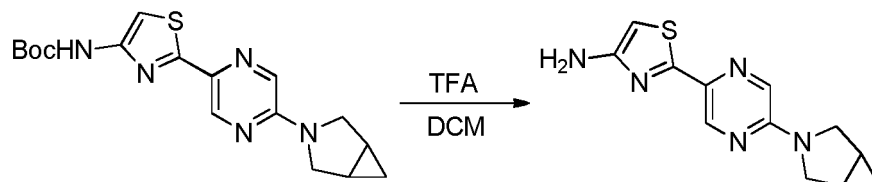
5 A una solución de 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 2,31 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad. El producto en bruto se lavó con éter para dar ácido 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxílico (500 mg, rendimiento del 74,9 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,790 min. MH⁺ 289.

Etap 3 2-(5-(3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



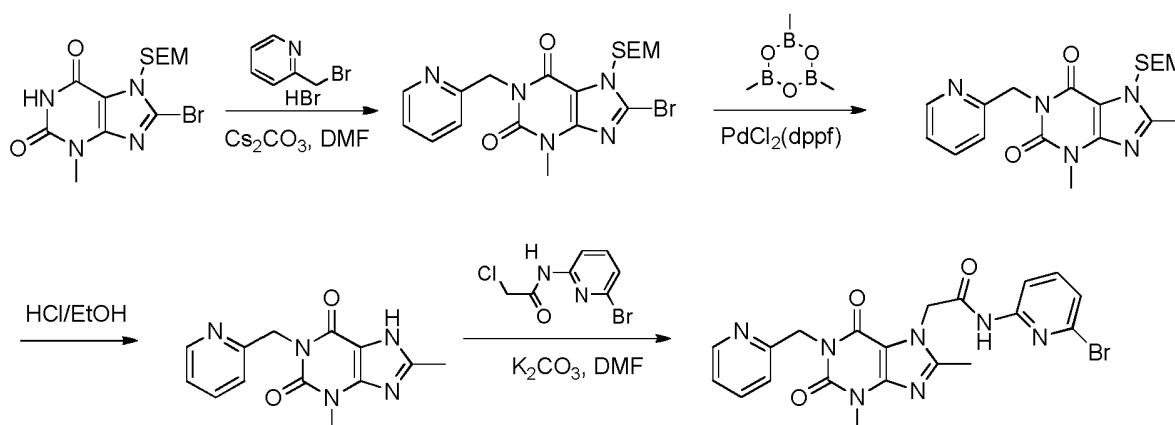
10 Se añadió gota a gota azida difenilfosfónica (0,45 ml, 2,12 mmol) a una mezcla de ácido 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-carboxílico (500 mg, 1,73 mmol) y Et₃N (0,35 ml, 2,60 mmol) en *t*-BuOH (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 10:1) para proporcionar 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (5, 130 mg, rendimiento del 20,8 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,543 min. MH⁺ 360.

Etap 4 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-amina

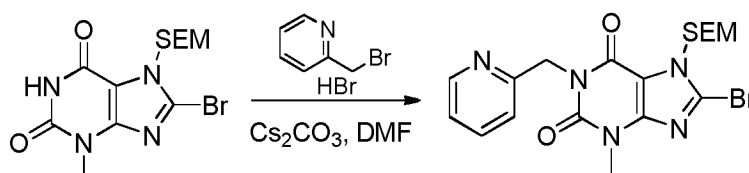


20 A una solución de 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,36 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con carbonato potásico sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-amina (80 mg, rendimiento del 85,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,790 min. MH⁺ 260.

Preparación 73 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

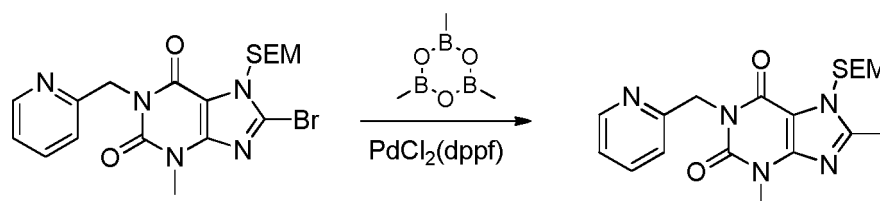


Etapa 1 8-bromo-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



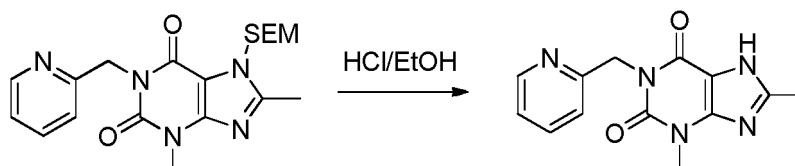
5 A una mezcla de 8-bromo-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,9 g, 9,78 mmol) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (3,0 g, 11,74 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato de cesio (6,5 g, 19,57 mmol) y TBAI (142,7 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con DCM. La solución resultante se lavó con LiCl ac. s., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 5:1) para proporcionar 8-bromo-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,5 g, rendimiento del 66,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,534 min. MH⁺ 468.

Etapa 2 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



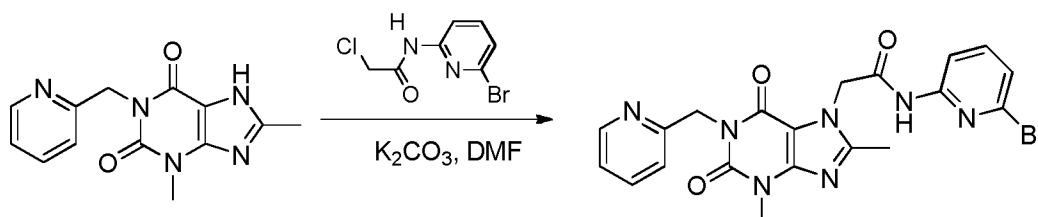
15 A una mezcla de 8-bromo-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,1 g, 2,14 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (404 mg, 3,22 mmol) y carbonato potásico (593 mg, 4,29 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,11 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con EP/AE = 1/1) para proporcionar 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (800 mg, rendimiento del 93,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,232 min. MH⁺ 403.

Etapa 3 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



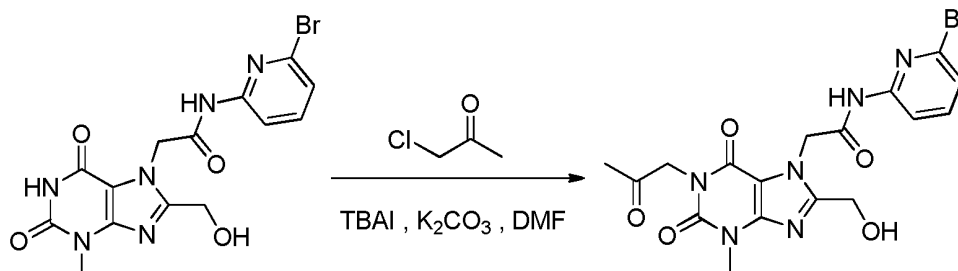
25 A una solución agitada de 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (800 mg, 1,99 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl conc. (1 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a refluxo durante 2 h y después se enfrió a TA. La mezcla se concentró a sequedad para dar 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona en bruto (490 mg, rendimiento del 98,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente sin purificación adicional. Tiempo de retención (CL-EM): 0,386 min. MH⁺ 272.

Etapa 4 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



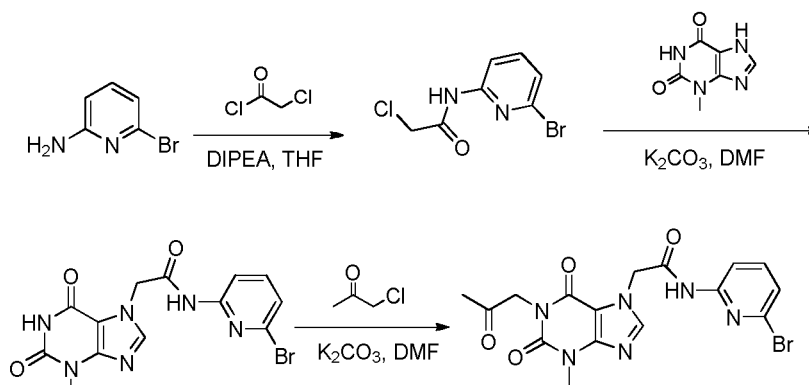
Una mezcla de 3,8-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (490 mg, 1,81 mmol), TBAI (68 mg, 0,018 mmol), N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (541 mg, 2,17 mmol) y carbonato potásico (499 mg, 3,61 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y después se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 60:1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (740 mg, rendimiento del 84,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,081 min. MH⁺ 486.

Preparación 74 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

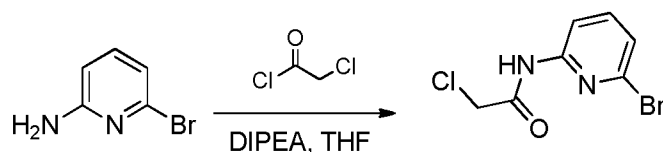


Una mezcla de N-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-[8-hidroximetil-3-metil-2,6-dimetileno-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il]-acetamida (370 mg, 0,94 mmol), carbonato potásico (260 mg, 1,88 mmol), TBAI (58 mg, 0,09 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 15:1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (136 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,815 min. MH⁺ 465.

Preparación 75 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida

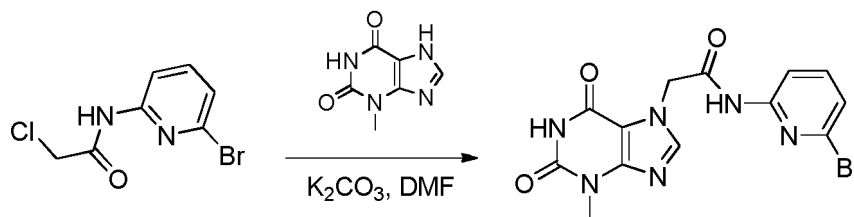


Etapa 1 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida



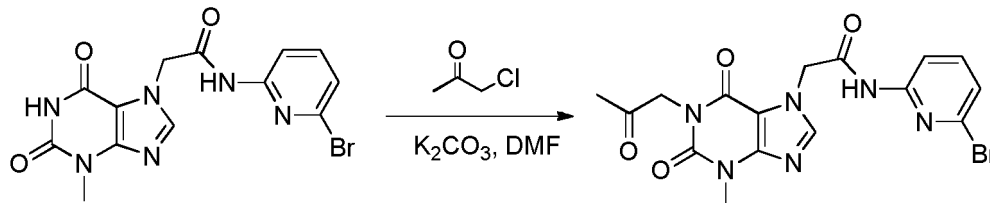
5 A una solución de 6-bromopiridin-2-amina (5 g, 28,90 mmol) y TEA (10,0 ml, 43,35 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (3,45 ml, 72,25 mmol) a TA en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 20:1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (3,0 g, rendimiento del 41,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,276 min. MH⁺ 251.

Etapa 2 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)acetamida



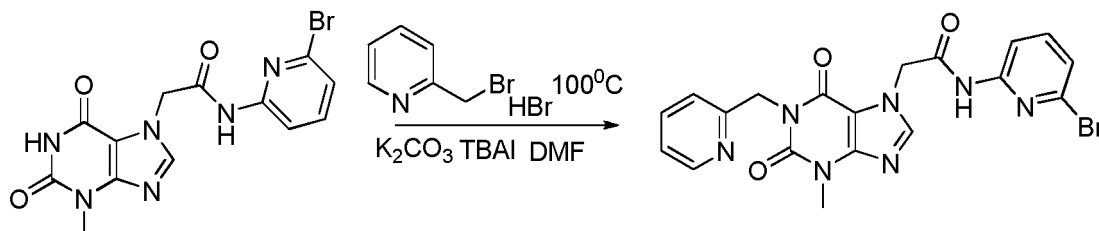
10 A una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (3,0 g, 12,04 mmol) y 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,2 g, 13,24 mmol) en DMF (60 ml) se añadió carbonato potásico (2,16 g, 15,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se filtró. El sólido se recogió y se secó al vacío para dar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (4,2 g, rendimiento del 83,7 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,658 min. MH⁺ 379.

Etapa 3 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida



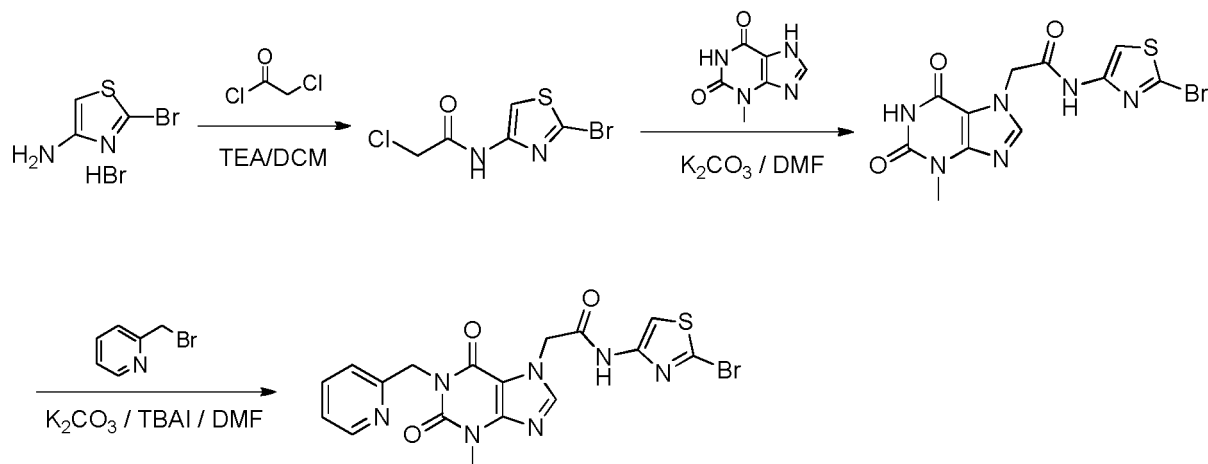
20 Una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (5, 1,5 g, 3,96 mmol), 1-cloropropan-2-ona (0,47 ml, 5,93 mmol), carbonato potásico (1,37 g, 9,89 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó dos veces con agua, se recogió, se secó al vacío y después se recristalizó en etanol para dar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (835 mg, rendimiento del 48,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,100 min. MH⁺ 435.

25 Preparación 76 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

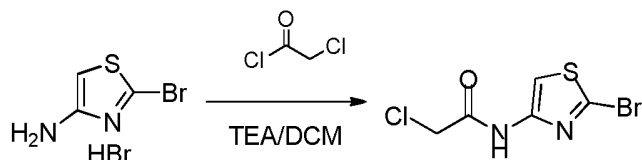


30 A una solución de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (1,5 g, 3,97 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron carbonato potásico (1,6 g, 12 mmol), 2-(bromometil)piridina (1,2 g, 4,76 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,081 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con LiCl acuoso s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (450 mg, rendimiento del 24,2 %) en forma de un sólido de color gris. Tiempo de retención (CL-EM): 0,473 min. MH⁺ 470.

Preparación 77 N-(2-bromotiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



Etapas 1 N-(2-bromotiazol-4-il)-2-cloroacetamida

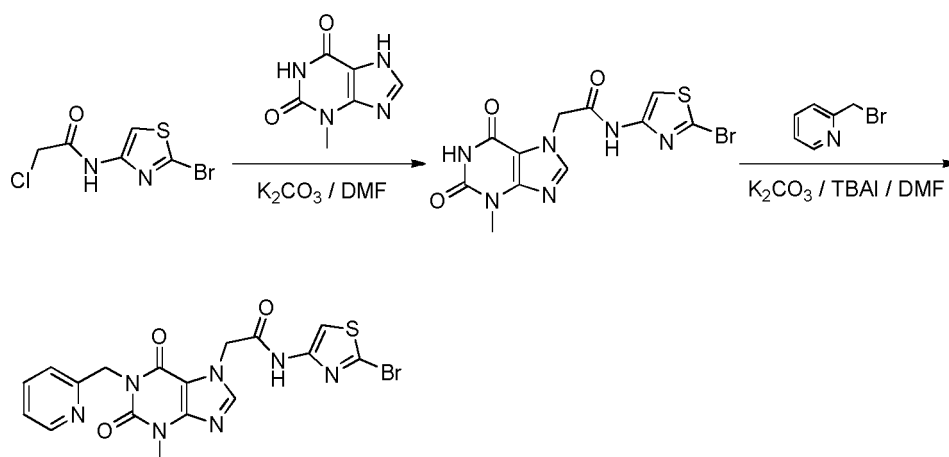


5

A una solución de bromhidrato de 2-bromotiazol-4-amina (1 g, 3,85 mol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió lentamente TEA (1,5 g, 15,4 mol) a 0 °C. La solución se agitó durante 15 min a la misma temperatura y después se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (651 mg, 5,77 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 2:1) para proporcionar N-(2-bromotiazol-4-il)-2-cloroacetamida (650 mg, rendimiento del 66,1 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10

Etapas 2 N-(2-bromotiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

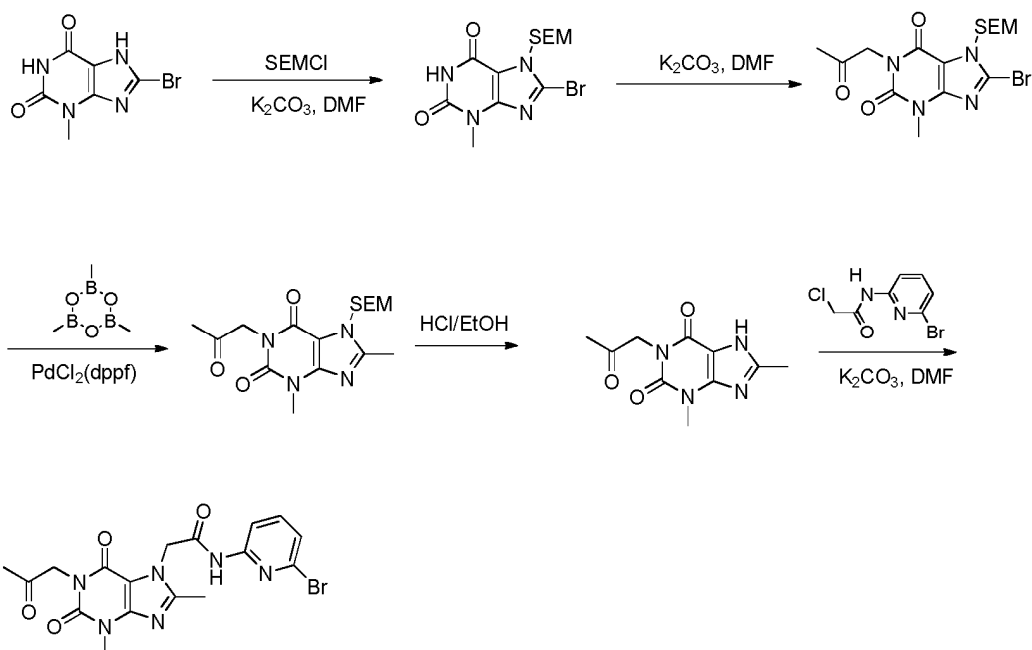


A una mezcla de 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (250 mg, 1,50 mmol), N-(2-bromotiazol-4-il)-2-cloroacetamida (346 mg, 1,35 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato potásico (250 mg, 1,81 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, se añadieron 2-(bromometil)piridina (400 mg, 2,25 mmol), carbonato potásico (200 mg, 3,76 mmol) y TBAI (10 mg) en la mezcla. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso s., se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM: MeOH = 20:1) para dar N-(2-bromotiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (270 mg, rendimiento del 54,0 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,874 min. MH⁺ 477.

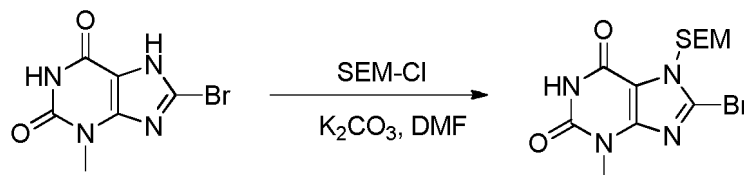
15

20

Preparación 78 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida

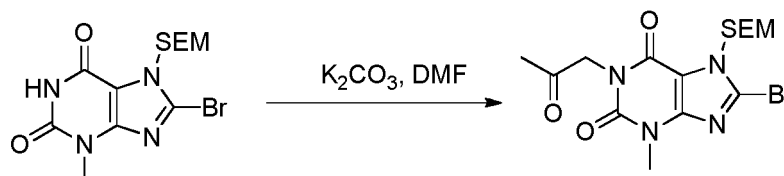


Etapa 1 8-bromo-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



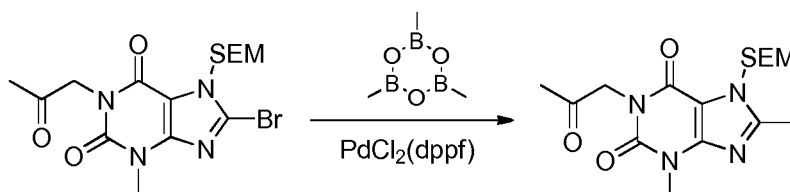
- 5 A una mezcla de 8-bromo-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (3 g, 0,012 mol) y carbonato potásico (3,4 g, 0,024 mol) en DMF (30 ml) se añadió SEM-Cl (2,45 g, 0,014 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua, LiCl acuoso al 10 %, sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se lavó con EtOH para proporcionar 8-bromo-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (3,5 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,364. MH⁺-CO 347.

10 Etapa 2 8-bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



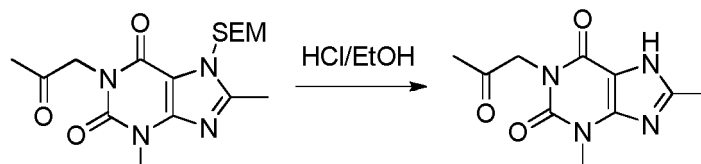
- 15 A una mezcla de 8-bromo-3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,5 g, 4,01 mmol), TBAI (148 mg, 0,4 mmol) y carbonato potásico (3,4 g, 0,024 mol) en DMF (30 ml) se añadió 1-cloropropan-2-ona (422 mg, 4-81 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (60 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH y se secó al vacío para proporcionar 8-bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,6 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,639 min. (MH⁺-CO) 403.

Etapa 3 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



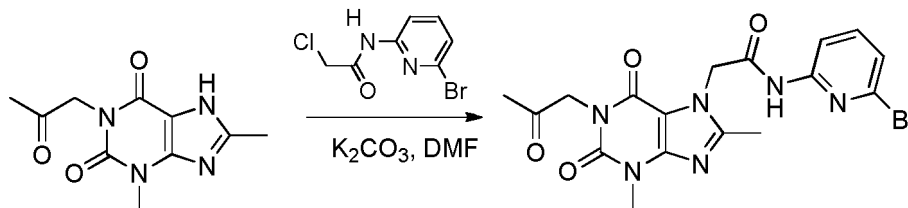
5 A una mezcla de 8-bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,5 g, 3,48 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (526 mg, 4,17 mmol) y carbonato potásico (960 mg, 6,96 mmol) en dioxano (400 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (254 mg, 0,348 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N₂, después la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con EP/AE = 1/1) para proporcionar 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (650 mg, rendimiento del 50,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,454 min. MH⁺ 339.

Etapa 4 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



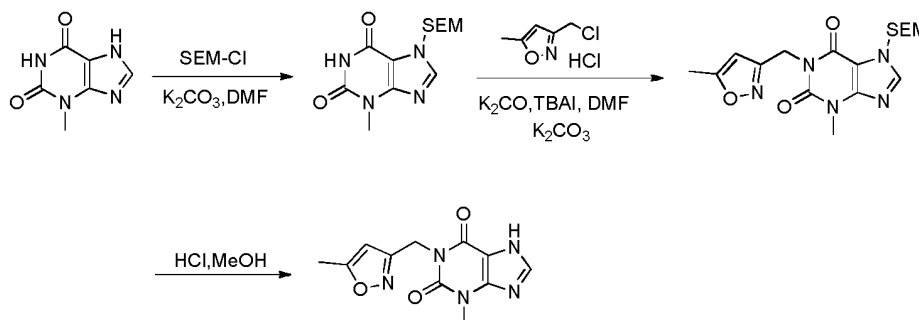
15 A una solución agitada de 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (650 mg, 1,77 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió HCl conc. (3 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se concentró a sequedad para dar 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (410 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención (CL-EM): 0,405 min. MH⁺ 237.

Etapa 5 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida

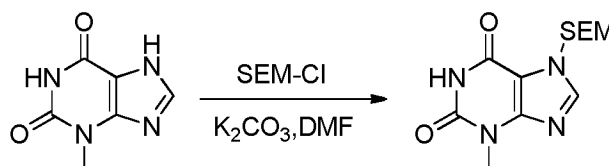


25 Una mezcla de 3,8-dimetil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (410 mg, 1,73 mmol), TBAI (64 mg, 0,017 mmol), N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (514 mg, 2,07 mmol) y carbonato potásico (477 mg, 3,46 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml) y después se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM/MeOH = 80/1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (550 mg, rendimiento del 65,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,024 min. MH⁺ 449.

Preparación 79 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H) - diona



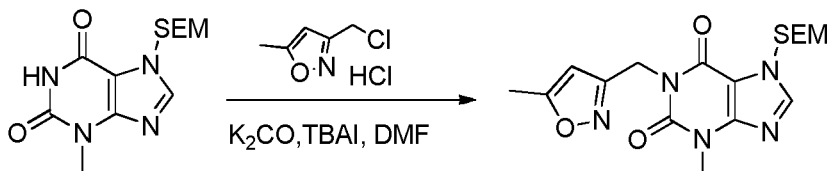
Etapa 1 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H) -diona



A una solución agitada de 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (5 g, 30,10 mmol) y carbonato potásico (6,24 g, 45,14 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (5,33 ml, 30,10 mmol). Después de la

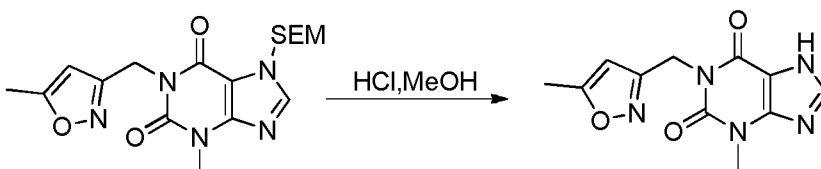
adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó con LiCl ac. s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 3-metil-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (3,78 g, rendimiento del 42,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,160 min. MH^+ 297.

5 Etapa 2 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



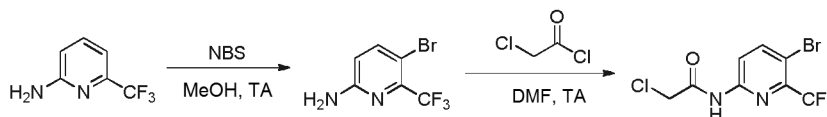
10 A una mezcla de 3-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,0 g, 3,37 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (665,80 mg, 5,06 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,17 g, 8,43 mmol) y TBAI (61,84 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con LiCl ac. s. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 5:1) para proporcionar 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (750 mg, rendimiento del 56,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,476 min. MH^+ 392.

15 Etapa 3 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

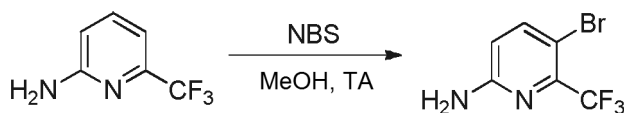


20 A una solución agitada de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (750 mg, 1,92 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl conc. (1 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a TA. La mezcla se concentró a sequedad para dar un producto en bruto de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (415 mg, rendimiento del 82,9 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención (CL-EM): 0,544 min. MH^+ 262.

Preparación 80 N-(5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

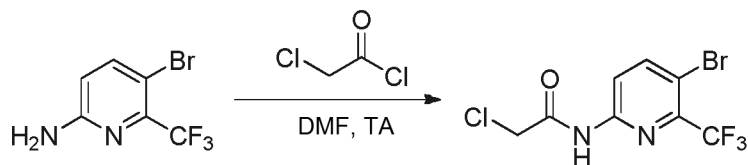


25 Etapa 1 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



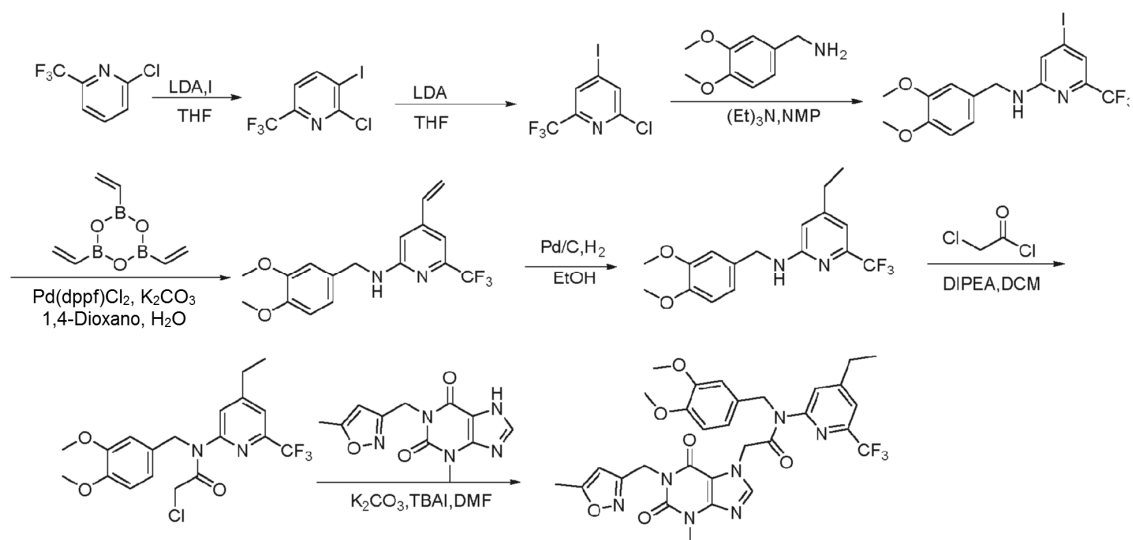
30 A una mezcla de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (600 mg, 3,7 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió en porciones NBS (659 mg, 3,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 73,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,33 min. MH^+ 241.

Etapa 2 N-(5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

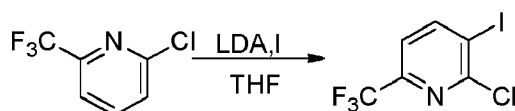


5 A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (72 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,05 ml, 0,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se vertió en EA. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 89,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,64 min. MH⁺ 319.

Preparación 81 N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

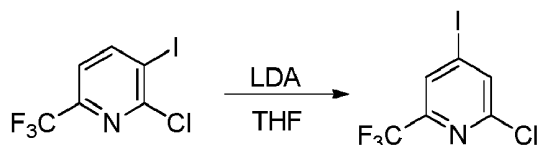


10 **Etapa 1 2-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina**



15 A una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (10,0 g, 55,25 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota LDA (30,39 ml, 2 M) a -78 °C mediante un embudo en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de I₂ (16,84 g, 66,30 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se concentró a presión reducida. La capa acuosa se separó y se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE) para dar la 2-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina (14,3 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

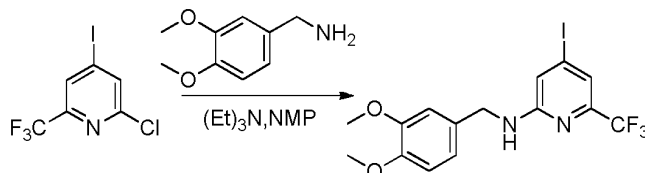
20 **Etapa 2 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)piridina**



25 A una mezcla de 2-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina (3,07 g, 10,0 mmol) en THF (35 ml) se añadió gota a gota LDA (5,5 ml, 2 M) a -78 °C mediante una jeringa en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (15 ml, 1 M) a -78 °C y se agitó durante

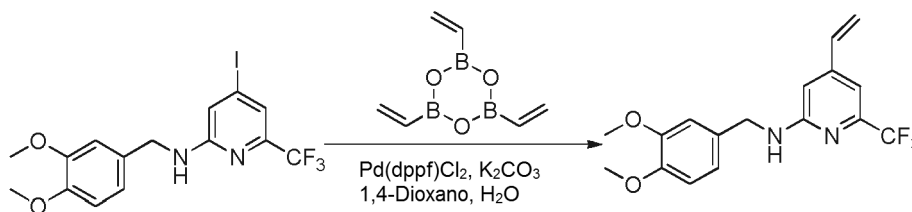
0,5 h. La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 0,5 h más y después se concentró a presión reducida. La capa acuosa se separó y se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE) para dar la 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)piridina (2,5 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Etapa 3 N-(3,4-dimetoxibencil)-4-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



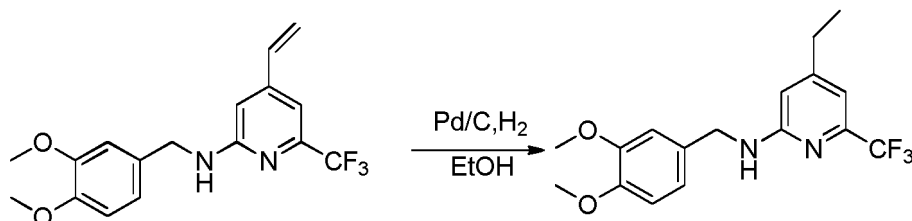
A una solución de 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 3,26 mmol) en NMP (5 ml) se añadió (3,4-dimetoxifenil)metanamina (2,45 ml, 16,29 mmol) y Et_3N (2,26 ml, 16,29 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE:EA = 15:1 a 10:1) para dar la N-(3,4-dimetoxibencil)-4-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (400 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,923 min. MH^+ 439.

Etapa 4 N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-amina



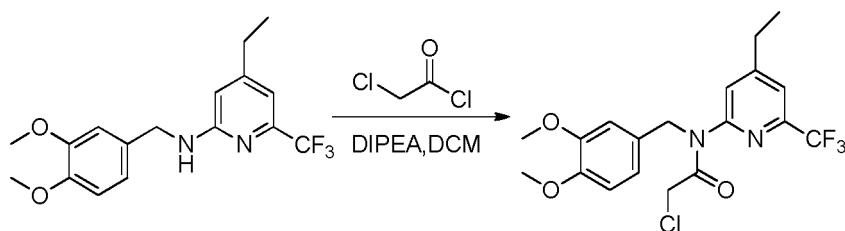
A una solución de N-(3,4-dimetoxibencil)-4-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (320 mg, 0,73 mmol), carbonato potásico (201,64 mg, 1,46 mmol) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (141,65 mg, 0,88 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53,46 mg, 0,073 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH} = 100:1$ a $80:1$) para proporcionar N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-amina (210 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,776 min. MH^+ 339.

Etapa 5 N-(3,4-dimetoxibencil)-4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



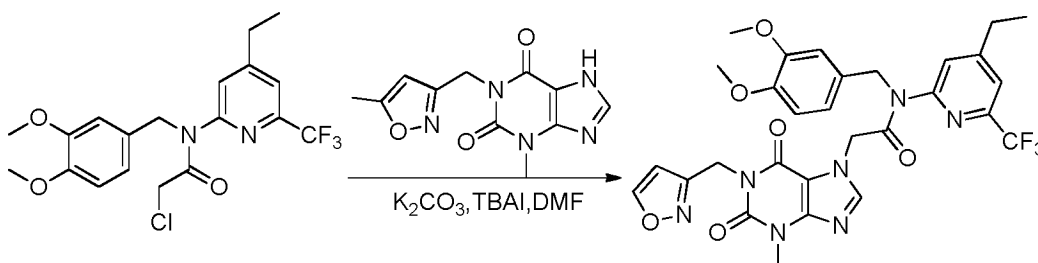
A una solución de N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-amina (210 mg, 0,62 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de H_2 durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (PE:EA=10:1 a 3:1) para proporcionar N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-amina (210 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,786 min. MH^+ 341.

Etapa 6 2-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



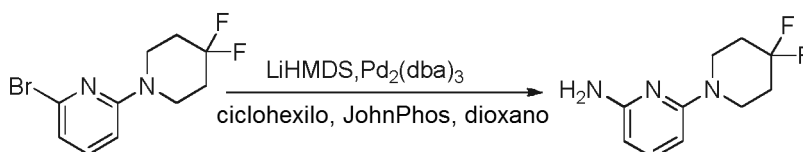
- 5 A una solución de N-(3,4-dimetoxibencil)-4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (50 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,02 ml, 0,22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. s. y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 10:1 a 3:1) para proporcionar 2-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (50 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,730 min. MH⁺ 417.

10 **Etapa 7 N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida**



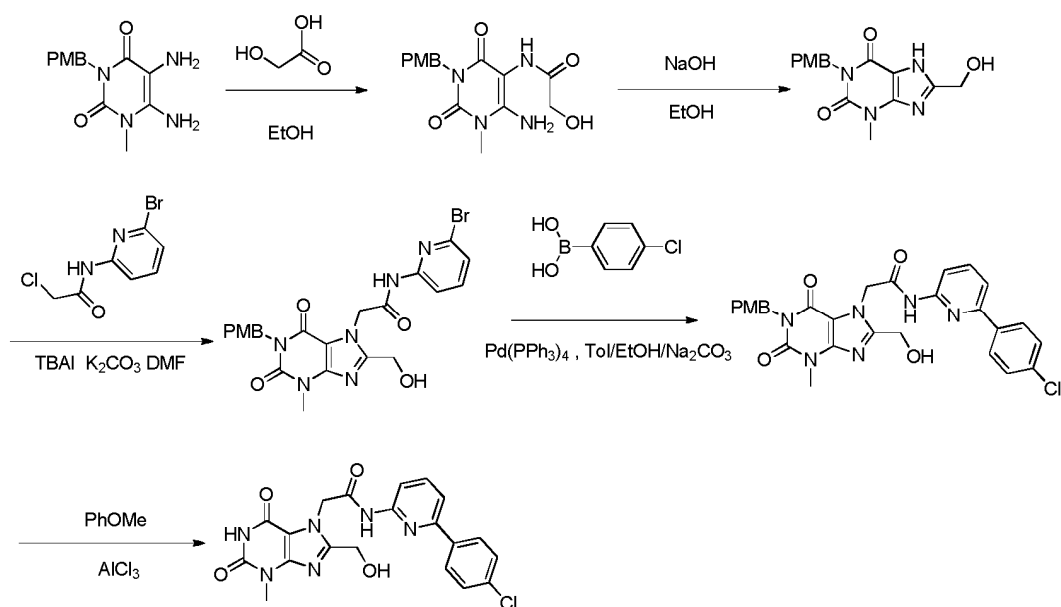
- 15 Una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil) piridin-2-il)acetamida (50 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (33,17 mg, 0,24 mmol), 3-metil-1-(5-metilisoxazol-3-il)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (25,96 mg, 0,192 mmol) y TBAI (4,44 mg, 0,012 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(isoxazol -3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (50 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,703 min. MH⁺ 642.

20 **Preparación 82 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-amina**

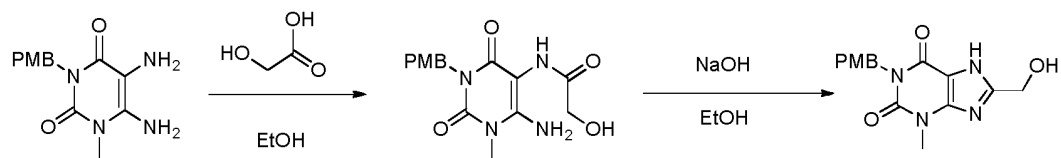


- 25 A una mezcla de 2-bromo-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridina (400 mg, 1,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (53 mg, 57,74 μmol) y bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (41 mg, 115,48 μmol) en dioxano (5 ml) se añadió LiHMDS (483 mg, 2,89 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-amina (165 mg, rendimiento del 53,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,527 min. MH⁺ 214.

Preparación 83 N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-3-metil - 2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

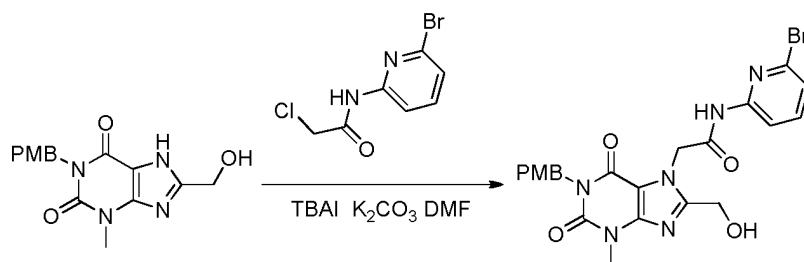


Etapa 1 8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



5 Una mezcla de 5,6-diamino-3-(4-metoxibencil)-1-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2 g, 7,2 mmol) y 2-hidroxiHOAc (1,104 g, 18,1 mmol) se calentó a 100 °C con agitación. La mezcla se fundió y solidificó. Después, se añadió EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h más hasta que se completó. Se añadió NaOH (2 M, 20 ml) a una solución agitada de la mezcla anterior en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con ácido acético. La mezcla de reacción se agrupó en agua (10 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (800 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color naranja. Tiempo de retención (CL-EM): 0,643 min. MH⁺ 317.

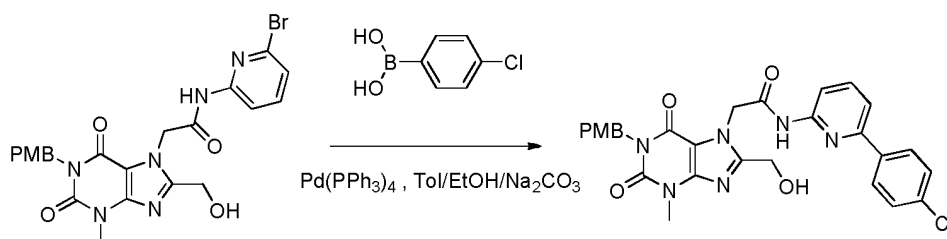
Etapa 2 N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



15 Una mezcla de 8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (650 mg, 2,05 mmol), N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (612 mg, 2,46 mmol), carbonato potásico (568 mg 4,11 mmol), TBAI (76 mg 0,21 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. s. (15 ml) y NaCl ac. s. (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (670 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,329 min. MH⁺ 529.

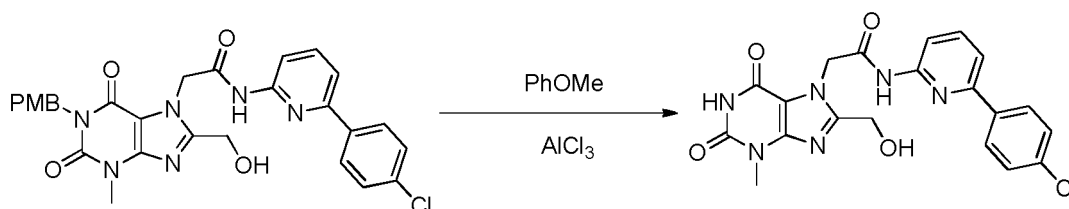
Etapa 3 N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-ilo)

25



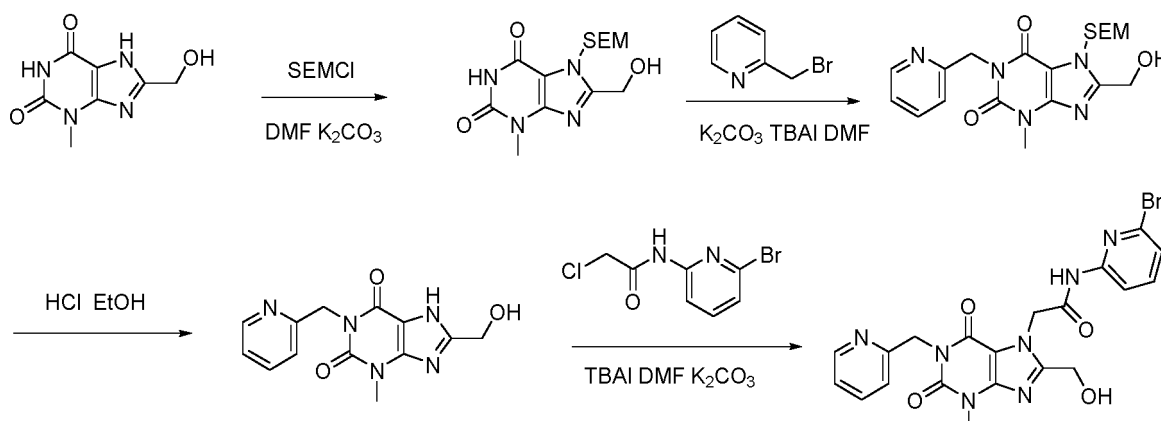
5 A una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H,8H,9H)-il)acetamida (200 mg, 0,38 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (118 mg, 0,14 mmol) en tolueno/EtOH/Na₂CO₃ ac. 2 N (6 ml/3 ml/1,5 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0,04 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (150 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,579 min. MH⁺ 561.

Etapa 4 N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

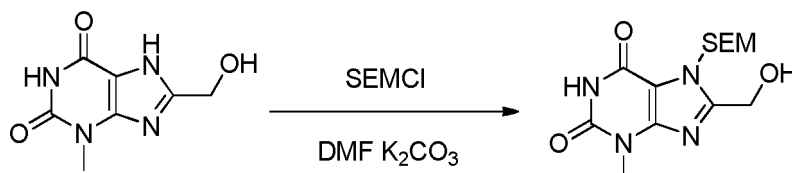


15 A una mezcla de N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (120 mg, 0,303 mmol) en PhOMe (10 ml) se añadió AlCl₃ (162 mg, 1,212 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl conc. (10 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con el NaCl ac. s. (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(8-(hidroximetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (60 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,382 min. MH⁺ 441.

Preparación 83 N-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-(8-hidroximetil-3-metil-2,6-dioxo-1-piridin-2-il)metil-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-acetamida

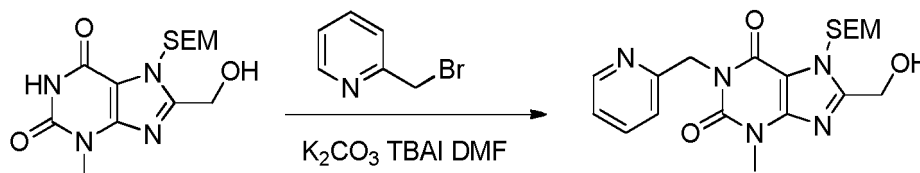


25 **Etapa 1 8-Hidroximetil-3-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona**



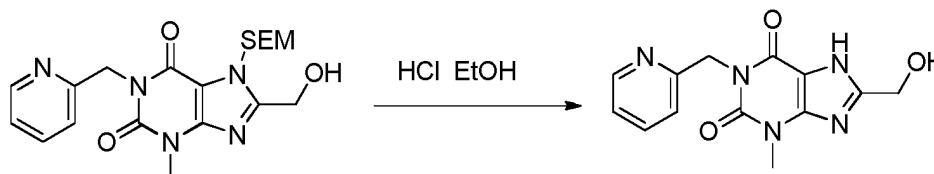
5 A una mezcla de 8-hidroximetil-3-metil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (500 mg, 2,5 mmol), carbonato potásico (706 mg, 5 mmol) en DMF (5 ml) se añadió SEMCl (0,5 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. s. (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 8-hidroximetil-3-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (380 mg, rendimiento 38 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,165 min. MH⁺ 327.

Etapa 2 8-Hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona



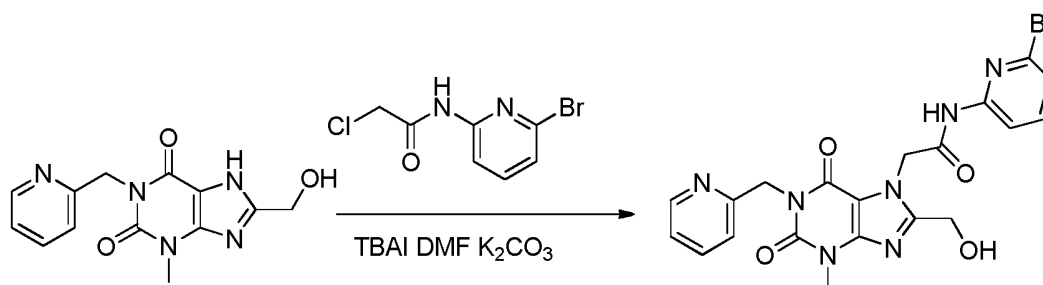
10 Una mezcla de 8-hidroximetil-3-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (380 mg, 0,96 mmol), 2-bromometil-piridina (292 mg, 1,15 mmol), Cs₂CO₃ (629 mg 1,92 mmol), TBAI (89 mg 0,10 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. s. (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar 8-hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (300 mg, rendimiento 62 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,059 min. MH⁺ 418.

Etapa 3 8-Hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona



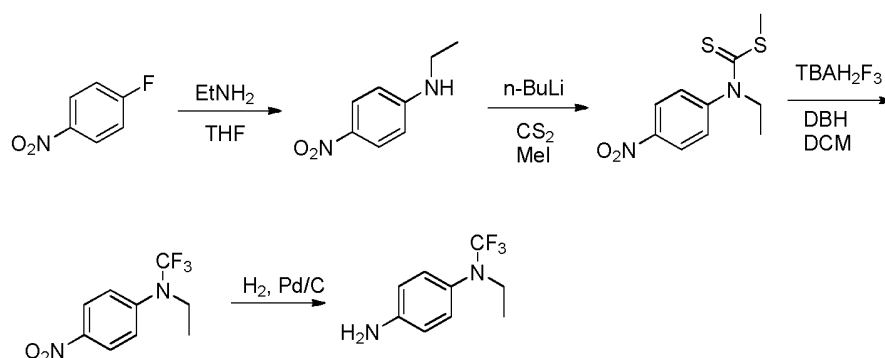
20 Una mezcla de 8-hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3,7-dihidropurina-2,6-diona (300 mg, 0,72 mmol) en HCl ac. 12 N/EtOH (3 ml/6 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se neutralizó con NaOH ac. 1 N a 0 °C y se concentró para proporcionar 8-hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (200 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,366 min. MH⁺ 288.

25 **Etapa 4 N-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-(8-hidroximetil-3-metil-2,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acetamida**

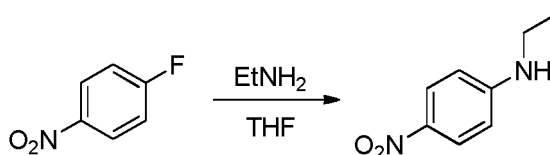


30 Una mezcla de 8-hidroximetil-3-metil-1-piridin-2-ilmetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (200 mg, 0,70 mmol), N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (208 mg, 0,84 mmol), carbonato potásico (192 mg 1,40 mmol), TBAI (26 mg 0,07 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con el LiCl ac. s. (15 ml) y salmuera (15 ml). Después, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar N-(6-bromo-piridin-2-il)-2-(8-hidroximetil-3-metil-2,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acetamida (300 mg, rendimiento 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,803 min. MH⁺ 500.

Preparación 84 N1-etil-N1-(trifluorometil)benceno-1,4-diamina

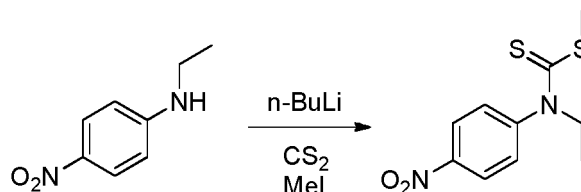


Etapa 1 N-etil-4-nitroanilina



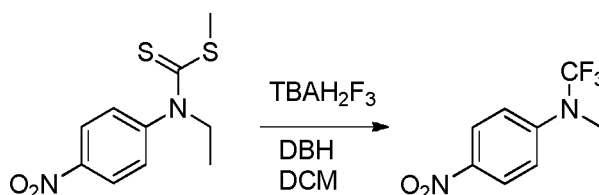
- 5 Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (2 g, 14,17 mmol) en una solución de EtNH₂/THF (30 ml, 2 mmol/l) se agitó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA=5:1) para proporcionar N-etil-4-nitroanilina (1,7 g, rendimiento del 72,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,347 min. MH⁺ 167.

Etapa 2 Etil(4-nitrofenil)carbamoditioato de metilo



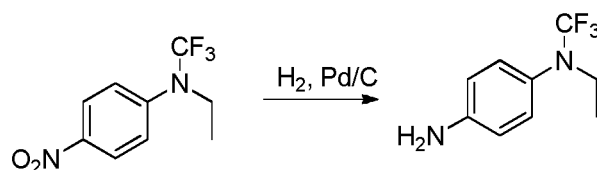
- 10 A una solución de N-etil-4-nitroanilina (1 g, 6,01 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (3 ml, 7,2 mmol) a -10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota disulfuro de carbono (0,91 g, 12,03 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió yodometano (1,7 g, 12,03 mmol) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 3:1) para dar
- 15 etil(4-nitrofenil)carbamoditioato de metilo (350 mg, rendimiento del 22,72 %) en forma de un jarabe de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,43-7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,32-4,36 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,26-1,30 (t, 3H).

Etapa 3 N-etil-4-nitro-N-(trifluorometil)anilina



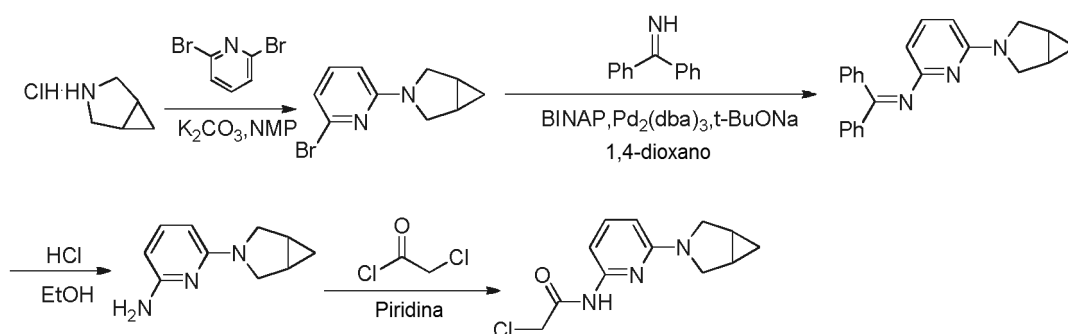
- 20 A una solución de etil(4-nitrofenil)carbamoditioato de metilo (250 mg, 0,975 mmol) en DCM (10 ml) se añadió dihidrogenotrifluoruro de tetrabutilamonio (1,47 g, 4,875 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, seguido de la adición en una porción de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,11 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se vertió en una mezcla de solución acuosa de NaHCO₃/NaHSO₃/NaOH (10 ml, 1 M:1 M:1 M) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 3:1) para dar N-etil-4-nitro-N-(trifluorometil)anilina (140 mg, rendimiento del 61,7 %) en forma de un sólido de color
- 25 amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28-8,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43-7,45 (a, 2H), 3,80-3,86 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,25-1,31 (t, 3H).

30 Etapa 4 N1-etil-N1-(trifluorometil)benceno-1,4-diamina

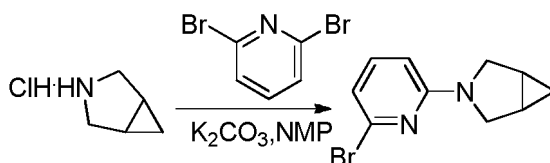


5 A una solución de N-etil-4-nitro-N-(trifluorometil)anilina (140 mg, 0,598 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (30 mg, 10 %) en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó tres veces en una atmósfera de N₂ y se agitó en una atmósfera de globo de H₂ a t.a. durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar N1-etil-N1-(trifluorometil)benzeno-1,4-diamina (110 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación. Tiempo de retención (CL-EM): 0,602 min.

Preparación 85 N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

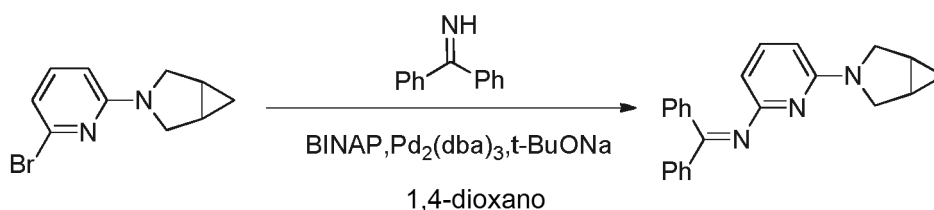


Etap 1 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



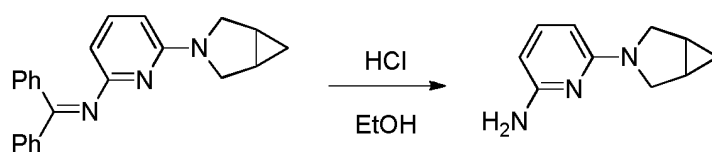
10 A una solución de clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (300 mg, 2,51 mmol) en NMP (3 ml) se añadió 2,6-dibromopiridina (594,53 mg, 12,51 mmol) y carbonato potásico (693,42 mg, 5,02 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con EA y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó y el producto en bruto obtenido se purificó con cromatografía en columna (PE: EA =100:1) para dar 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (500 mg, rendimiento del 83,7 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,798 min, MH⁺ 238.

Etap 2 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina



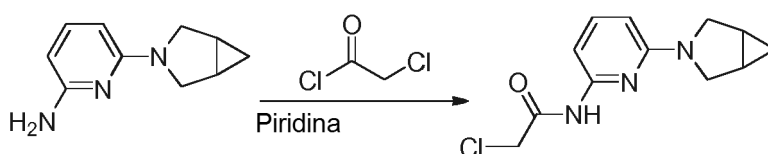
20 A una solución de 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (350 mg, 1,47 mmol), difenilmetanimina (0,5 ml, 2,94 mmol), BINAP (91,62 mg, 0,15 mmol) y t-BuONa (282,65 mg, 2,49 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (134,71 mg, 0,15 mmol). Después de desgasificar y purgar la mezcla tres veces con N₂, se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 1 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con EA. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (350 mg, rendimiento del 70,1 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. Tiempo de retención (CL-EM): 1,541 min. MH⁺ 339.

Etap 3 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina



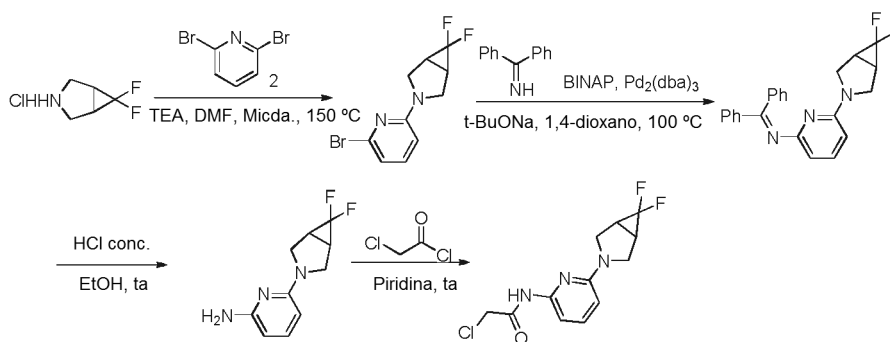
5 A una solución de 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (400 mg, 1,18 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió HCl acuoso (2 ml, 12 M). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH = 7-8 y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó con cromatografía en columna (PE: EA = 50:1 a 10:1) para dar la 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina (160 mg, rendimiento del 77,4 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,364 min. MH⁺ 175.

Etapa 4 N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

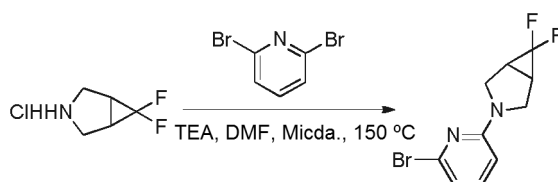


10 A una solución de 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,15 mmol) en piridina (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,05 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y EA (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (PE: EA = 20:1 a 5:1) para proporcionar N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (30 mg, rendimiento del 46,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,229 min. MH⁺ 252.

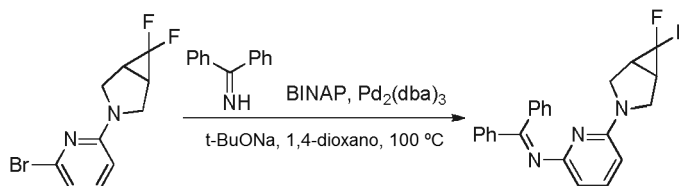
Preparación 86 2-cloro-N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)acetamida



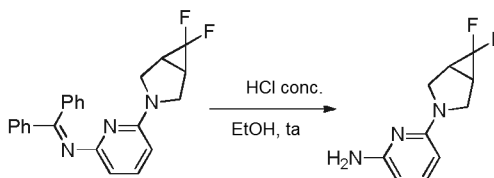
20 Etapa 1 3-(6-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



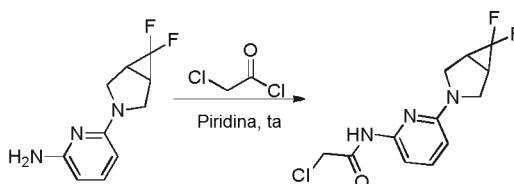
25 En un tubo de reacción para microondas que contenía clorhidrato de 6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,190,0 mg, 1,2 mmol), 2,6-dibromopiridina (287,8 mg, 1,2 mmol) se añadió NMP (4 ml) y TEA (248,0 mg, 2,5 mmol). La mezcla se calentó en un dispositivo iniciador de microondas Biotage a 150 °C durante 45 min. La mezcla se vertió en EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 8:1) para proporcionar 3-(6-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (300 mg, rendimiento del 89,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,70 min. MH⁺ 275.

Etapas 2 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

- 5 Una solución de 3-(6-bromopiridin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (320 mg, 1,2 mmol), difenilmetanimina (0,4 ml, 2,3 mmol), BINAP (72,7 mg, 0,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (107,0 mg, 0,1 mmol) y t-BuONa (224,5 mg, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La CLEM mostró que los materiales de partida se habían consumido. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (350 mg, rendimiento del 85,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,83 min. MH⁺ 376.

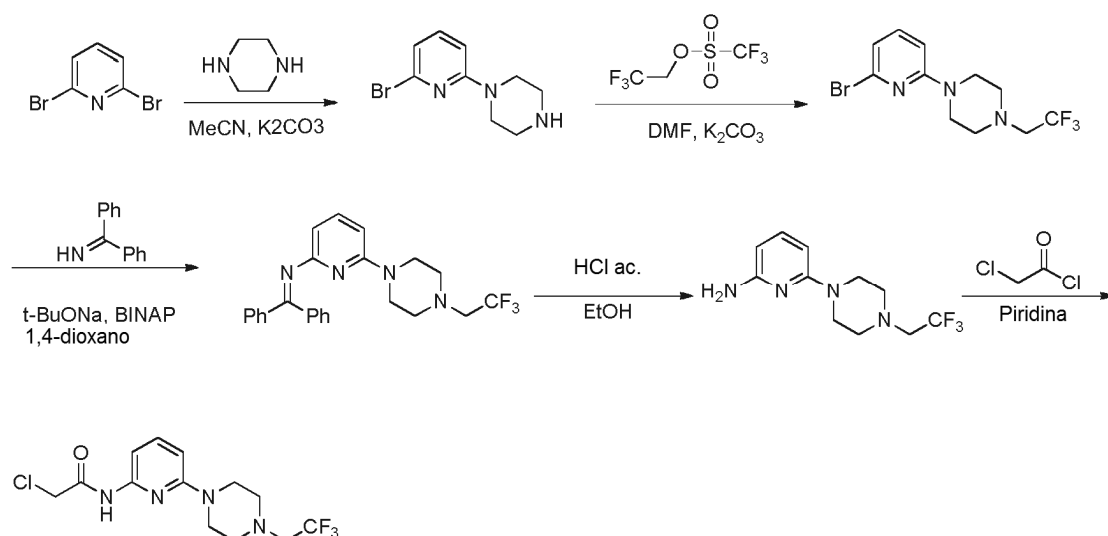
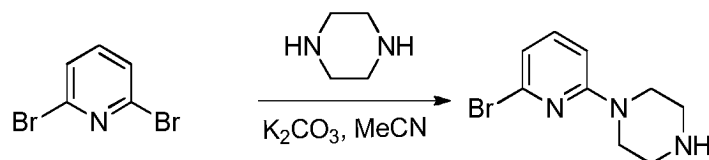
10 Etapas 3 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina

- 15 A una solución de 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (350 mg, 1,0 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió ácido clorhídrico conc. (12 M, 1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se neutralizó con una solución ac. 1 M de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 4:1) para proporcionar 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina (300 mg, rendimiento del 89,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,35 min. MH⁺ 212.

Etapas 4 2-cloro-N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)acetamida

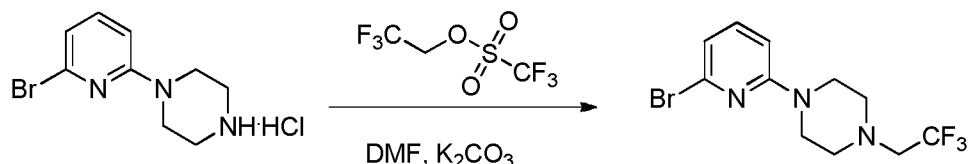
- 20 A una solución de 6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-amina (160,0 mg, 0,8 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,09 ml, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se vertió en EA. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-cloro-N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)acetamida (200 mg, rendimiento del 91,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,47 min. MH⁺ 288.

25 Preparación 87 2-cloro-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida

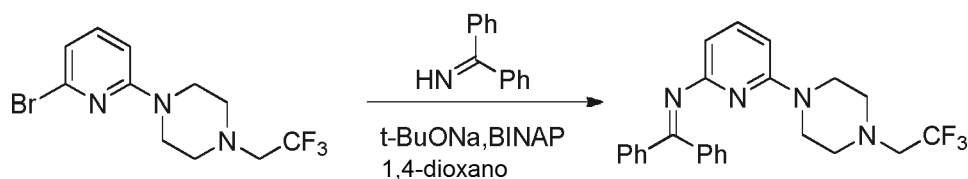
**Etapa 1 1-(6-bromopiridin-2-il)piperazina**

5 A una solución de 2,6-dibromopiridina (1,0 g, 4,22 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió piperazina (1,09 g, 12,66 mmol) y carbonato potásico (583,44 mg, 4,22 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto. Se añadió MeOH/HCl (5 ml) y se concentró para dar clorhidrato de 1-(6-bromopiridin-2-il)piperazina (1,03 g, rendimiento del 87,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,369 min. MH⁺ 242.

10

Etapa 2 1-(6-bromopiridin-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina

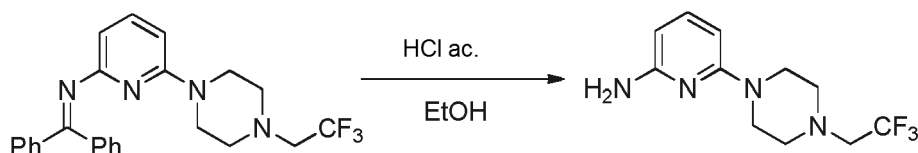
15 A una mezcla de clorhidrato de 1-(6-bromopiridin-2-il)piperazina (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,31 ml, 2,15 mmol) y carbonato potásico (446,51 mg, 3,23 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 10:1 a 1:2) para dar 1-(6-bromopiridin-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (320 mg, rendimiento del 91,7 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,826 min. MH⁺ 325.

Etapa 3 N-(difenilmetileno)-6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina

A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (200 mg, 0,62 mmol), difenilmetanimina (0,21 ml, 1,23 mmol), BINAP (38,46 mg, 0,062 mmol) y t-BuONa (118,64 mg, 1,23 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se

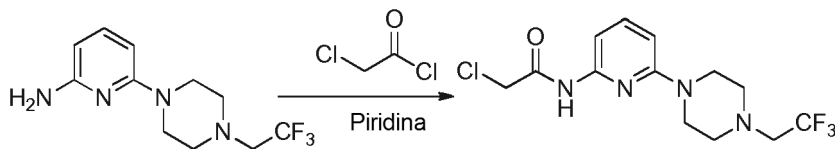
añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56,54 mg, 0,062 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a $130\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N_2 durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación para proporcionar N-(difenilmetileno)-6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (200 mg, rendimiento del 76,4 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,951 min. MH^+ 425.

Etapa 4 6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



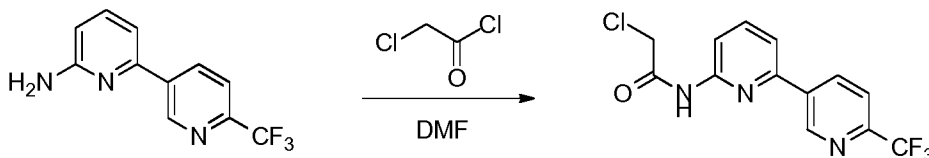
A una solución de N-(difenilmetileno)-6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,47 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió HC (1 ml, 12 M). Después de agitar a ta durante 3 h, la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 ac. a pH 7-8 y se evaporó. La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 10:1 a 1:1) para dar 6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (100 mg, rendimiento del 81,5 %) en forma de un aceite de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,493 min. MH^+ 261.

Etapa 5 2-cloro-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida



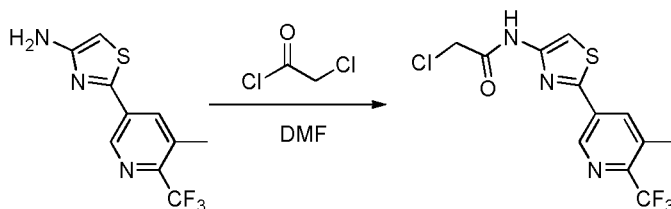
A una solución de 6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,38 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0,06 ml, 0,77 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 20:1 a 8:1) para proporcionar 2-cloro-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (15 mg, rendimiento del 11,5 %) en forma de un sólido de color pardo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,510 min. MH^+ 337.

Preparación 88 2-cloro-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida



A una mezcla de 6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-amina (60 mg, 0,25 mmol) y DMF (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (34,1 mg, 0,301 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a TA durante una noche y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía para dar 2-cloro-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida (75 mg, rendimiento del 94,7 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,440 min. MH^+ 316.

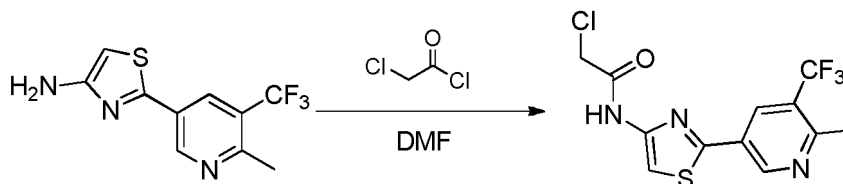
Preparación 89 2-cloro-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



A una solución de 2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina (60 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió

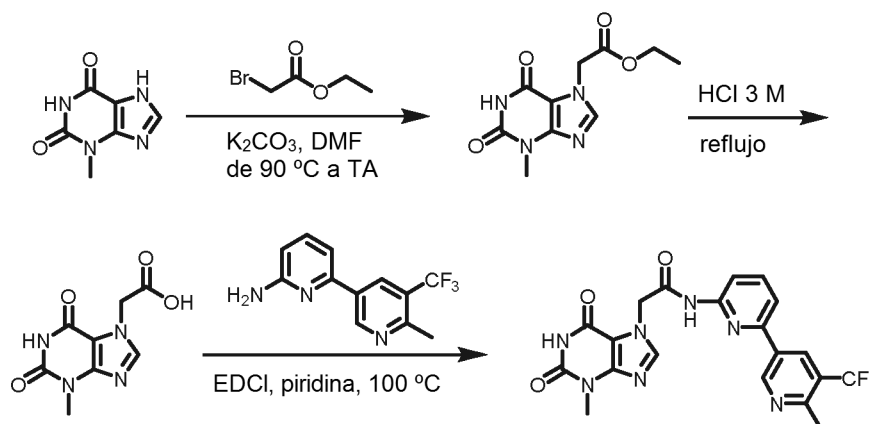
5 cloruro de 2-cloroacetilo (0,04 ml, 0,46 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EA (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl ac. saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 15:1) para proporcionar 2-cloro-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (70 mg, rendimiento del 90,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,519 min. MH⁺ 336.

Preparación 90 2-cloro-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

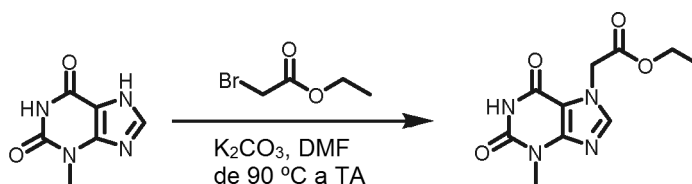


10 A una solución de 2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-amina (170 mg, 0,656 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (105 mg, 925,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 5:1) para proporcionar 2-cloro-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (200 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,494 min. MH⁺ 335.

15 **Preparación 91 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida**

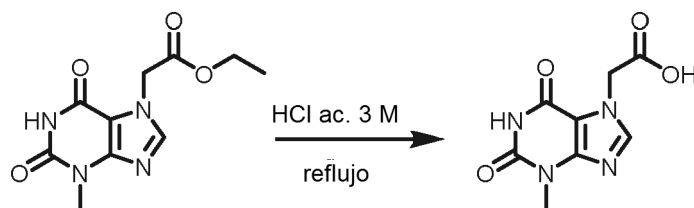


Etapa 1 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo



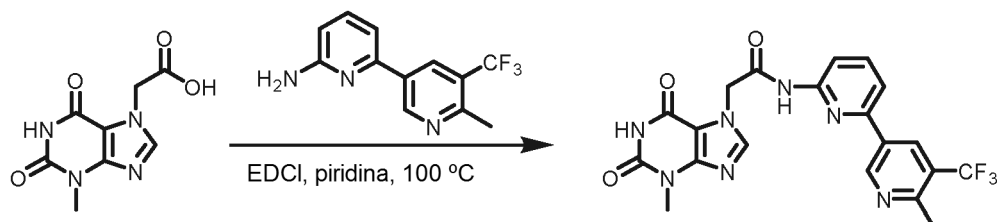
20 A una suspensión de 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (10 g, 60,19 mmol) en DMF (160 ml) se añadió carbonato potásico (16,64 g, 120,38 mmol). La reacción se agitó con un agitador mecánico, se calentó a 90 °C durante 3 h, se enfrió a TA, después se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (6,66 ml, 60,19 mmol) disuelto en DMF (40 ml) durante 1 h. La reacción heterogénea de color blanco se agitó rápidamente durante 18 h, se enfrió en un baño de hielo, se añadió agua (240 ml), se agitó durante 15 min y después se filtró el sólido insoluble. El sólido se lavó con agua (100 ml) y MeOH (4 x 50 ml), después se secó para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo (8,30 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH⁺ 253 y Tr = 1,454 min.

Etapa 2 ácido 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético



5 Se suspendió 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo (8,20 g, 32,51 mmol) en HCl ac. (3 M, 162,6 ml, 487,66 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a TA y se filtró el material insoluble. El sólido se lavó con agua (2 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) y Éter (50 ml), después se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 25 ml) y se secó para dar ácido 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético (7,29 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH⁺ 225 y Tr = 0,40 min.

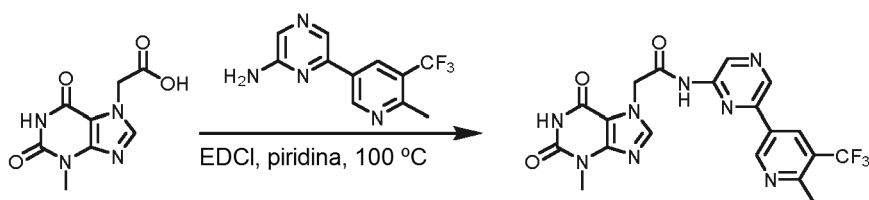
Etap 3 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida



10 Se combinaron ácido 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético (0,531 g, 2,37 mmol), 6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina (0,40 g, 1,58 mmol) y EDCI (1,21 g, 6,32 mmol) en piridina (24 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió a TA y se añadió EA (100 ml). El sólido insoluble se retiró por filtración, se lavó con agua (2 x 15 ml), EA (30 ml) y se secó para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (0,72 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM MH⁺ 460 y Tr = 2,615. Se usó sin purificación adicional.

15

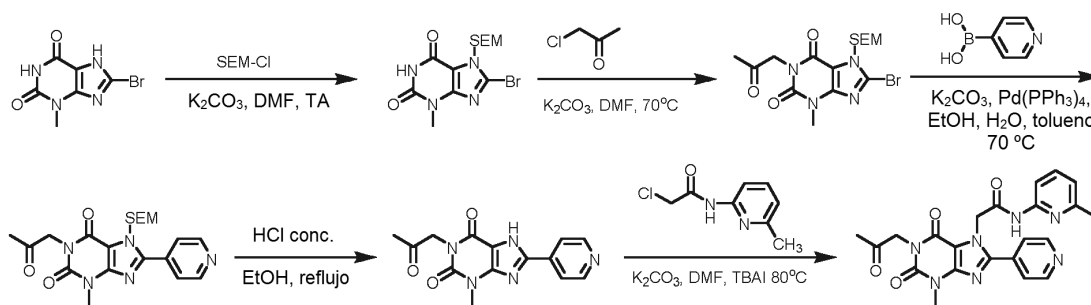
Preparación 92 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida



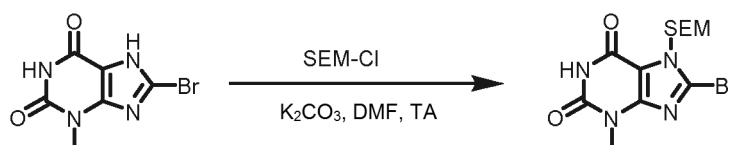
20 Se combinaron ácido 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético (0,661 g, 2,95 mmol), 6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina (0,50 g, 1,58 mmol) y EDCI (1,51 g, 7,88 mmol) en piridina (30 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió a TA y se añadió NH₄Cl ac. (100 ml). La mezcla se agitó durante 20 min, se formó un sólido insoluble y se retiró por filtración. El sólido se lavó con EA (2 x 20 ml), se secó para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida (494 mg, rendimiento del 54,4 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM MH⁺ +461 y Tr = 2,341.

25 Se usó sin purificación adicional.

Preparación 93 3-metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

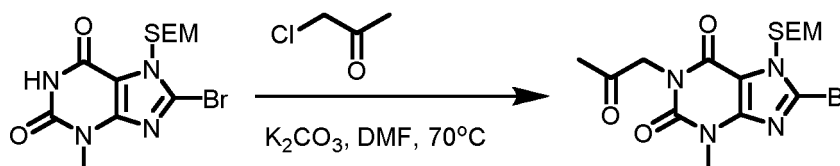


Etap 1 8-Bromo-3-metil-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



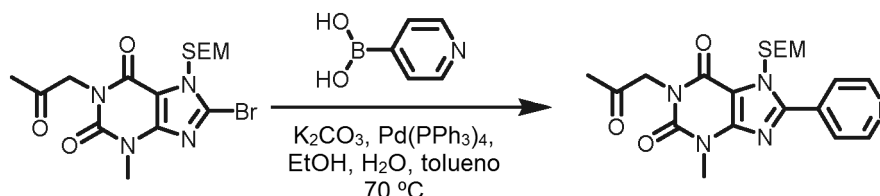
5 Se combinaron 8-bromo-3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (5 g, 20,41 mmol) y carbonato potásico (8,46 g, 61,23 mmol) en DMF (50 ml), se enfriaron a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (3,61 ml, 20,41 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. 1 N (2 x 150 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar 8-bromo-3-metil-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (7,0 g, rendimiento del 91,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó sin purificación adicional.

10 Etapa 2 8-Bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

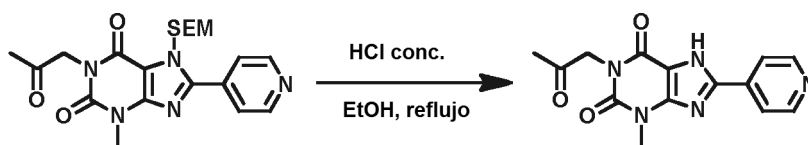


15 Se combinaron 8-bromo-3-metil-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (2,0 g, 5,33 mmol), carbonato potásico (1,47 g, 10,66 mmol) y 1-cloropropano (0,64 ml, 7,99 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. 1 N (2 x 100 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/Hep (10:90 a 25:75) para dar 8-bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (1,48 g, rendimiento del 64,35) en forma de un sólido de color blanco.

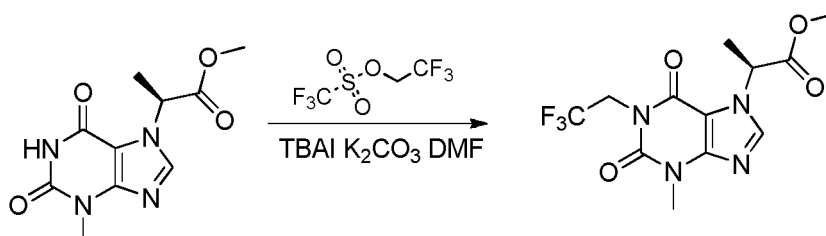
Etapa 3 3-Metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona



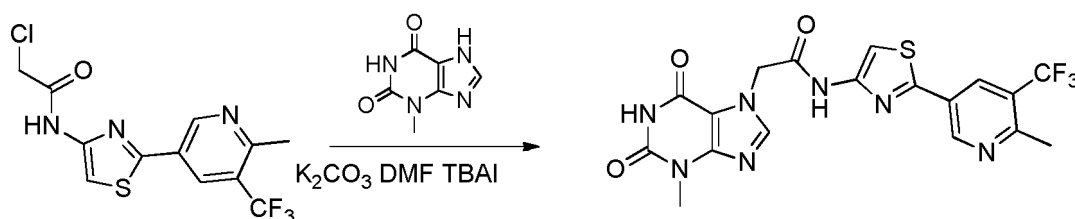
20 Se combinaron 8-bromo-3-metil-1-(2-oxopropil)-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (250 mg, 0,580 mmol), carbonato potásico (192 mg, 1,392 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (71 mg, 0,580 mmol) en EtOH (4 ml), agua (0,6 ml) y tolueno (0,6 ml). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0,058 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, después se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con EA/Hep (20:80 a 100:0) para dar 3-metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-7-((2-trimetilsilil)etoxi)metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (210 mg, rendimiento del 84,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,84 (d, J = 8 Hz), 8,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,89 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,01 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H). CLEM MH⁺ 430 y Tr = 3,178 min.

Etapas 4 3-Metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

Se disolvió 3-metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (210 mg, 0,489 mmol) en EtOH (5 ml) y HCl concentrado (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a TA y se filtró el material insoluble. El sólido se lavó con EtOH (2 x 5 ml) y se secó para dar 3-metil-1-(2-oxopropil)-8-(piridin-4-il)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (82 mg, rendimiento del 56,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 300 y T_r = 1,414 min.

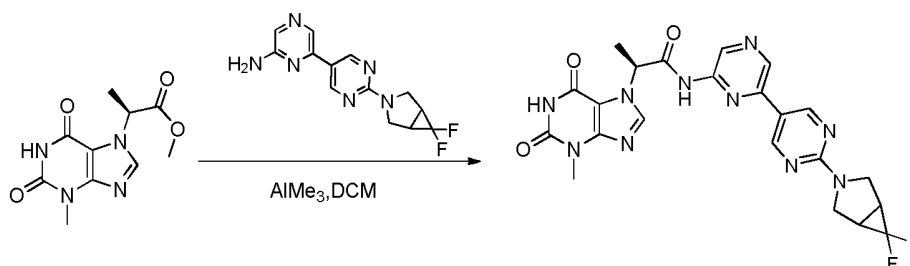
Preparación 94 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo

Una mezcla de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (200 mg, 0,792 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (184 mg, 0,792 mmol), carbonato potásico (109 mg, 0,792 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 1:1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (250 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,905 min. MH⁺ +334.

Preparación 95 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

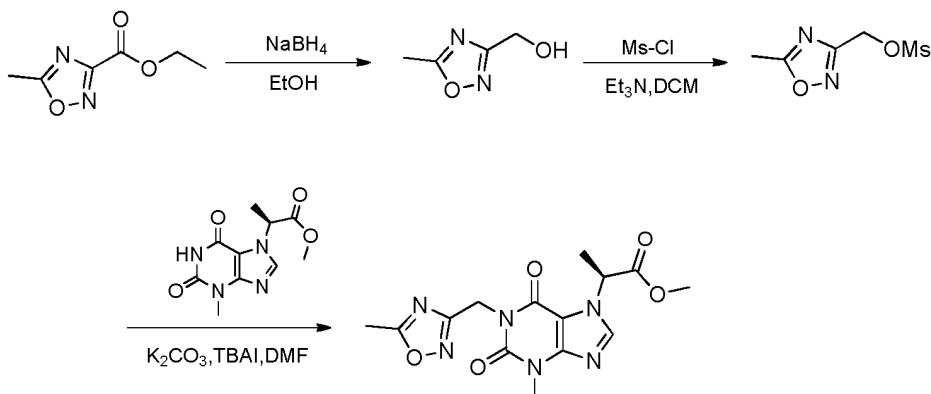
Una mezcla de 2-cloro-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (120 mg, 0,302 mmol), 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (60 mg, 0,302 mmol), carbonato potásico (42,5 mg, 0,302 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (140 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. Tr (CL-EM): 1,340 min. MH⁺ 465.

Preparación 96 (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

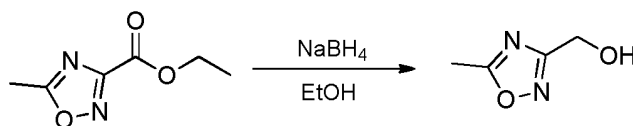


5 A una solución de (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (115,1 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,60 ml, 1,60 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (100,0 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 100:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (6 mg, rendimiento del 3,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tr (CL-EM): 1,274 min. CL-EM: m/z: 511. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,34 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,00 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

15 **Preparación 97 (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida**

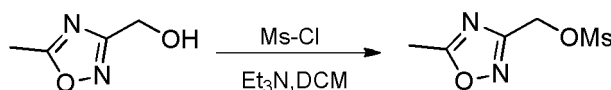


Etapa 1 (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)MeOH



20 A una solución de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 12,8 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió NaBH₄ (0,97 g, 25,6 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 100:1 a 40:1) para dar (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)MeOH (500 mg, rendimiento del 34,2 %) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,385 min. MH⁺ 115.

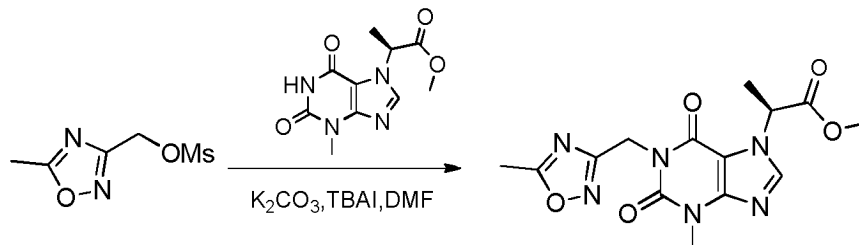
25 **Etapa 2 metanosulfonato de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo**



30 Una solución de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)MeOH (100,0 mg, 0,88 mmol) y TEA (0,14 ml, 0,96 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C, seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 0,96 mmol). El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 50:1) para dar

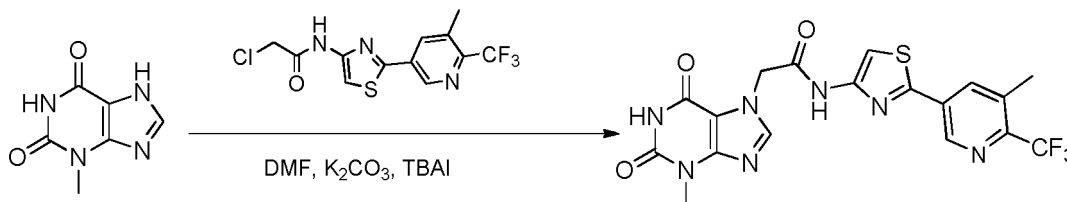
metanosulfonato de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo (100 mg, rendimiento del 86,08 %) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,324 min. MH^+ +193.

Etapas 3 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo



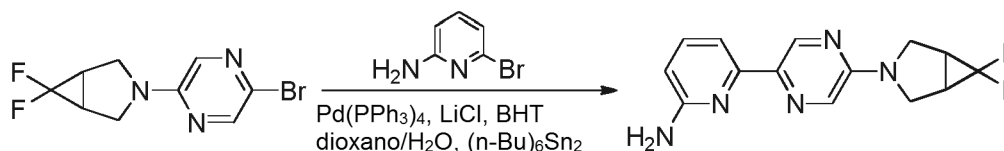
5 Una mezcla de metanosulfonato de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo (100,0 mg, 0,52 mmol), 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (130,0 mg, 0,52 mmol), carbonato potásico (143,0 mg, 1,03 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 50:1) para dar 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (150 mg, rendimiento del 63,7 %) en forma de un aceite incoloro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,537 min. CL-EM: m/z: 349.

Preparación 98 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



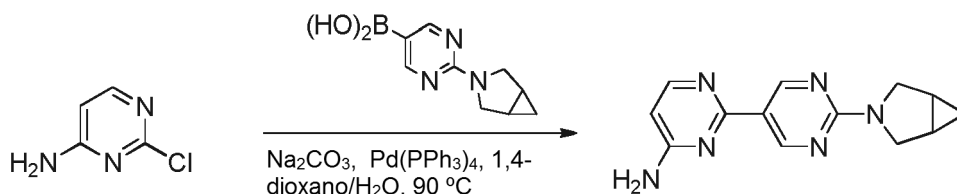
15 A una solución de 2-cloro-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (130 mg, 0,39 mmol) y 3-metil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (64,33 mg, 0,39 mmol) en DMF (5 ml) se añadió TBAI (14,30 mg, 0,039 mmol) y carbonato potásico (107,03 mg, 0,77 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con EA (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 100:1 a 40:1) para proporcionar 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (70 mg, rendimiento del 38,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,156 min. MH^+ +466.

Preparación 99 6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina



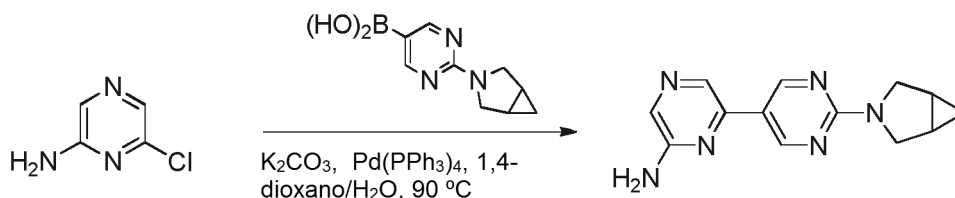
25 Una mezcla de 3-(5-bromopirazin-2-il)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (500 mg, 1,81 mmol), 6-bromopiridin-2-amina (374 mg, 2,17 mmol), LiCl (76,0 mg, 1,81 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (39,6 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó tres veces con N_2 y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (104 mg, 0,09 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se desgasificó de nuevo y se añadió hexa-*n*-butildiastaño (2,09 g, 3,62 mmol), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N_2 a 110 °C durante dos noches. La mezcla se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50:1 a 20:1) para dar 6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (140 mg, rendimiento del 26,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,038 min. MH^+ +290.

Preparación 100 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina



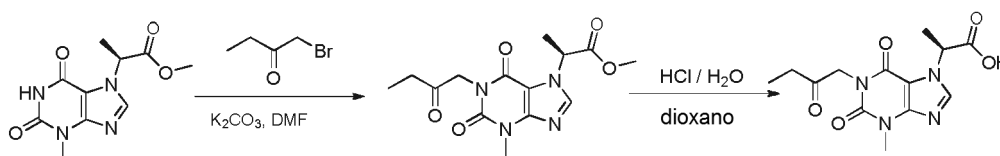
- 5 A una mezcla de 2-cloropirimidin-4-amina (100,0 mg, 0,772 mmol), ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (158,0 mg, 0,772 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió Na₂CO₃ (204,5 mg, 1,93 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,5 mg, 0,01 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar 2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-amina (124 mg, rendimiento del 63,17 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 0,573 min. MH⁺ +255.

10 **Preparación 101 6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina**

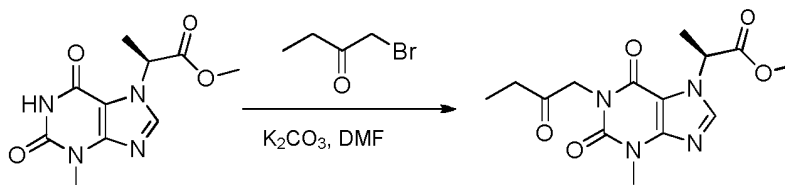


- 15 A una mezcla de 6-cloropirazin-2-amina (100,0 mg, 0,772 mmol), ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-ilborónico (158,0 mg, 0,772 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió carbonato potásico (266,0 mg, 1,93 mmol). Después de desgasificarse 3 veces la mezcla con N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,5 mg, 0,01 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE: EA = 1:1) para proporcionar 6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (160 mg, rendimiento del 81,51 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,071 min. MH⁺ +255.

20 **Preparación 102 ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico**

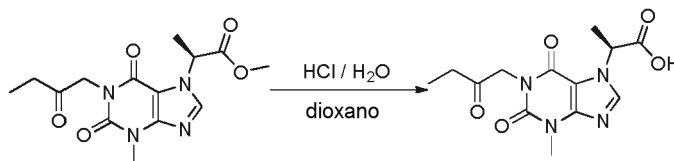


Etapla 1 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo



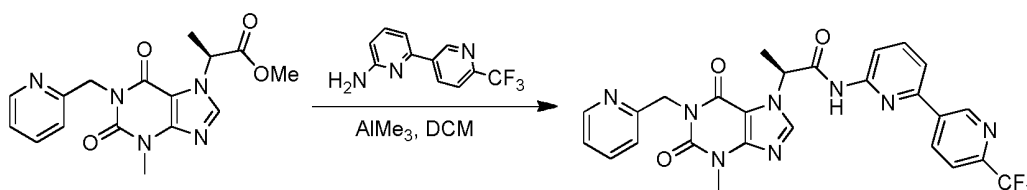
- 25 Una mezcla de 1-bromobutan-2-ona (407 mg, 2,69 mmol), 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (523 mg, 2,07 mmol) y carbonato potásico (429 mg, 3,11 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía (EA:heptano 0-100 %) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (449 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite incoloro. MH⁺ 323.

30 **Etapla 2 ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico**



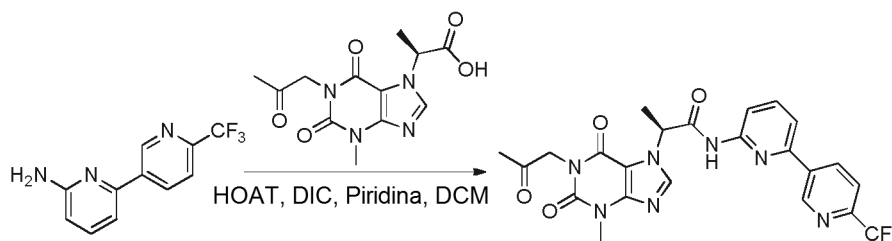
Una mezcla de 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (390 mg, 1,21 mmol) y HCl (1 M, 2,5 ml) en dioxano (5 ml) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (224 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. MH⁺ 309.

Compuesto 1. (2S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-il)propanamida



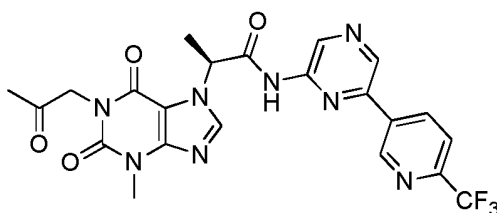
A una solución de (S)-metil 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,084 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,06 ml, 2,0 M) a 0 °C mediante una jeringa en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 20 min, después se añadió una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)propanoato de (S)-metilo (28 mg, 0,084 mmol) en DCM seco. La solución de reacción se agitó durante 3 h y después se inactivó con agua (5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar (2S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-il)propanamida (20 mg, rendimiento del 43,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,6 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,441 min. MH⁺ 551.

Compuesto 2. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



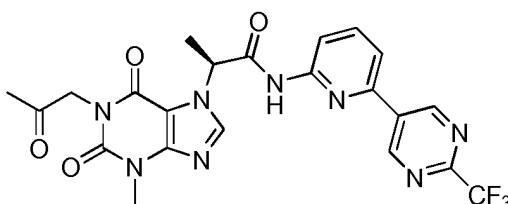
A una solución de 6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-amina (59,8 mg, 0,25 mmol) y ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (73,5 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HOAt (40,8 mg, 0,3 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C, seguido de adición lenta gota a gota de piridina (39,5 mg, 0,5 mmol) y DIC (47,2 mg, 0,4 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml) y NH₄Cl ac. s. (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC prep. (eluyendo con PE:EA = 1:1) para proporcionar el producto del título (80 mg, rendimiento del 62,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,70 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,28 min. MH⁺ 516.

Compuesto 3. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



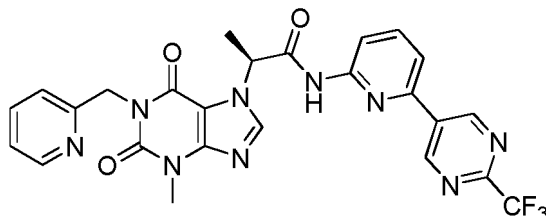
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,78 - 4,59 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,055 min. MH⁺ 517,1.

Compuesto 4. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



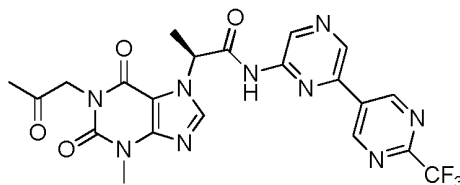
10 Este ejemplo se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 5,78-5,79 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87-1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,217 min. MH⁺ 517,1.

Compuesto 5. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



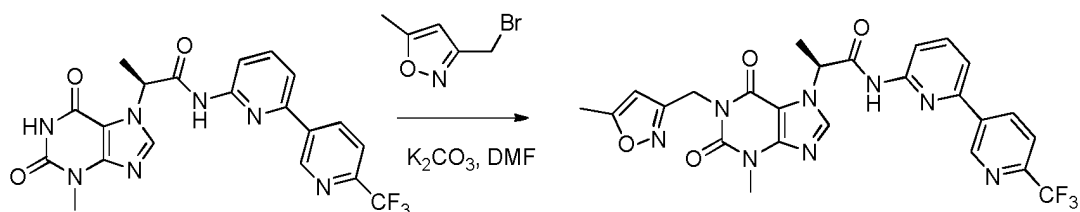
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 9,65 (s, 2H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 5,90 - 5,73 (m, 1H), 5,20 - 5,07 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,128 min. MH⁺ 552.

20 **Compuesto 6. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida**



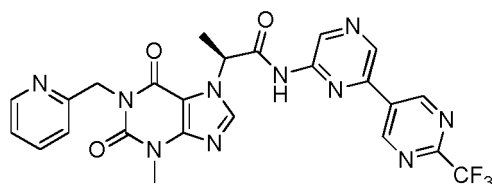
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,71 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 5,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,21 min. MH⁺ 518.

Compuesto 7. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



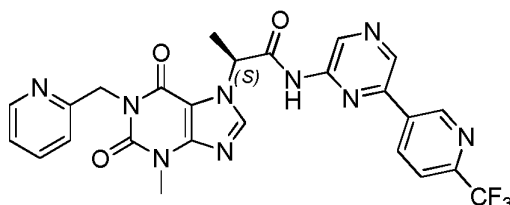
A una solución de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida (27 mg, 0,059 mmol) y carbonato potásico (8,1 mg, 0,059 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (10 mg, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-2 %/DCM) para dar el producto (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida (30,1 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90-8,24 (m, 4H), 6,07 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 1,87 (m, 3H). MH⁺ 555.

Compuesto 8. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



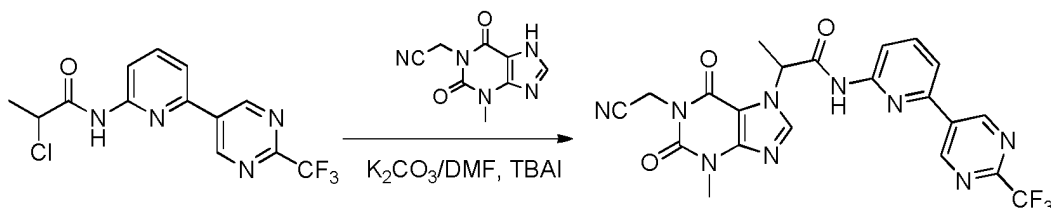
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,46 - 8,37 (m, 2H), 7,69 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,92 min. MH⁺ 553.

Compuesto 9. (2S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94-7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87-7,91 (t, J = 14,6 Hz, 1H), 7,72-7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,211 min. MH⁺ 552.

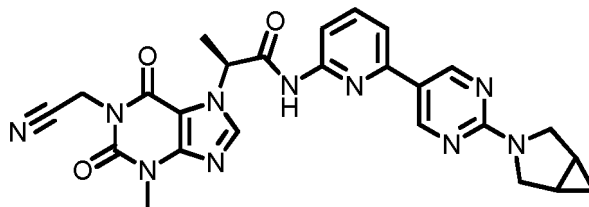
Compuesto 10. 2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



A una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetionitrilo (42 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 2-cloro-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (7, 80 mg, 0,24 mmol), seguido de carbonato potásico (56 mg, 0,40 mmol) y TBAI (8 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 2-(1-

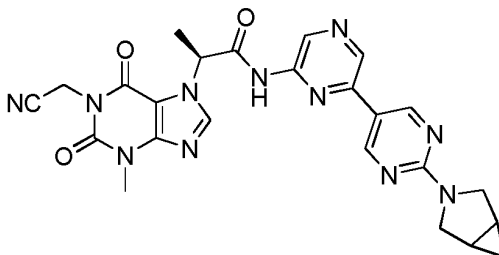
(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (6,1 mg, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,33 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,02 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,289 min. MH⁺ 500.

- 5 **Compuesto 11. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



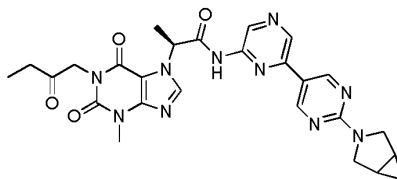
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,05 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 18,9, 11,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,78 (s, 1H), 0,18 (s, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 3,161 min. MH⁺ 513.

- Compuesto 12. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



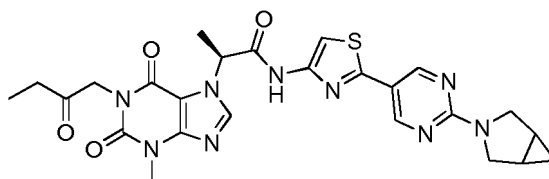
- 15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,40 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,78 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 0,17 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,074 min. MH⁺ 514.

- 20 **Compuesto 13. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



- 25 Este Compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 0,16 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,24 min. MH⁺ 545.

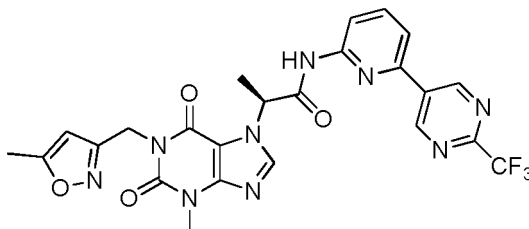
- Compuesto 14. ((2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



30

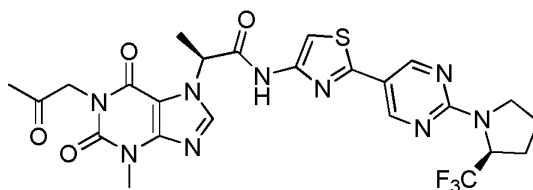
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados y se purificó con TLC preparativa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,58 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 1,83 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,41 min. MH⁺ 550.

Compuesto 15. (S)-2-(3-metil-1-((5-metiloxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



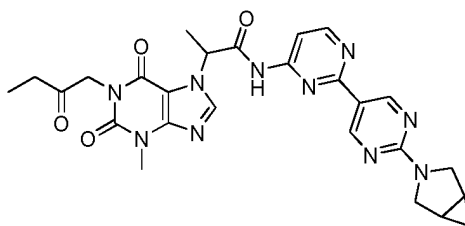
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,28 (s, 1H), 9,67 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,80 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,523 min. MH⁺ 555.

Compuesto 16. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



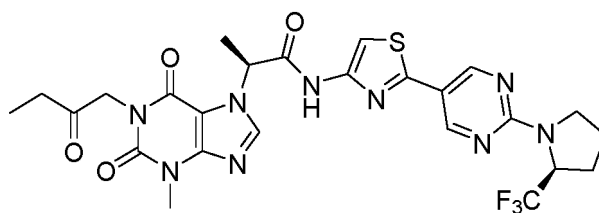
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,64 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,71 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 4H), 2,09 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,570 min. MH⁺ 592.

Compuesto 17. N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



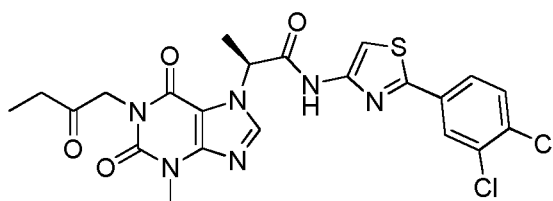
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados y se purificó con TLC preparativa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,41 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,67 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,17 (c, J = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,246 min. MH⁺ 545.

Compuesto 18. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



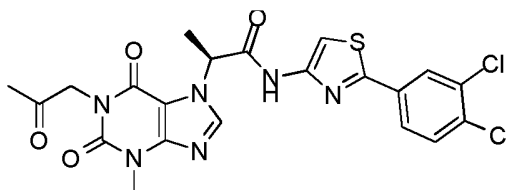
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,41 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,21 - 5,00 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,28 - 2,01 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,675 min. MH^+ 605.

Compuesto 19. (S)-N-(2-(3,4-diclorofenil)thiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



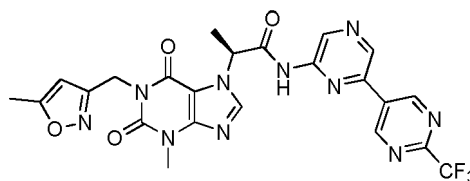
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,71 (c, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,869 min. MH^+ 534.

15 **Compuesto 20. (S)-N-(2-(3,4-diclorofenil)thiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



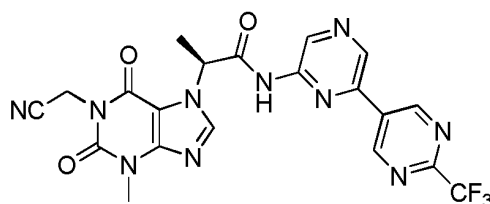
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,71 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,750 min. MH^+ 521.

Compuesto 21. Preparación de (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,65 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 12,0$ Hz, 3H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,241 min. MH^+ 557.

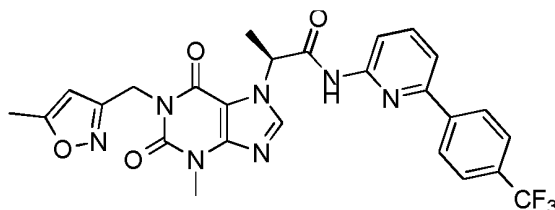
Compuesto 22. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,76 (s, 1H), 9,78 (s, 2H), 9,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,091 min. MH⁺ 501.

5

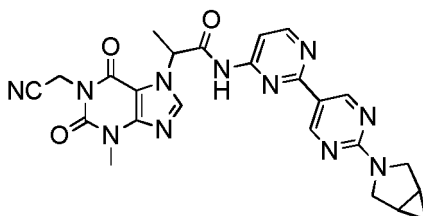
Compuesto 23. (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,18 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,79 (m, 4H), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,54 - 2,46 (m, 27H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), -0,00 (s, 6H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,718 min. MH⁺ 554.

10

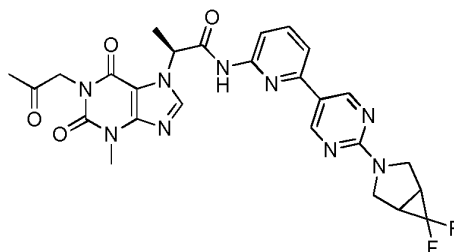
Compuesto 24. N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,46 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,66 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (s, 2H), 0,76 (s, 1H), 0,16 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,147 min. MH⁺ 514.

20

Compuesto 25. (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

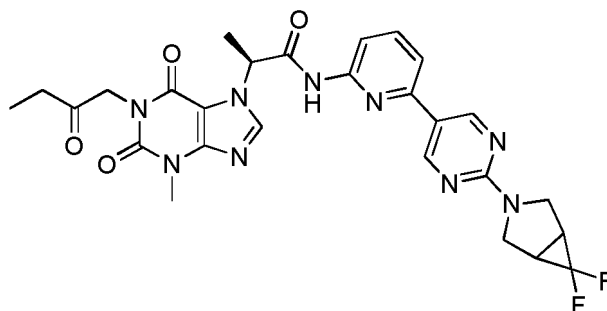


Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 3,99 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,311 min. MH⁺ 566.

25

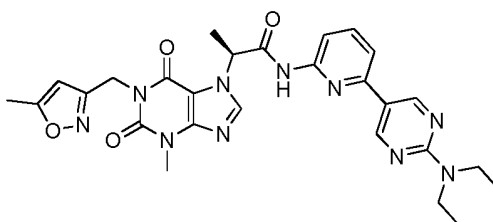
30

Compuesto 26. (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-yl)piridin-2-yl)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



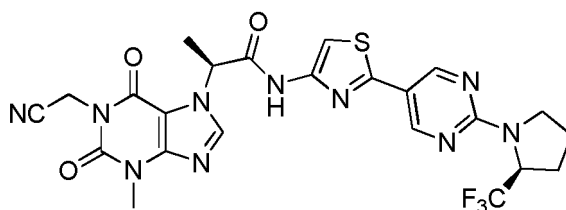
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 2H), 3,99 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 1,86 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,364 min. MH⁺ 580.

Compuesto 27. (S)-N-(6-(2-(dietilamino)pirimidin-5-yl)piridin-2-yl)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-yl)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



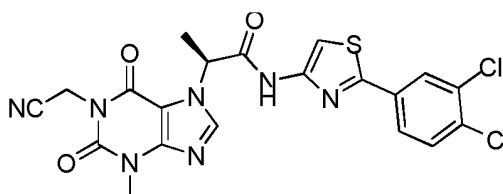
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,99 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,77 (d, J = 25,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,563 min. MH⁺ 559.

Compuesto 28. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-yl)pirimidin-5-yl)tiazol-4-yl)propanamida



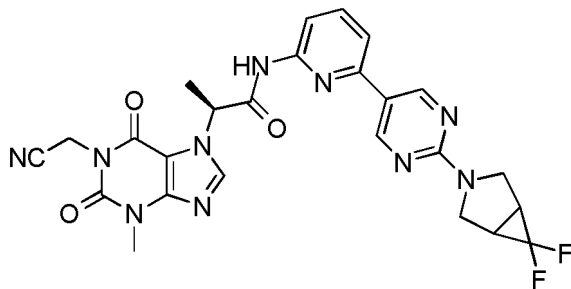
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa, rendimiento del 19,7 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,73 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,76 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 12,3, 6,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,30 - 2,09 (m, 4H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,607 min. MH⁺ 575.

Compuesto 29. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(3,4-diclorofenil)tiazol-4-yl)propanamida



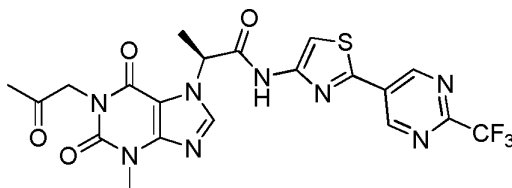
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido de color amarillo (rendimiento del 10,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,73 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,819 min. MH⁺ +504.

Compuesto 30. (2S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



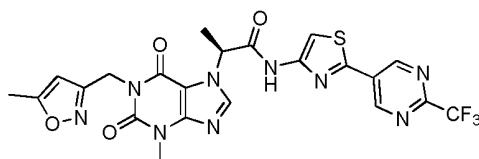
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados para proporcionar un sólido de color blanco (rendimiento del 14 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,309 min. MH⁺ 549.

Compuesto 31. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



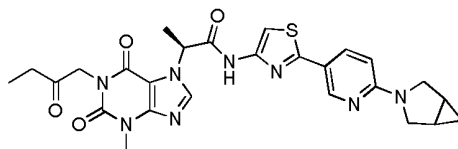
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido de color amarillo (rendimiento del 23,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,84 (s, 1H), 9,53 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,286 min. MH⁺ 523.

Compuesto 32. (S)-2-(3-metil-1-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados para proporcionar un sólido de color blanco (rendimiento del 29,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,53 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,75-5,77 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,241 min. MH⁺ 562.

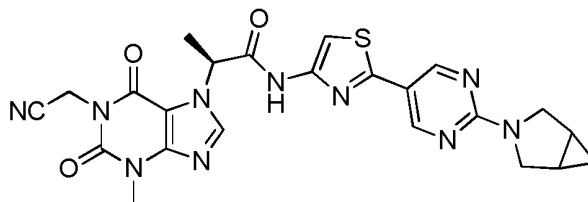
Compuesto 33. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida

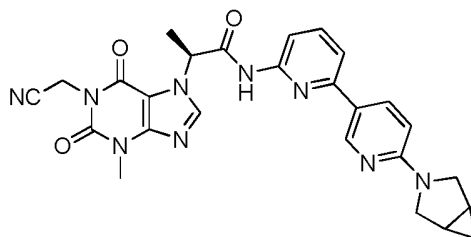
5 adecuados para proporcionar un sólido de color blanco (rendimiento del 5,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,72 (s, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 30,4, 5,8 Hz, 3H), 0,18 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,045 min. MH⁺ 549.

Compuesto 34. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



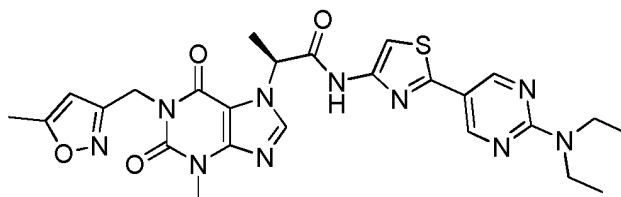
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,84 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 0,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,249 min. MH⁺ 519.

15 **Compuesto 35. (2S)-N-(6'-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-2,3'-bipiridin-6-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



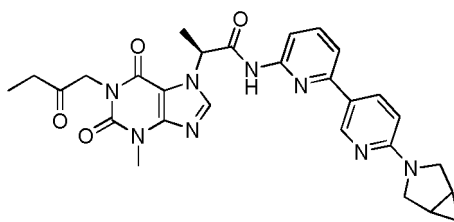
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 36,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 0,76 (dd, *J* = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 0,24 - 0,17 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,400 min. MH⁺ 512.

Compuesto 36. (S)-N-(2-(2-(diethylamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



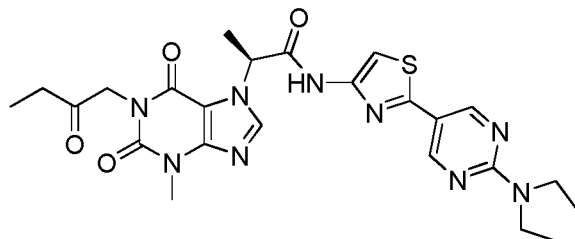
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (c, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,641 min. MH⁺ 565.

30 **Compuesto 37. (2S)-N-(6'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,3'-bipiridin-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



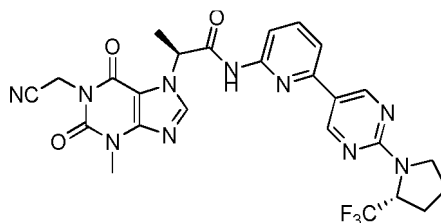
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 44,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,96 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,77 - 4,62 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,76 (dd, *J* = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 0,20 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,428 min. MH⁺ 543.

Compuesto 38. (S)-N-(2-(2-(dietilamino)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



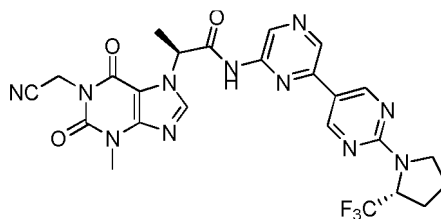
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 28,57 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,60 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,587 min. MH⁺ 540.

Compuesto 39. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 10 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,10 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 19,5, 11,8 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,517 min. MH⁺ 569.

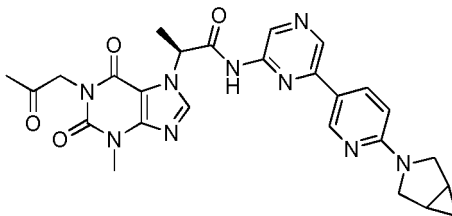
Compuesto 40. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 12 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ

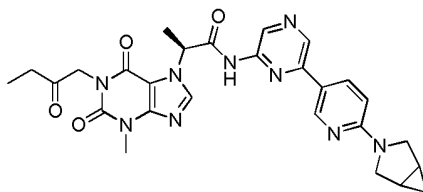
11,45 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,72 (dd, $J = 13,6, 6,9$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,18 (dd, $J = 32,5, 12,2$ Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 3,073 min. MH^+ 570.

5 **Compuesto 41. (2S)-N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



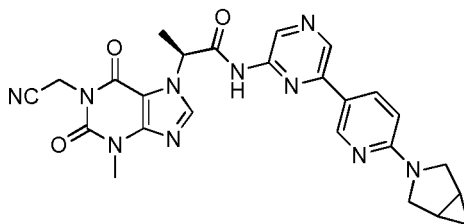
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 32 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 0,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 0,19 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,460 min. MH^+ 530.

Compuesto 42. (2S)-N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



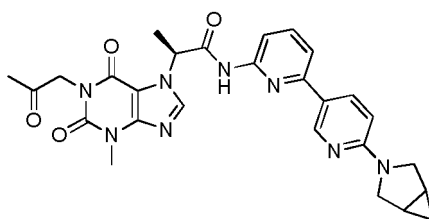
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 23,9 %. Tiempo de retención (CL-EM): 2,581 min. MH^+ 544. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,77 (dd, $J = 12,3, 7,8$ Hz, 1H), 0,19 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H).

Compuesto 43. (2S)-N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



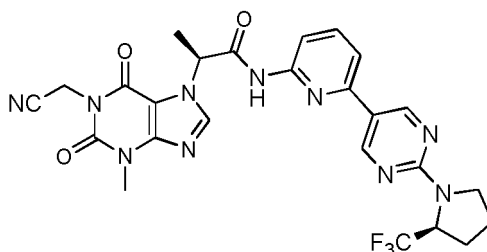
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 24,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,35 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,73 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,72 (s, 2H), 0,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 0,20 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,528 min. MH^+ 513.

30 **Compuesto 44. (2S)-N-(6'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,3'-bipiridin-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



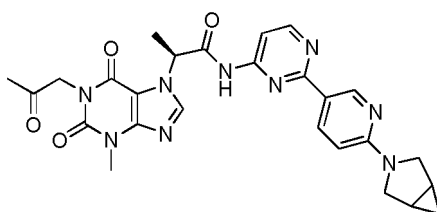
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 36,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 0,76 (dd, $J = 12,3, 7,7$ Hz, 1H), 0,19 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,556 min. MH^+ 529.

Compuesto 45. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



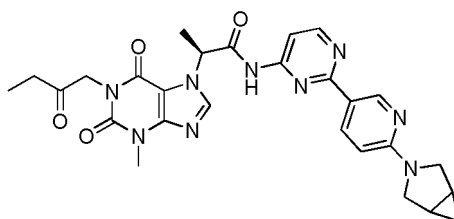
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 6,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,79-5,82 (m, 1H), 5,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,09-2,32 (m, 4H), 1,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,341 min. MH^+ 569.

Compuesto 46. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 9,5 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,36 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,76 - 4,52 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 0,77 (dd, $J = 12,3, 7,7$ Hz, 1H), 0,25 - 0,13 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,568 min. MH^+ 530.

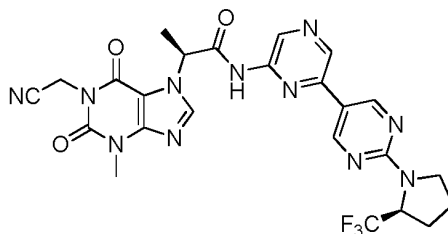
Compuesto 47. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 13,9 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,35 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H),

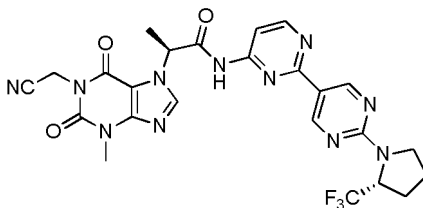
6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 19,8$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,42 (d, $J = 30,5$ Hz, 3H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,78 (s, 1H), 0,20 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,504 min. MH^+ 544.

5 **Compuesto 48. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida**



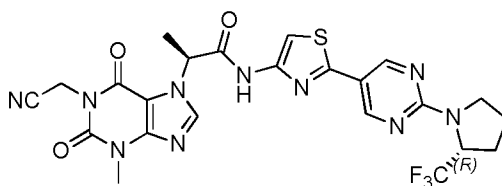
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 21,3 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,78 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,939 min. MH^+ 570.

Compuesto 49. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)propanamida



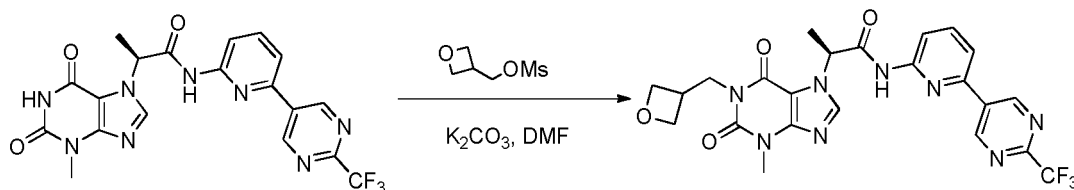
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 16,9 %. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,17 - 5,13 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,36 - 2,00 (m, 4H), 1,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,016 min. MH^+ : 570.

20 **Compuesto 50. (R)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina**



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 28,3 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,77 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,79-5,81 (m, 1H), 5,15-5,19 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,14-2,29 (m, 4H), 1,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,441 min. MH^+ 575.

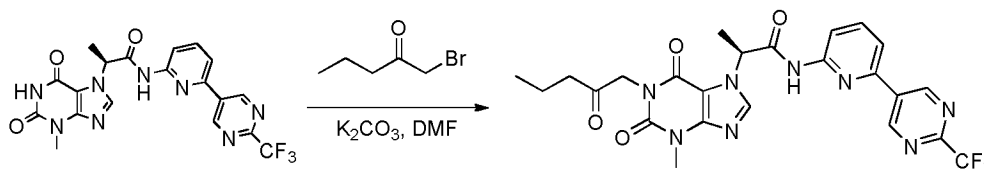
Compuesto 51. (S)-2-(3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-ilo)



30 A una solución de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-ilo)propanamida (80 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (48 mg, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) se añadió metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (69 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla

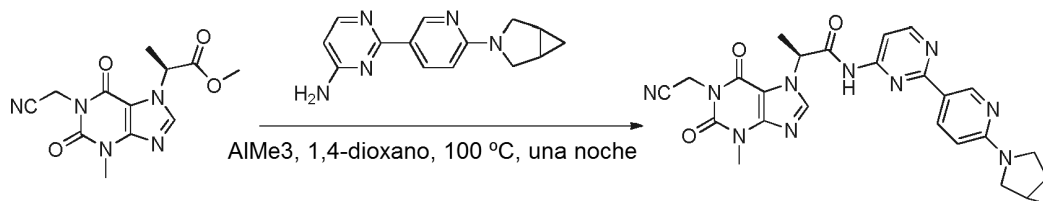
se diluyó con EA y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto, (S)-2-(3-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida, (20 mg, rendimiento del 21,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,99-8,12 (m, 3H), 5,82-5,84 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 2H), 4,33-4,39 (m, 2H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,19-3,27 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,656 min. MH^+ 531.

Compuesto 52. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



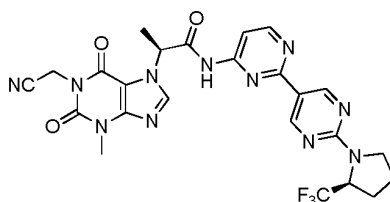
A una mezcla de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (80 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (48 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota 1-bromopentan-2-ona (68 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y se vertió en EA. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (25 mg, rendimiento del 27,17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,67 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,02 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,181 min. MH^+ 545.

Compuesto 53. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



A una solución de 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,79 ml, 0,79 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (57,49 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (15 mg, rendimiento del 14,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,41 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (m, $J = 8,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,72 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 10,6$ Hz, 5H), 1,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 0,18 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,282 min. MH^+ 513.

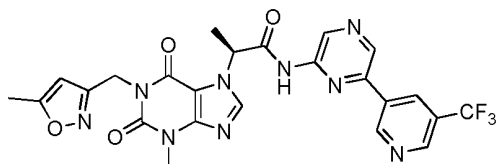
Compuesto 54. (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-(S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 53 con los materiales de partida

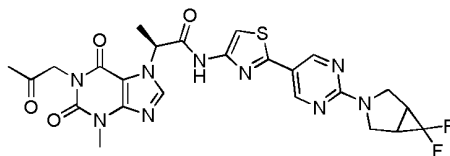
adecuados con un rendimiento del 5,4 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,54 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,23 - 5,08 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,25 - 2,01 (m, 4H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,097 min. MH⁺ 570.

5 **Compuesto 55. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida**



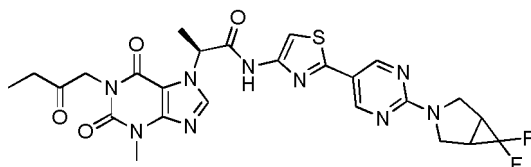
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,57 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,834 min. MH⁺ 556.

Compuesto 56. (2S)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



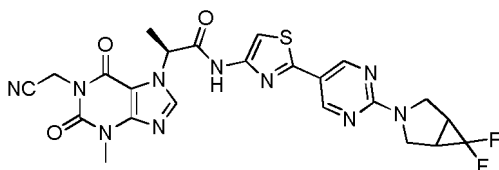
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 38,7 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,62 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,846 min. MH⁺ 572.

Compuesto 57. (2S)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



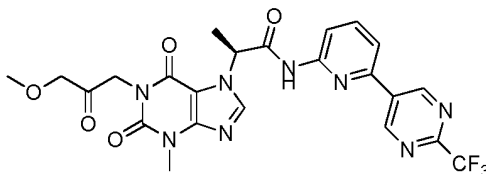
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 40,2 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,62 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,80 - 5,64 (m, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,999 min. MH⁺ 586.

30 **Compuesto 58. (2S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida**



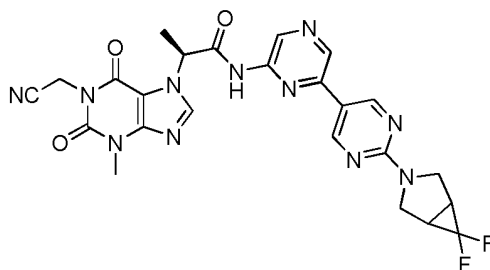
35 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 17,7 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,68 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,73 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,945 min. MH⁺ 555.

Compuesto 59. (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



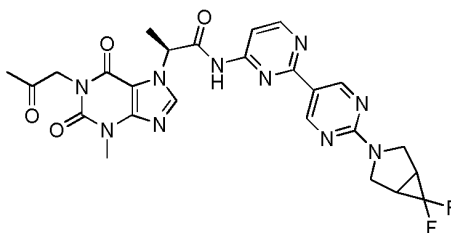
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida con un rendimiento del 3 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 9,62 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,60 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,98 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,799 min. MH⁺ 547.

Compuesto 60. (2S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



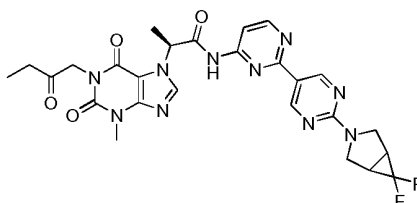
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 27,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,39 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,72 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,013 min. MH⁺ 550.

Compuesto 61. (2S)-N-(2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



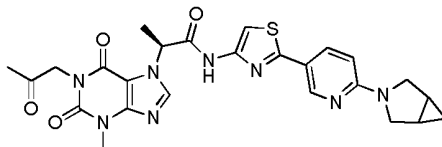
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 5,0 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,44 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,598 min. MH⁺ 567.

Compuesto 62. (2S)-N-(2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



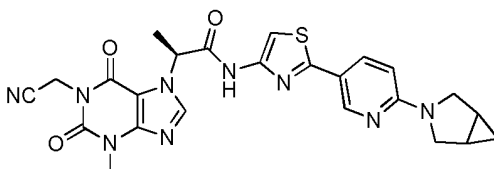
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 5,0 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,41 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,819 min. MH⁺ 581.

Compuesto 63. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



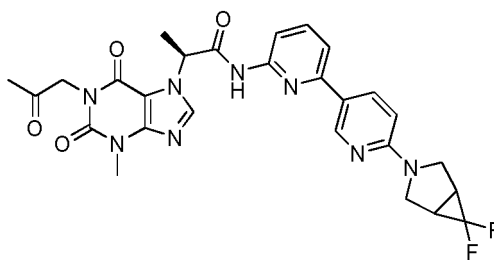
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 14,5 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,54 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,71 (s, 2H), 0,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 0,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 0,739 min. MH⁺ 535.

Compuesto 64. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



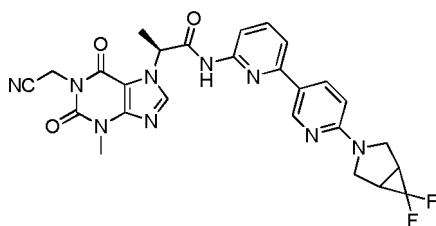
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 4,8 % (ee: 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,59 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,70 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,71 (s, 2H), 0,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 0,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 0,853 min. MH⁺ 518.

Compuesto 65. ((2S)-N-(6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



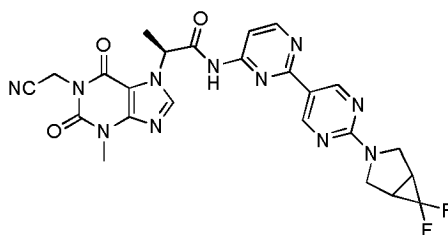
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 17,9 % (ee: 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,96 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,76 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 0,600 min. MH⁺ 565.

Compuesto 66. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



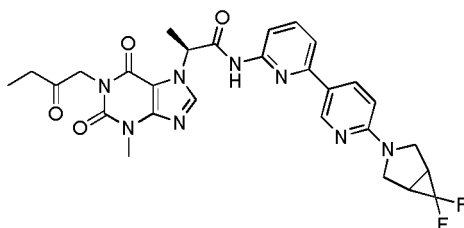
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 4,3 % (ee: 99,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,608 min. MH⁺ 545.

Compuesto 67. (2S)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-il)propanamida



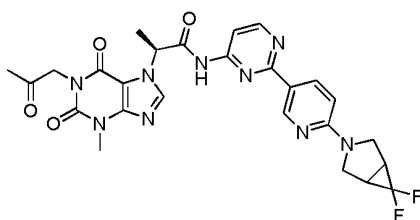
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 53 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 10,6 % (ee: 61,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,49 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 20,1 Hz, 2H), 8,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,02 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,082 min. MH⁺ 550.

15 **Compuesto 68. (2S)-N-(6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 14,7 % (ee: 98,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,731 min. MH⁺ 579.

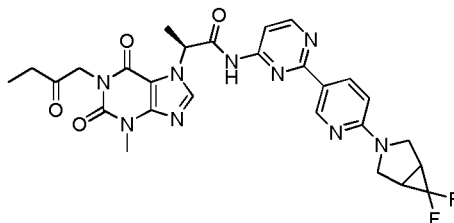
25 **Compuesto 69. (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 26,5 % (ee: 86,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,42 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* =

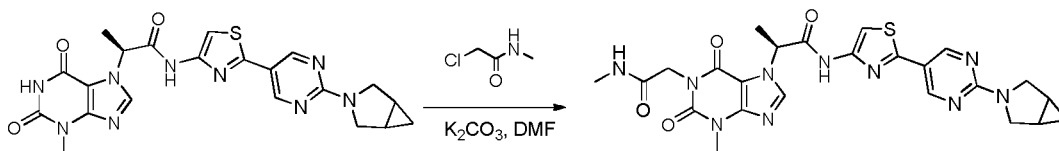
9,0 Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,773 min. MH^+ 566.

5 **Compuesto 70. (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



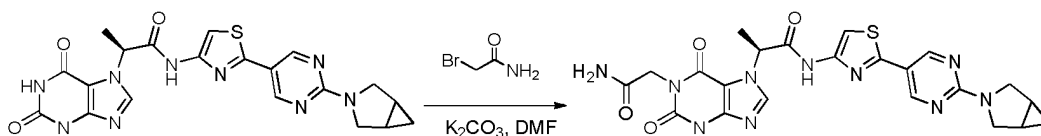
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 6,9 % (ee: 85,4 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,046 min. MH^+ 580.

15 **Compuesto 71. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-(2-(metil-amino)-2-oxoetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



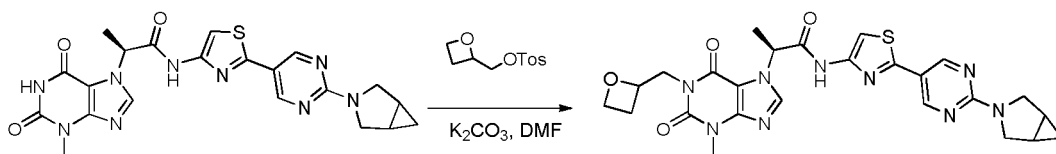
20 Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (11,2 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua, se filtró y el sólido se lavó dos veces con agua, se secó al vacío y se recristalizó en etanol para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-(2-(metil-amino)-2-oxoetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (10,5 mg, ee: 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,69 (c, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,50 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,64 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,11 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,881 min. MH^+ : 551.

25 **Compuesto 72. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



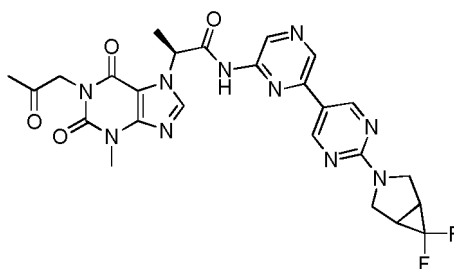
30 Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 2-bromoacetamida (14 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua, se filtró y el sólido se lavó dos veces con agua, se secó al vacío y se recristalizó en etanol para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (23,1 mg, ee: 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 20,9$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,67 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,39 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,59 (m, 2H), 0,61 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 0,01 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,830 min. MH^+ 536.

35 **Compuesto 73. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



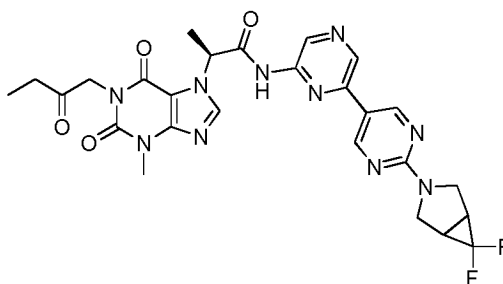
Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-2-ilmetilo (25 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua, se filtró el sólido se lavó dos veces con agua, se secó al vacío y se recristalizó en etanol para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (3,3 mg, ee: 21,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,61 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,83 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 0,16 (d, J = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,347 min. MH⁺ 549.

Compuesto 74. (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (ZY-000530-052).



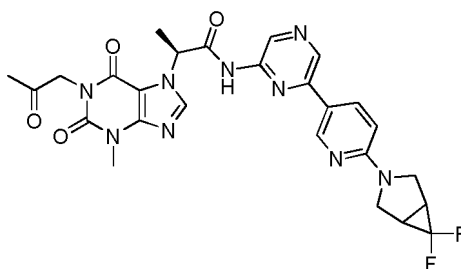
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,8 % (ee: 59,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 2H), 4,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,72 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 0,937 min. MH⁺ 567.

Compuesto 75. (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



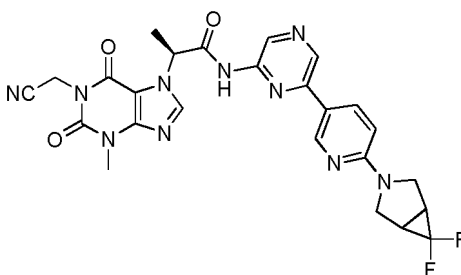
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 9,12 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,283 min. MH⁺ 581. ee: 74,8 %

Compuesto 76. (2S)-N-(6-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



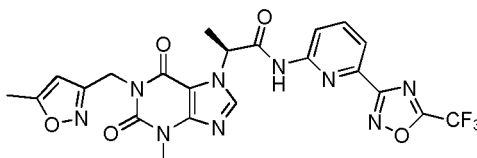
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,7 % (ee: 82,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,28 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,93 - 8,85 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,73 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,466 min. MH⁺ 566.

Compuesto 77. (2S)-N-(6-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



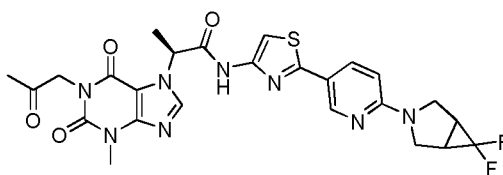
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 17,6 % (ee: 95,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,95 - 8,84 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,73 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,558 min. MH⁺ 549.

15 **Compuesto 78. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida**

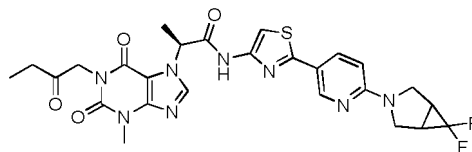


20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 6,5 % (ee: 69,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,445 min. MH⁺ 546.

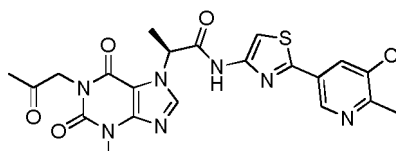
Compuesto 79. (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



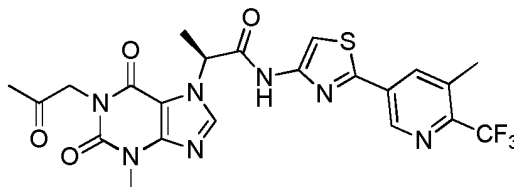
25
30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 68,8 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,56 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,591 min. MH⁺ 571.

Compuesto 80. (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

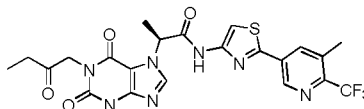
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 59,1 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,813 min. MH⁺ 585.

10 Compuesto 81. (S)-N-(2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 18,7 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,737 min. MH⁺ 502.

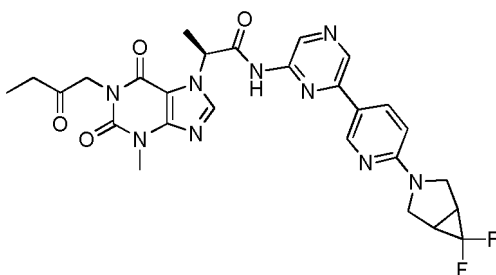
Compuesto 82. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida

20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 56,2 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,286 min. MH⁺ 536.

25 Compuesto 83. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida

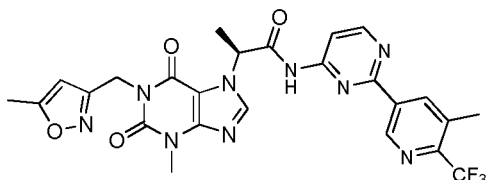
30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 45,5 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,488 min. MH⁺ 550.

Compuesto 84. (2S)-N-(6-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



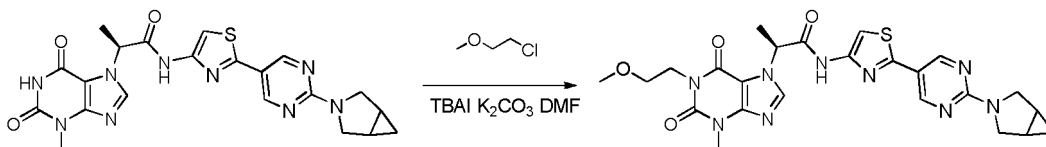
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 15,0 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,93 - 8,86 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,73 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 0,837 min. MH⁺ 580.

Compuesto 85. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)propanamida



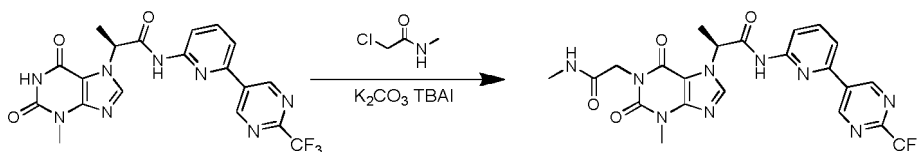
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 17,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,482 min. MH⁺ 570.

Compuesto 86. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 1-cloro-2-metoxietano (14 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-metoxietil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (5,1 mg, rendimiento del 9,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,75 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,01 (m, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (m, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,43 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 1,83 (m, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,16 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,897 min. MH⁺ 537.

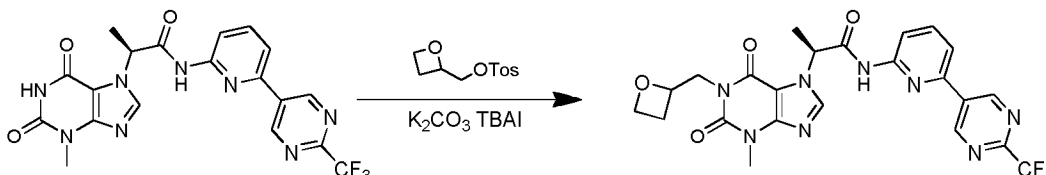
Compuesto 87. (S)-2-(3-metil-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



Una mezcla de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (50 mg, 0,108 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (12 mg, 0,108 mmol), carbonato potásico (15 mg,

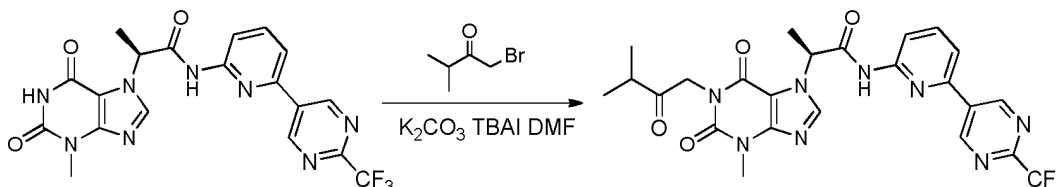
0,108 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-(3-metil-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (2,8 mg, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,30 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,37 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,54 (m, J = 4,5 Hz, 3H), 1,88 (m, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,383 min. MH⁺ 531.

Compuesto 88. (2S)-2-(3-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



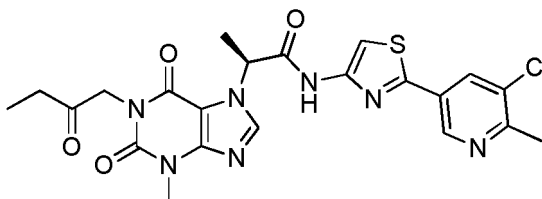
Una mezcla de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (50 mg, 0,108 mmol), 4-metilbenzenosulfonato de oxetan-2-ilmetilo (26 mg, 0,108 mmol), carbonato potásico (15 mg, 0,108 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2S)-2-(3-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (7,2 mg, rendimiento del 12,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,37 (m, J = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 1,87 (m, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,841 min. MH⁺ 530.

Compuesto 89. (S)-2-(3-metil-1-(3-metil-2-oxobutil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida

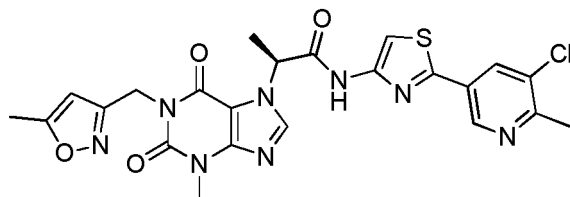


Una mezcla de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (50 mg, 0,108 mmol), 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (17 mg, 0,108 mmol), carbonato potásico (15 mg, 0,108 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-(3-metil-1-(3-metil-2-oxobutil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida (20,7 mg, rendimiento del 35,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (m, J = 7,4 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 1,89 (m, J = 7,3 Hz, 3H), 1,05 (m, 6H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,519 min. MH⁺ 544.

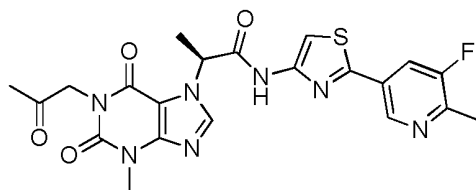
Compuesto 90. (S)-N-(2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



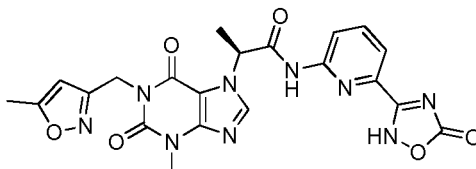
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 50 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,53 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,098 min. MH⁺ 516.

Compuesto 91. (S)-N-(2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

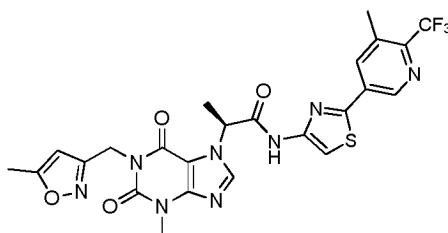
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 20 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,72 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,088 min. MH⁺ 541.

Compuesto 92. (S)-N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 2,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,69 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,52 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,544 min. MH⁺ 486.

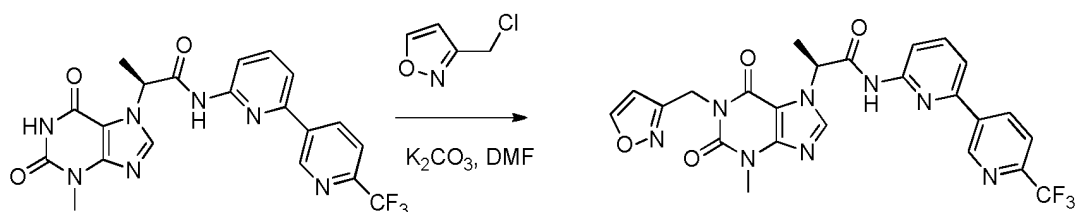
Compuesto 93. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)propanamida

20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 3,437 min. MH⁺ 494.

Compuesto 94. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida

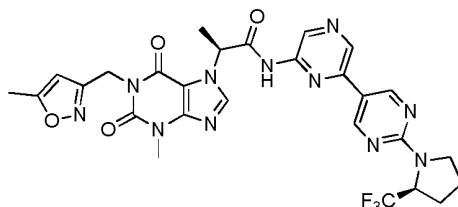
30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 54,1 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,79 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,044 min. MH⁺ 575.

Compuesto 95. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



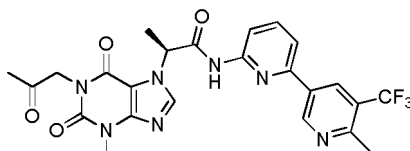
A una solución de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida (15 mg, 0,033 mmol) y carbonato potásico (9 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-(clorometil)isoxazol (3,7 mg, 0,049 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-2 %/DCM) para dar el producto, (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida, (16,5 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89-8,05 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 541.

Compuesto 96. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



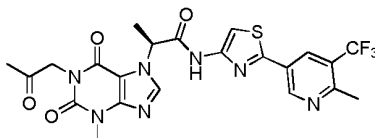
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 28 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,13 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98-2,20 (m, 4H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MH⁺ 626.

Compuesto 97. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



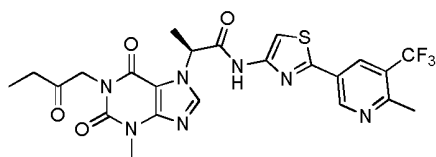
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 23,6 % (ee: 90 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 5,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,149 min. MH⁺ 530.

Compuesto 98. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



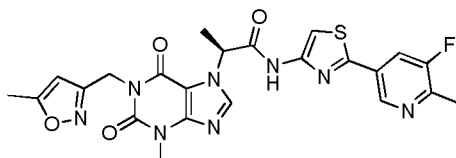
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 56,1 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,023 min. MH⁺ 536.

Compuesto 99. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



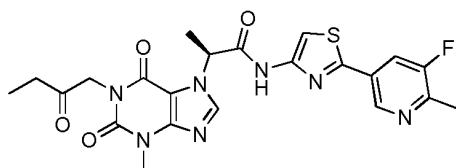
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa, rendimiento del 54,7 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,72 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 1,85 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,195 min. MH⁺ 550.

Compuesto 100. (S)-N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-((5-metilsoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



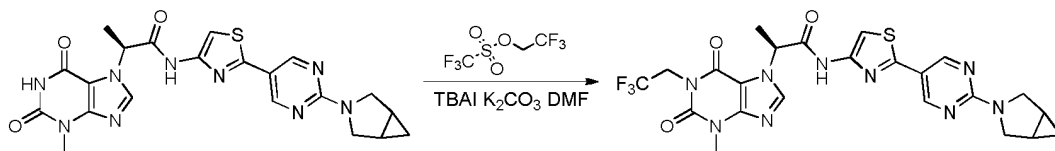
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 13,9 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,75 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,306 min. MH⁺ 525.

15 **Compuesto 101. (S)-N-(2-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



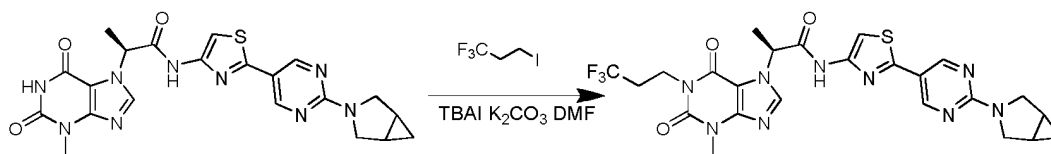
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 16,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,52 (m, 5H), 1,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,807 min. MH⁺ 500.

Compuesto 102. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



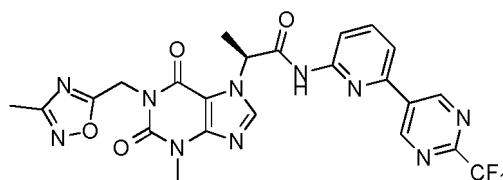
25 Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (24 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en DMF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (8,7 mg, rendimiento del 14,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,70 (m, J = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,82 (m, J = 11,4 Hz, 2H), 3,54 (m, J = 10,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,83 (m, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,77 (m, J = 12,4, 7,9 Hz, 1H), 0,15 (m, 1H).
30
35 Tiempo de retención (CL-EM): 2,335 min. MH⁺ 561.

Compuesto 103. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



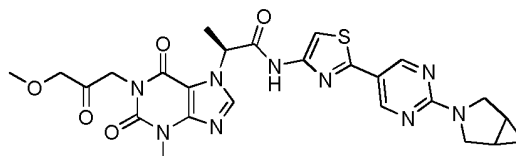
Una mezcla de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (23 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en DMF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (12,1 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,75 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,83 (m, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,55 (m, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,83 (m, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,77 (m, 1H), 0,16 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,427 min. MH⁺ 575.

Compuesto 104. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



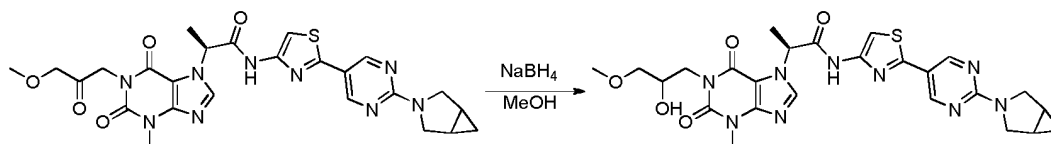
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 18 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,29 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,333 min. MH⁺ 557.

Compuesto 105. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 11,6 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,71 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (m, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,56 (m, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,84 (m, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,71 (s, 2H), 0,78 (m, *J* = 4,5 Hz, 1H), 0,16 (m, *J* = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,918 min. MH⁺ 565.

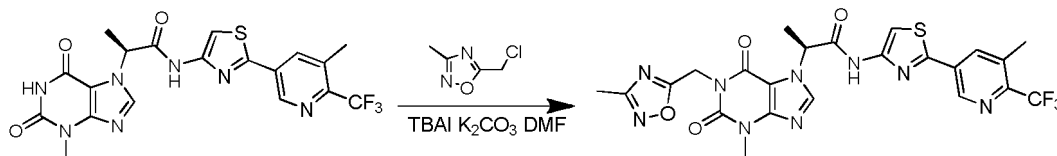
Compuesto 106. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



A una solución de (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (50 mg, 0,088 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió borohidruro sódico (334 mg, 0,088 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a -10 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico diluido (0,2 ml, 1 N) y la mezcla se concentró a sequedad para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (28,3 mg, rendimiento del 56,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,46 (m, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,75 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,87 (m, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,83 (m, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,75 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,55 (m, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (m, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,16 (m, 3H), 1,82 (m, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,77 (m, *J* = 12,6, 7,8 Hz, 1H), 0,15 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,773 min.

MH⁺ 567.

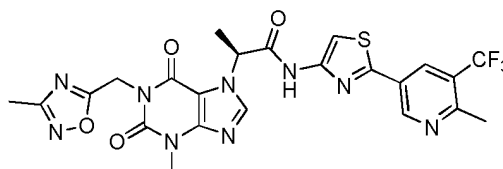
Compuesto 107. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



5 Una mezcla de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida (50 mg, 0,104 mmol), 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (14 mg, 0,104 mmol), carbonato potásico (14 mg, 0,104 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida (12,1 mg, rendimiento del 20,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,75 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 5,21 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,87 (m, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,321 min. MH⁺ 575.

10

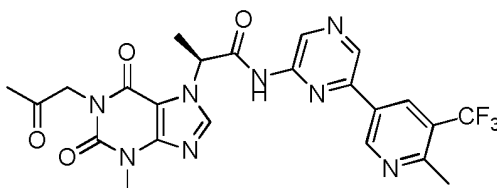
Compuesto 108. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 9,2 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,24 (m, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 5,74 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (m, J = 1,2 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,87 (m, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,183 min. MH⁺ 575.

20

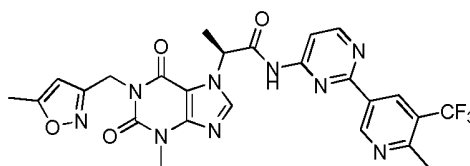
Compuesto 109. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 11 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,440 min. MH⁺ 531.

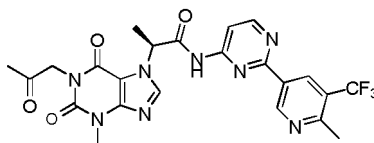
30

Compuesto 110. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)propanamida

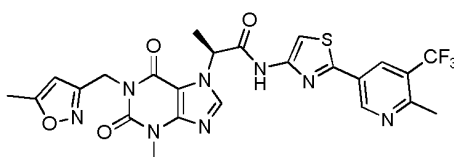


30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 9,36 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,88 - 8,80 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,975 min. MH⁺ 570.

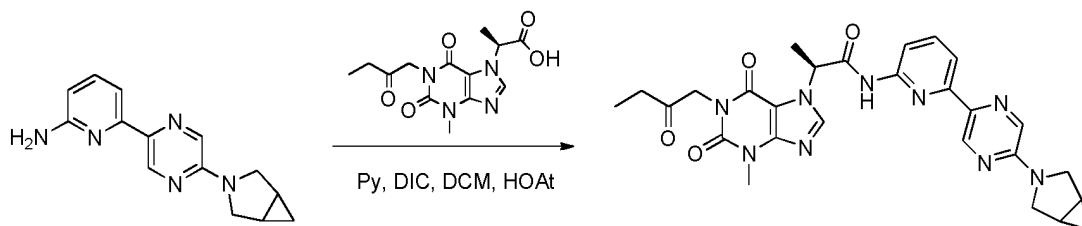
35

Compuesto 111. (S)-N-(2-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

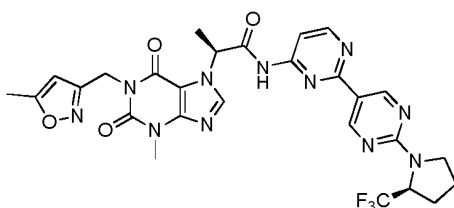
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,85 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,67 (d, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,022 min. MH⁺ 531.

Compuesto 112. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida

10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 31,6 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,254 min. MH⁺ 575.

Compuesto 113. (2S)-N-(6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

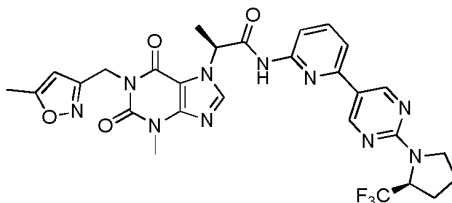
15 A una solución de ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (61 mg, 0,2 mmol) y 6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió HOAt (30 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C, y se añadió gota a gota piridina (0,03 ml, 0,30 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,04 ml, 0,40 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla resultante se lavó con agua (5 ml) y NH₄Cl ac. saturado (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (5 mg, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,409 min. MH⁺ 544. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 5,79 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 0,93 (m, 3H), 0,77 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

Compuesto 114. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-il)propanamida

35 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 77 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ

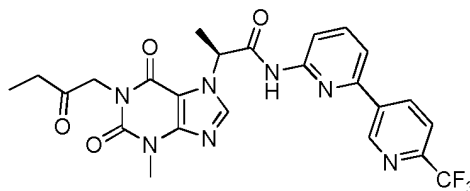
11,46 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,70 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 4H), 1,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MH^+ 626.

5 **Compuesto 115. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida**



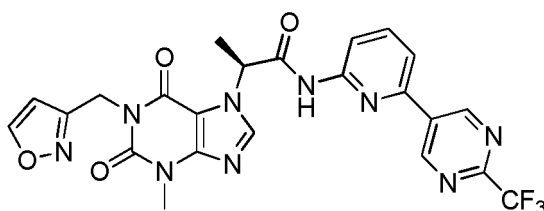
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 55 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 4H), 1,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MH^+ 625.

Compuesto 116. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



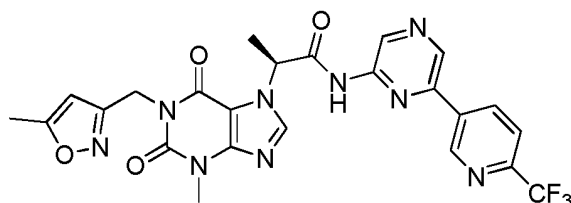
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 29 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90-8,01 (m, 3H), 5,78 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 0,84 (m, 3H). MH^+ 530.

Compuesto 117. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



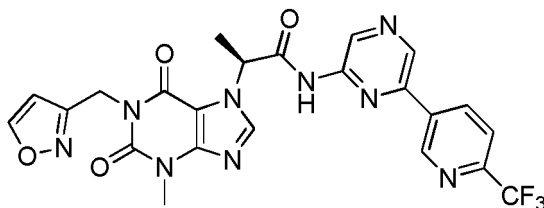
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MH^+ 542.

25 **Compuesto 118. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida**



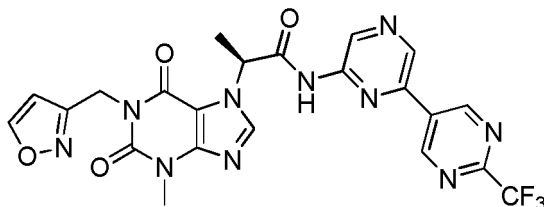
30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 556.

Compuesto 119. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



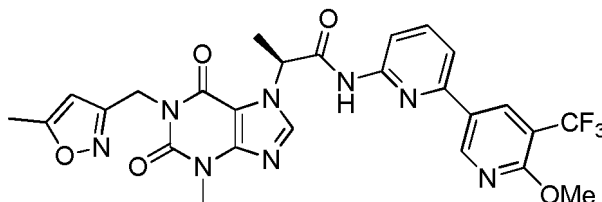
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,31 (s, H), 9,18 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 542.

Compuesto 120. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida



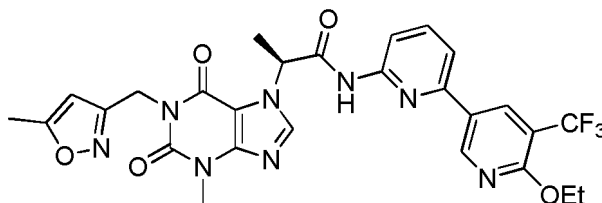
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 9,33 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MH⁺ 543.

15 **Compuesto 121. (S)-N-(6'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



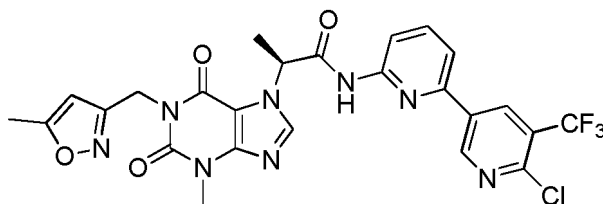
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83-7,99 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 585.

Compuesto 122. (S)-N-(6'-etoxi-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82-7,96 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (t, 3H). MH⁺ 599.

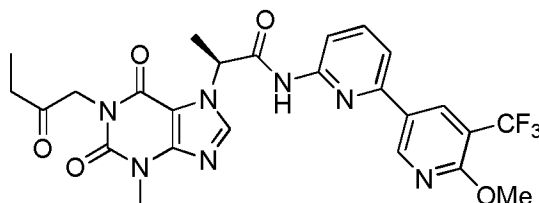
30 **Compuesto 123. (S)-N-(6'-cloro-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



5

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85-8,06 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (t, 3H). MH^+ 589.

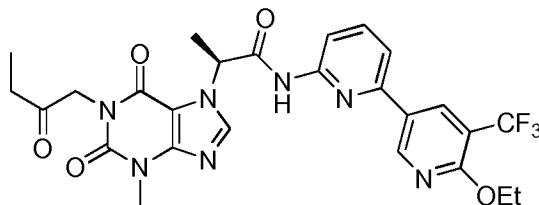
Compuesto 124. (S)-N-(6'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



10

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83-7,99 (m, 3H), 5,81 (m, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (t, 3H). MH^+ 560.

Compuesto 125. (S)-N-(6'-etoxi-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

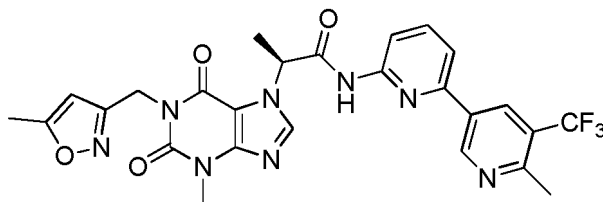


15

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83-7,99 (m, 3H), 5,78 (m, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,52 (c, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,36 (t, 3H), 0,93 (t, 3H). MH^+ 574.

20

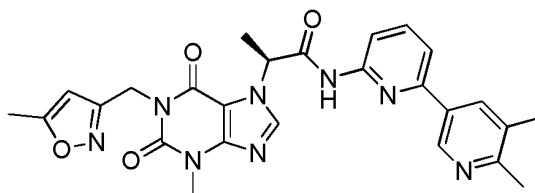
Compuesto 126. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



25

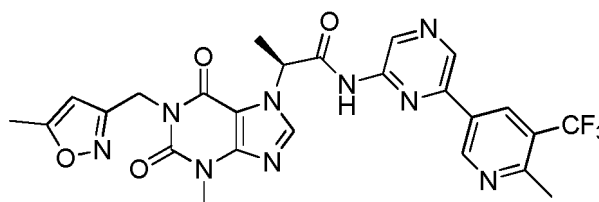
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90-8,03 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH^+ 569.

Compuesto 127. (S)-N-(5',6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



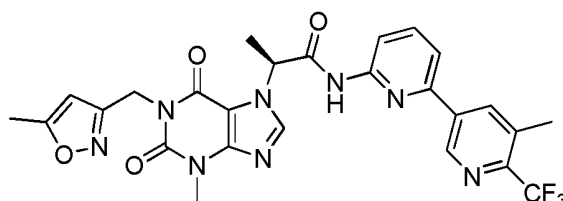
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72-7,96 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 515.

Compuesto 128. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



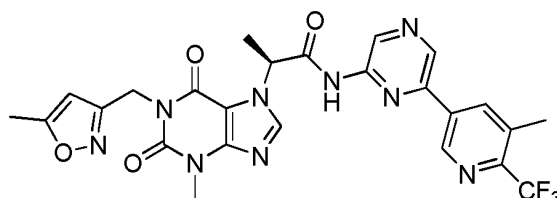
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 570.

Compuesto 129. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



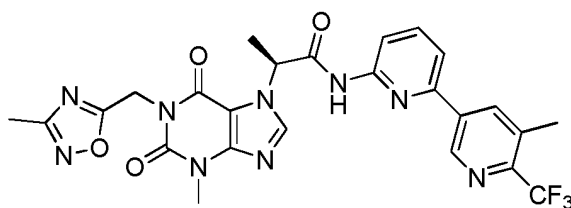
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86-8,07 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 569.

20 **Compuesto 130. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida**



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 570.

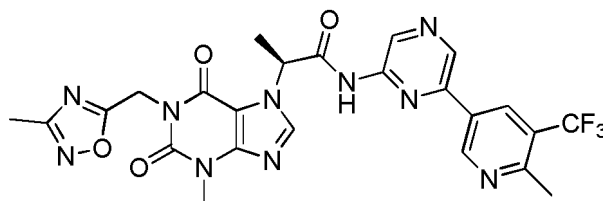
Compuesto 131. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



5

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86-8,07 (m, 3H), 5,81 (m, 1H), 5,26 (c, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 570.

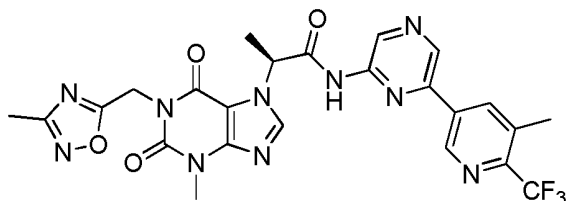
Compuesto 132. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida



10

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,25 (c, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 571.

Compuesto 133. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida

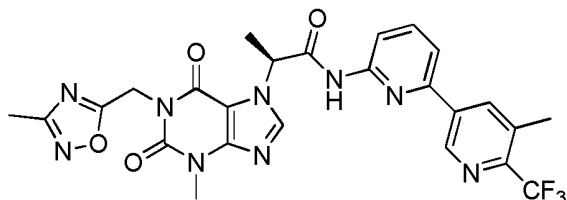


15

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 9,09-9,28 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,25 (c, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 571.

20

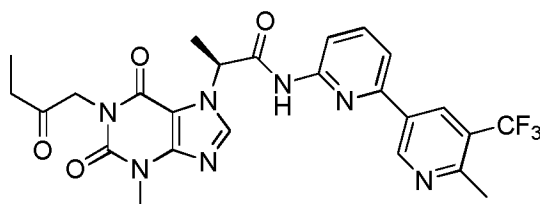
Compuesto 134. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



25

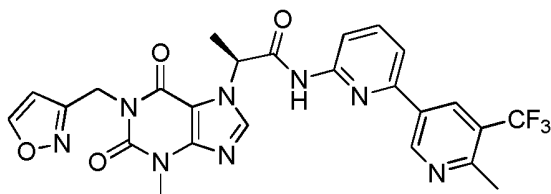
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 3H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (c, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 570.

Compuesto 135. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



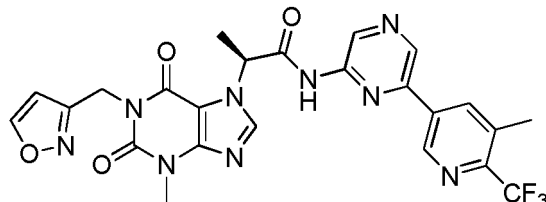
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,93-8,02 (m, 3H), 5,79 (m, 1H), 4,69 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (t, 3H). MH⁺ 544.

Compuesto 136. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)propanamida



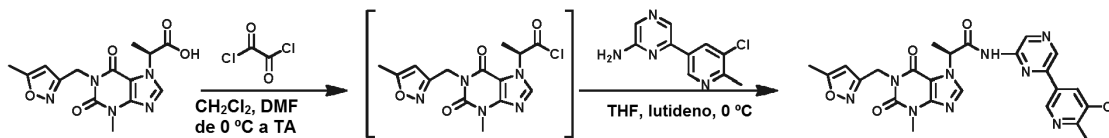
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 555.

Compuesto 137. (S)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida

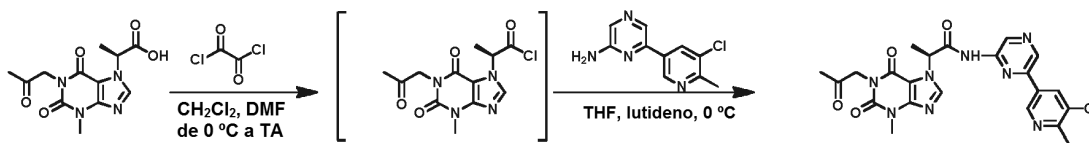


15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 556.

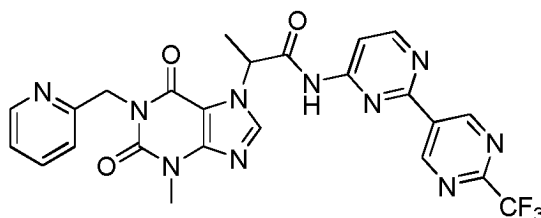
20 **Compuesto 139. (S)-N-(6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



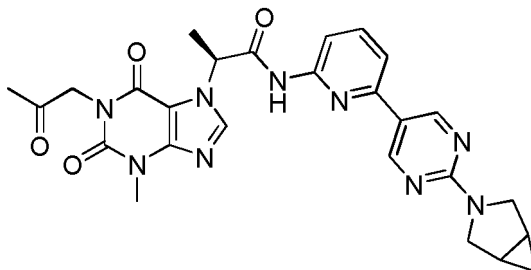
25 A una suspensión de ácido (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (58 mg, 0,172 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,035 ml, 0,413 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió DMF (1 gota). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, se calentó a TA durante 1 h, se evaporó a sequedad, después se diluyó con THF (2 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió 6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-amina (38 mg, 0,172 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con HCl 0,2 N (10 ml) y agua (30 ml), después se extrajo con EA (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (2:98 a 3:97) para dar (S)-N-(6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (37 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,92 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,88 (c, J = 4 y 8 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (d, J = 8 Hz, 3H). CLEM: MH⁺ 536 y T_R = 2,837 min.

Compuesto 140. (S)-N-(6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metiloxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

5 A una suspensión de ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (0,067 mg, 0,227 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,046 ml, 0,545 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió DMF (2 gotas). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, se agitó a TA durante 1 h, se evaporó a sequedad después se diluyó con THF (3 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió 6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-amina (50 mg, 0,227 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con agua (30 ml), después se extrajo con EA (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por TLC prep. eluyendo con EA para dar (S)-N-(6-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (30 mg, rendimiento del 26,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,80 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,70 (c, J = 8 y 16 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,93 (d, J = 4 Hz, 3H). CLEM: MH⁺ 497 y T_R = 2,560 min.

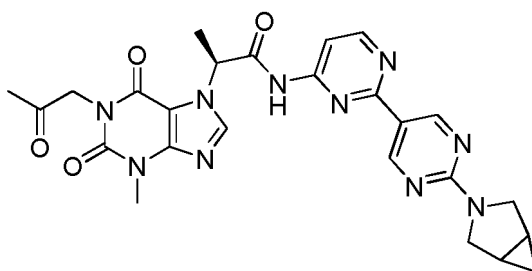
15 Compuesto 141. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-4-il)propanamida

20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 9,76 (s, 2H), 8,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,190 min. MH⁺ 553.

Compuesto 142. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

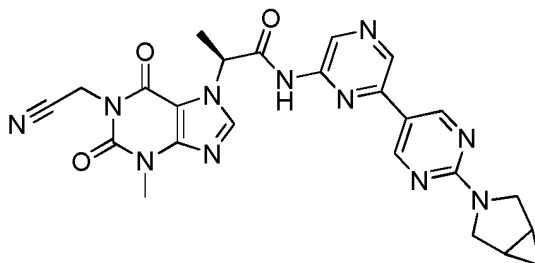
25 Este Compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Compuesto 2 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,67 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 2H), 0,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,273 min. MH⁺ 530.

30 Compuesto 143. (2S)-N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



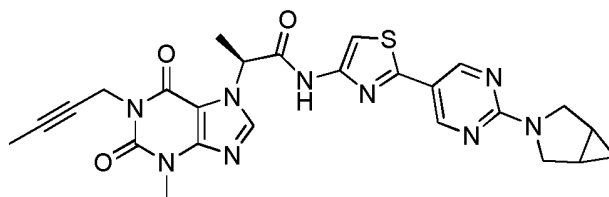
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,70 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,53 (s, 2H), 0,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 0,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,167 min. MH⁺ 531.

Compuesto 144. (2S)-N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2,5'-bipirimidin-4-yl)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



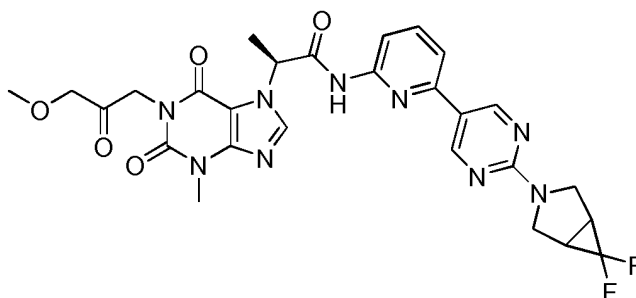
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa quiral con un rendimiento 33,94 % para formar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 0,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,567 min. MH⁺ 514.

15 **Compuesto 145.** (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



- 20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 22,64 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,83 - 5,63 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,84 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (m, 5H), 0,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,260 min. MH⁺ 532.

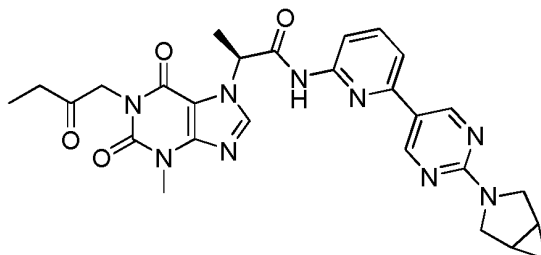
Compuesto 146. (2S)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 6,7 %. Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,89 - 4,64 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,510 min. MH⁺ 596.

5

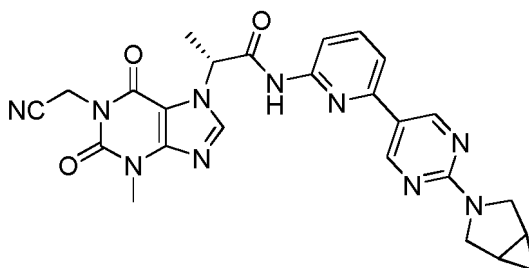
Compuesto 147. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 49,6 %. Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ. 10,98 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,75 (dd, *J* = 12,4, 7,6 Hz, 1H), 0,19 - 0,10 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,43 min. MH⁺ 544.

10

Compuesto 148. (2R)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



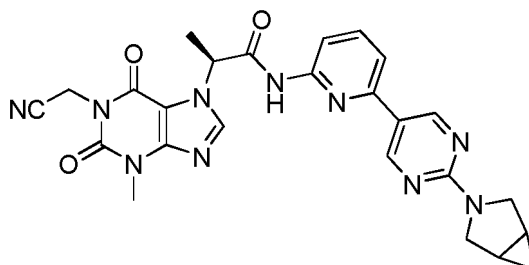
15

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa quiral con un rendimiento del 22,9 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 0,78 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 0,18 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,89 min. MH⁺ 513.

20

Compuesto 149. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

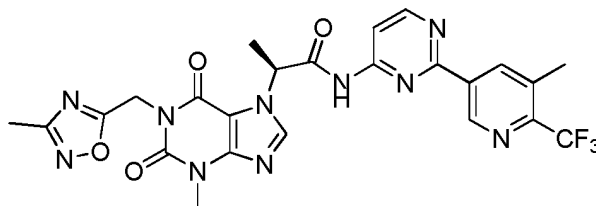
25



Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa quiral con un rendimiento del 34,2 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,69 (s, 2H), 0,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 0,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,89 min. MH⁺ 513.

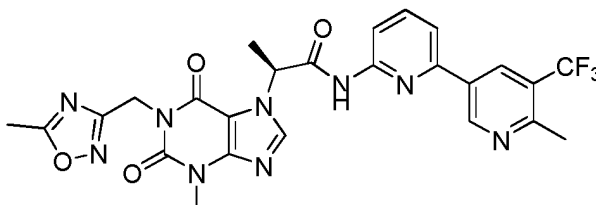
30

Compuesto 150. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)propanamida



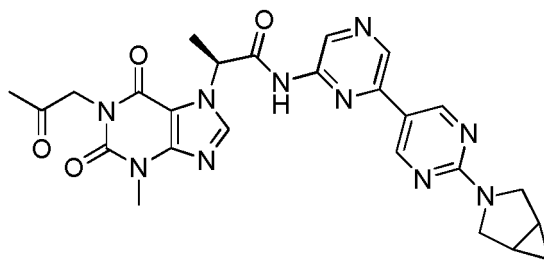
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,32 -5,21 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,58 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,147 min. MH⁺ 571.

10 **Compuesto 151. (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida**



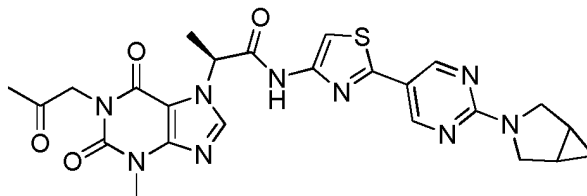
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 24,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 5,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,411 min. MH⁺ 570.

Compuesto 152. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 22,1 %. Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 5,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,85 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 0,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,16 (d, J = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,072 min. MH⁺ 531.

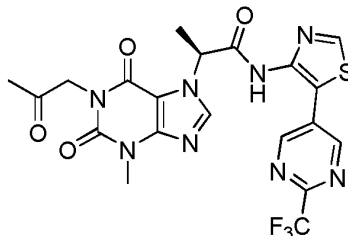
25 **Compuesto 153. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 54,5 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J =

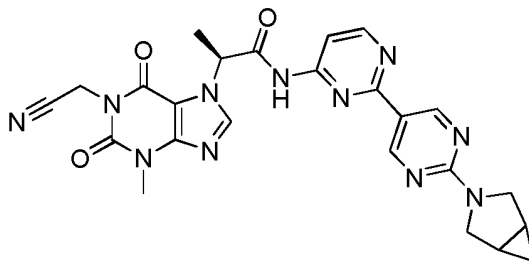
11,4 Hz, 2H), 3,56 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 0,78 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 0,17 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,303 min. MH^+ 536.

Compuesto 154. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



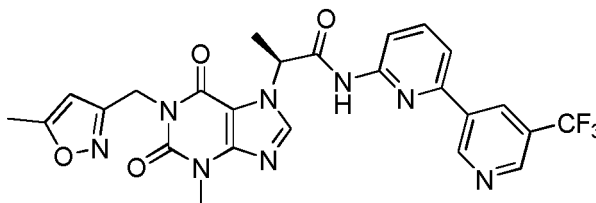
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 45,0 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 5,58 - 5,61 (m, 1H), 4,69 - 4,84 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,658 min. MH^+ 523.

10 **Compuesto 155. (2S)-N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-(1-(cianometil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



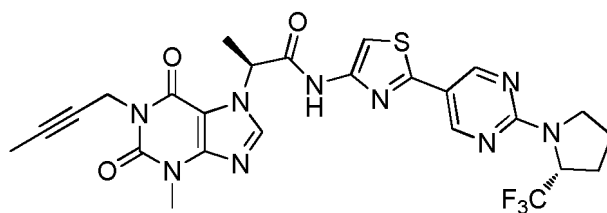
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 10 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa quiral con un rendimiento del 40,3 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,49 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,79 - 5,82 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,57 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,69 - 1,72 (m, 2H), 0,76 - 0,81 (m, 1H), 0,16 - 0,20 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,739 min. MH^+ 514.

20 **Compuesto 156. (S)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)propanamida**



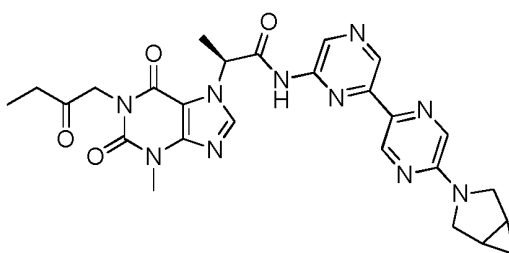
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 18,1 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,406 min. MH^+ 555.

Compuesto 157. (S)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



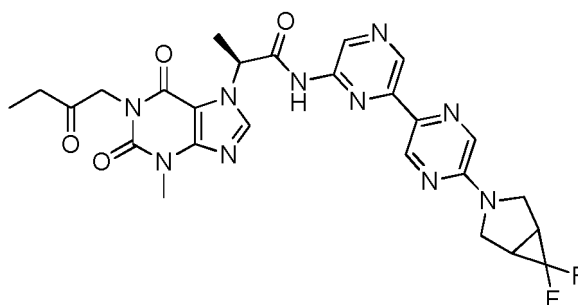
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 30 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,17 (m, 4H), 1,83 (m, 3H), 1,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,066 min. MH^+ 588.

Compuesto 158. (2S)-N-(5'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-[2,2'-bipirazin]-6-yl)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



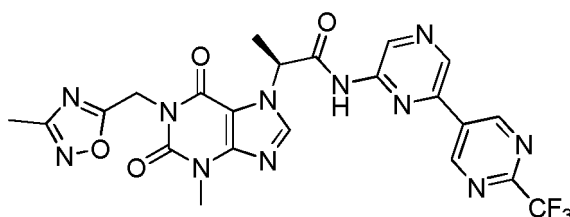
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 20,3 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,79 - 4,60 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,80 (m, 1H), 0,21 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,873 min. MH^+ 545.

Compuesto 159. (2S)-N-(5'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-[2,2'-bipirazin]-6-yl)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



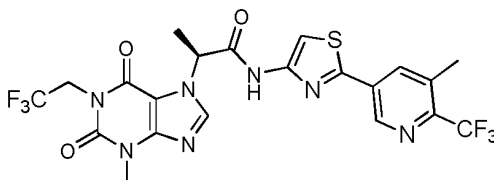
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 25,0 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,78 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,93 (m, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,845 min. MH^+ 581.

Compuesto 160. (S)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-yl)pirazin-2-yl)propanamida



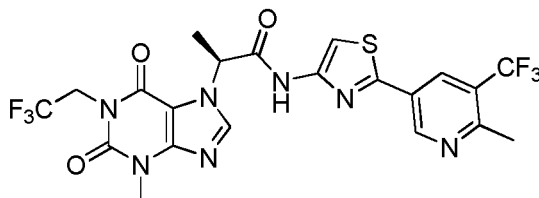
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 12,9 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,707 min. MH⁺ 558.

5 **Compuesto 161. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida**



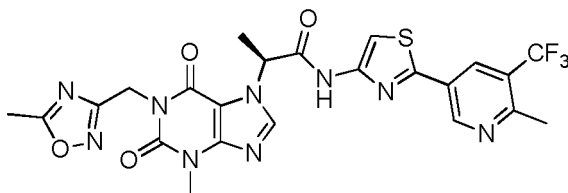
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 102 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 35,4 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,473 min. MH⁺ 562.

Compuesto 162. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



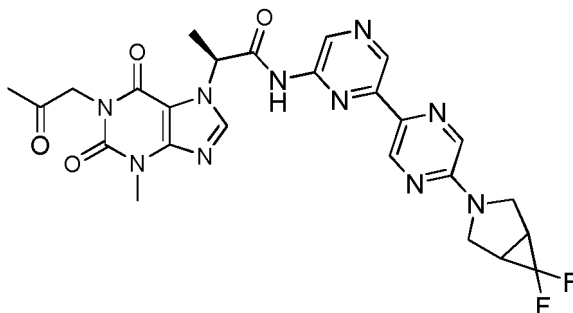
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 14,8 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,676 min. MH⁺ 562.

20 **Compuesto 163. (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida**



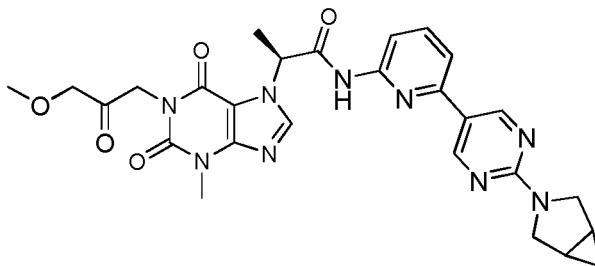
25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 17,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,75 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,309 min. MH⁺ 576.

Compuesto 164. (2S)-N-(5'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,2'-bipirazin]-6-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



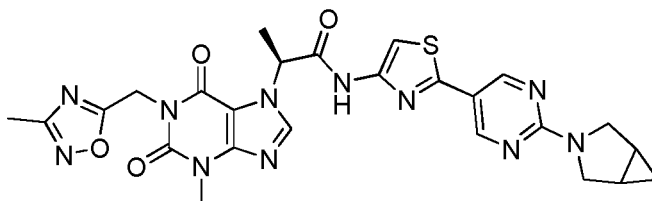
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 14,3 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,96 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,663 min. MH⁺ 567.

Compuesto 165. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



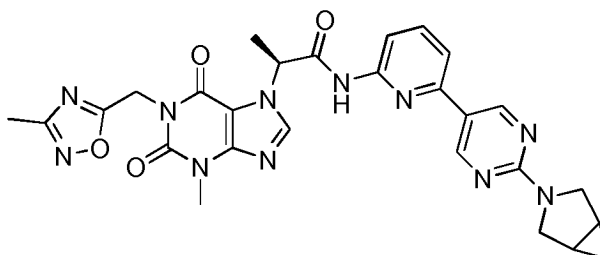
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 2 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 19,1 % en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,77 (m, 1H), 0,17 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,975 min. MH⁺ 560.

Compuesto 166. (2S)-N-(2-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



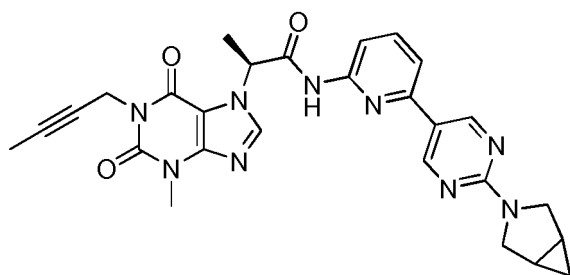
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 107 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 12,2 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,17 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,361 min. MH⁺ 576.

Compuesto 167. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



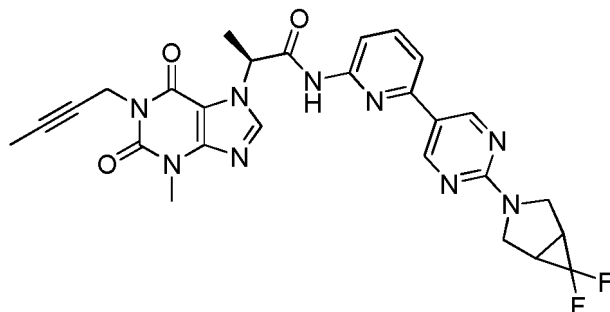
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 10,4 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,752 (m, 1H), 0,16 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,298 min. MH⁺ 570.

Compuesto 168. (2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



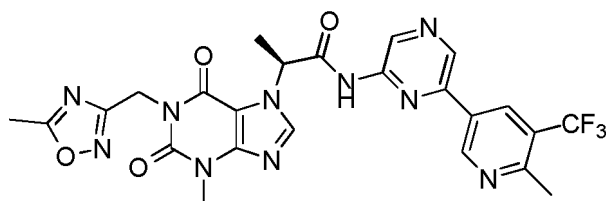
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 7,6 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,70 (m, 5H), 0,76 (m, 1H), 0,17 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,312 min. MH^+ 526.

Compuesto 169. (2S)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-23-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



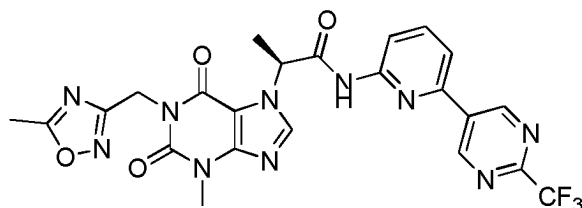
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 3,9 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,69 (m, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,379 min. MH^+ 562.

15 **Compuesto 170. (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida**



20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 13,4 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,817 min. MH^+ 571.

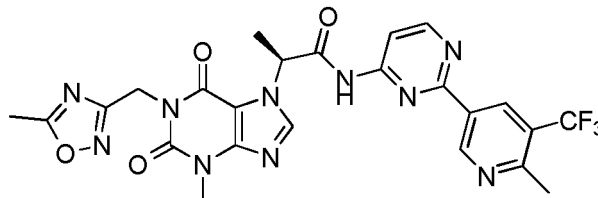
Compuesto 171. (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)propanamida



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 20,4 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ

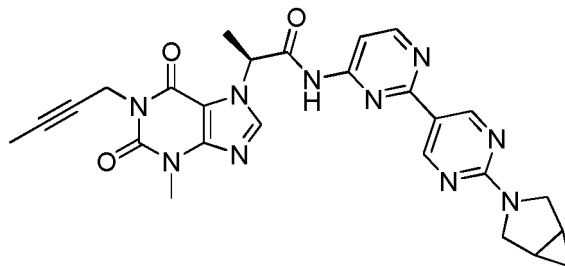
11,29 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,876 min. MH^+ 557.

Compuesto 172. (S)-2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)propanamida



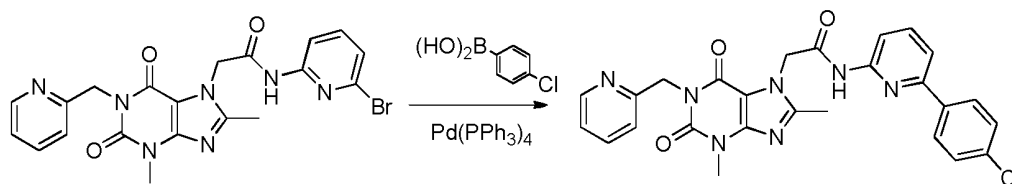
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 15,0 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,88 - 8,81 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,305 min. MH^+ 571.

Compuesto 173. (2S)-N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,5'-bipirimidin]-4-il)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



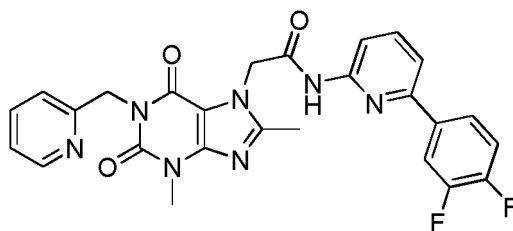
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 13,8 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,70 (m, 5H), 0,78 (m, 1H), 0,17 (m, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,225 min. MH^+ 527.

Compuesto 174. N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



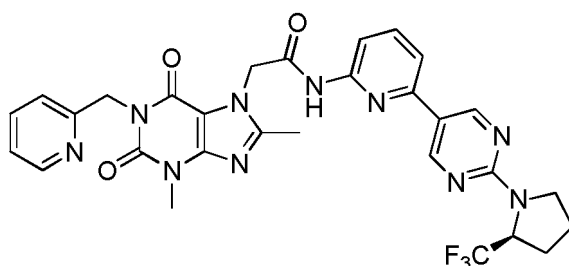
A una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (140 mg, 0,29 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (68 mg, 0,43 mmol) en tolueno/etanol/ Na_2CO_3 ac. 2 N (2 ml/1 ml/0,5 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) después de degasificar tres veces en una atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (100 mg, rendimiento del 67,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,160 min. MH^+ 516.

Compuesto 175. N-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



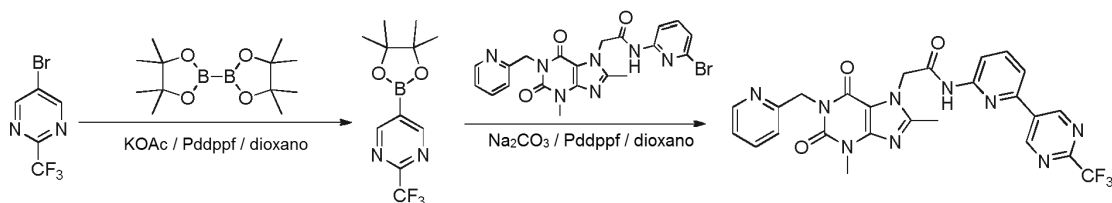
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 174 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,040 min. MH^+ 518.

Compuesto 176. (S)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



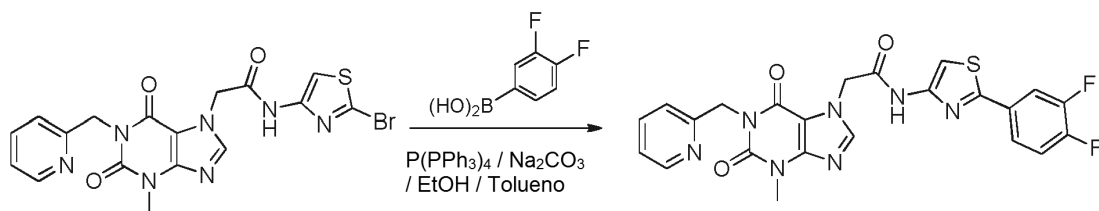
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,42 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,16 - 5,05 (m, 3H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,23 - 2,02 (m, 4H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,247 min. MH^+ 419,2.

Compuesto 177. 2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



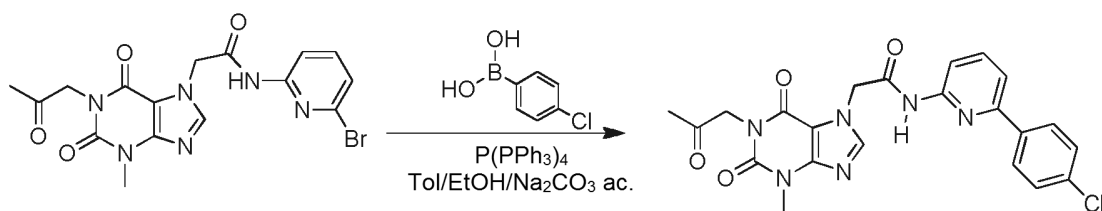
15 Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (113 mg, 0,50 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (153 mg, 0,60 mmol), acetato potásico (148 mg, 1,51 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg) en dioxano (5 ml) se desgasificó tres veces en una atmósfera de N_2 y se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a TA. Se añadieron N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (140 mg, 0,29 mmol), una solución acuosa de Na_2CO_3 (1 ml, 2 M) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg) se añadieron a la mezcla anterior en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, y el residuo se purificó HPLC prep. para dar 2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida (40 mg, rendimiento del 25,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 8,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,70 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,640 min. MH^+ 552.

30 **Compuesto 178. N-(2-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida**



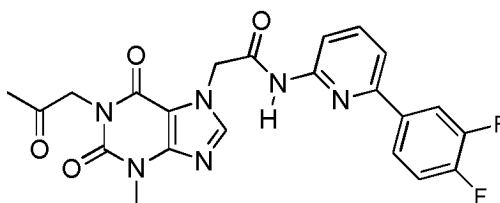
Una mezcla de N-(2-bromotiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (70 mg, 0,15 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (35 mg, 0,22 mmol) en una solución mixta (tolueno: etanol: Na₂CO₃ ac. (2 M) = 4:2:1, 7 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂, seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, y el residuo se purificó HPLC prep. para dar N-(2-(3,4-difluorofenil)thiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (20 mg, rendimiento del 27,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,160 min. MH⁺ 510.

Compuesto 181. N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida



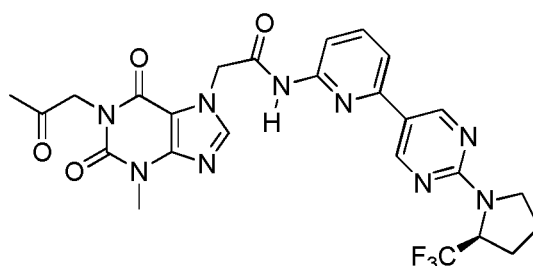
A una solución de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (150 mg, 0,34 mmol) en tolueno/etanol (4 ml/2 ml) se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ y la mezcla se desgasificó tres veces en una atmósfera de N₂. A la mezcla anterior, se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (80 mg, 0,52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (19,6 mg, 0,017 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (30 mg, rendimiento del 20,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,17 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,375 min. MH⁺ 467.

Compuesto 182. N-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida



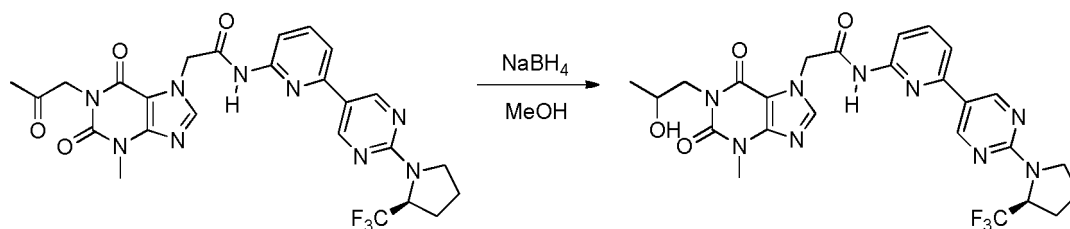
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 181 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 29,1 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,07 (s, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,141 min. MH⁺ 469.

Compuesto 183. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



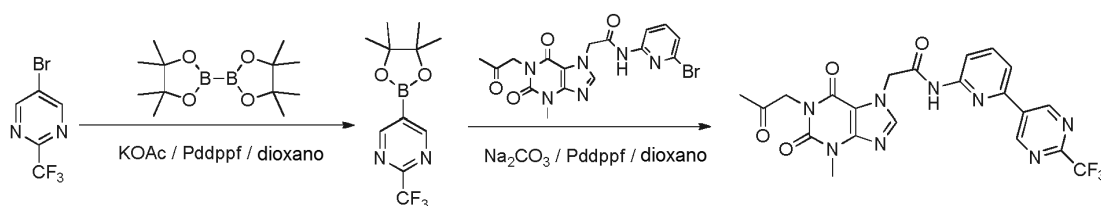
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 181 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 16,4, 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,20 - 5,01 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,405 min. MH⁺ 572.

Compuesto 184. 2-(1-(2-hidroxiopropil)-3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro purin-7-il)-N-(6-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



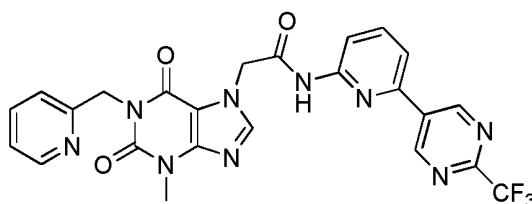
10 A una solución de (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida (25 mg, 43,90 μmol) en MeOH (2 ml) se añadió borohidruro sódico (3 mg, 65,84 μmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar 2-(1-(2-hidroxiopropil)-3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida (20 mg, rendimiento del 79,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 17,2, 9,5 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,69 (dt, *J* = 12,1, 7,4 Hz, 3H), 3,45 (s, 4H), 2,29 - 2,01 (m, 4H), 1,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,090 min. MH⁺ 574.

20 **Compuesto 185. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida**



25 Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (113 mg, 0,50 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (153 mg, 0,60 mmol), acetato potásico (148 mg, 1,51 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg) en dioxano (5 ml) se desgasificó tres veces en una atmósfera de N₂ y se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA. se añadieron N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (150 mg, 0,34 mmol), una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 ml, 2 M) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg) a la mezcla anterior en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida (10 mg, rendimiento del 10,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 4H), 9,67 (s, 9H), 8,15 (s, 5H), 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H), 8,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H), 5,33 (s, 8H), 4,70 (s, 9H), 3,47 (s, 14H), 2,17 (s, 14H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,968 min. MH⁺ 503.

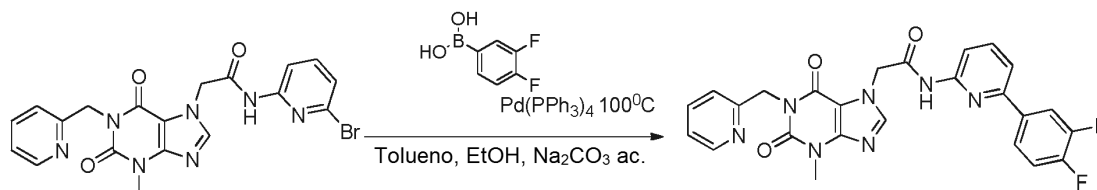
35 **Compuesto 186. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida**



5

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 185 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 8,42-8,41 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98-8,05 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,20-7,23 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,717-3,644 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,938 min. MH^+ 538.

Compuesto 187. N-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



10

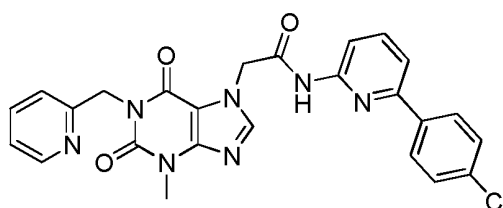
A una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (150 mg, 0,32 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió ácido 3,4-difluorofenilborónico (75,64 mg, 0,479 mmol), etanol (1 ml), carbonato sódico ac. (0,5 ml, solución 2 N) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante TLC prep. para dar N-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (26,8 mg, rendimiento del 16,65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 11,05 (s, 1H), 8,42-8,41 (d, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,379 min. MH^+ 504.

15

20

El procedimiento expuesto anteriormente se usó para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida adecuados.

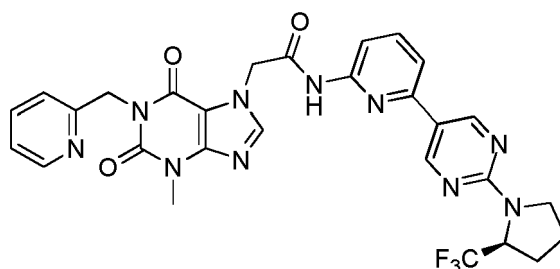
Compuesto 188. N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



25

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 187 con los materiales de partida adecuados. RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 11,060 (m, 1H), 8,426-8,415 (d, 1H), 8,142-8,098 (m, 3H), 7,947-7,866 (m, 2H), 7,628-7,683 (m, 2H), 7,583-7,561 (d, 2H), 7,236-7,204 (m, 2H), 5,317 (s, 2H), 5,134 (s, 2H), 3,476 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,490 min. MH^+ 502.

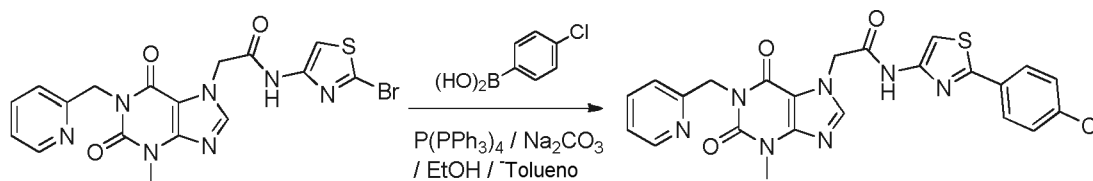
Compuesto 189. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



30

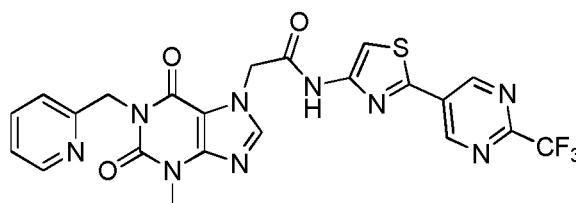
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 187 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 11,010 (s, 1H), 9,095 (s, 2H), 8,423-8,412 (d, 1H), 8,143 (s, 1H), 7,904-7,838 (m, 2H), 7,729-7,661 (m, 2H), 7,239-7,208 (m, 2H), 5,314 (s, 2H), 5,135-5,081 (m, 3H), 3,717-3,644 (m, 2H), 3,597-3,518 (m, 3H), 2,216-2,069 (m, 4H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,258 min. MH⁺ 607.

5 **Compuesto 190. (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida**



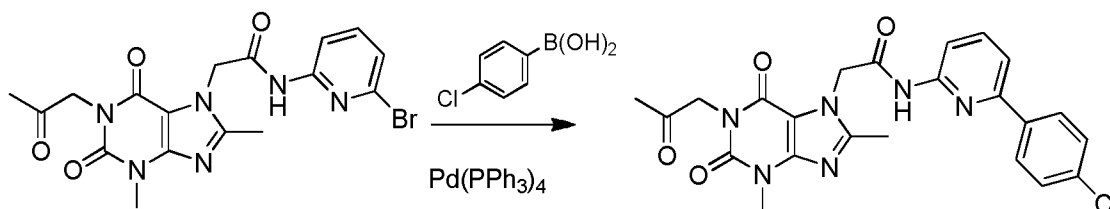
10 Una mezcla de N-(2-bromotiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (70 mg, 0,15 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (35 mg, 0,22 mmol) en una solución mixta (tolueno: etanol: Na₂CO₃ ac. (2 M) = 4:2:1, 7 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂ y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar N-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (20 mg, rendimiento del 28,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,117 min. MH⁺ 508.

15 **Compuesto 191. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida**



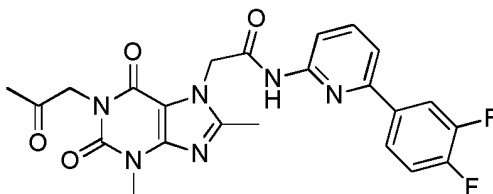
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 190 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,42 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 10,7, 4,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 6,1 Hz, 4H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,808 min. MH⁺ 544.

25 **Compuesto 192. N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida**



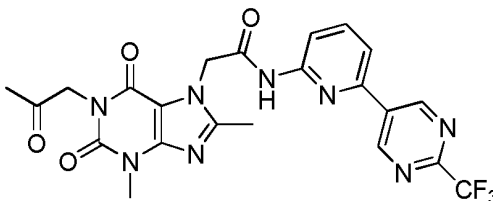
30 A una mezcla de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (7, 150 mg, 0,334 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (62 mg, 0,4 mmol) en tolueno/EtOH/Na₂CO₃ ac. 2 N (1,6 ml/0,8 ml/0,4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0,034 mmol) después de desgasificar tres veces en una atmósfera de N₂, después la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE/acetona = 3/1) para dar N-(6-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida (100 mg, rendimiento del 62,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,12-8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94-7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87-7,91 (t, J = 14,6 Hz, 1H), 7,72-7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,551 min. MH⁺ 481.

Compuesto 193. N-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)acetamida



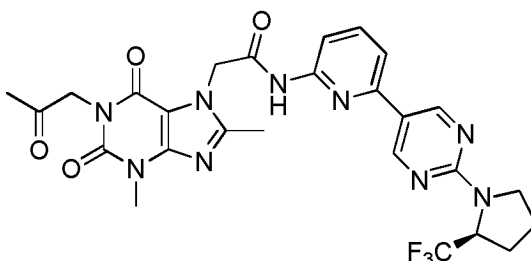
5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 192 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 1H), 7,76-7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,414 min. MH⁺ 483.

Compuesto 194. 2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



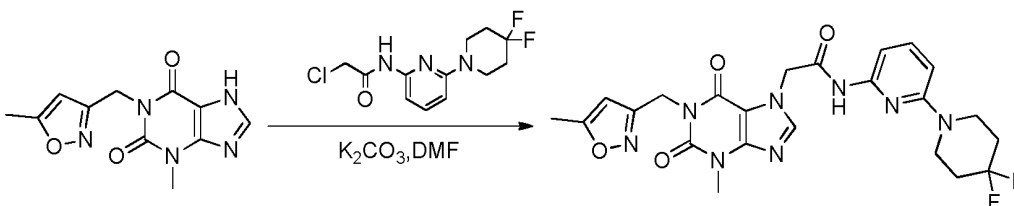
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 192 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 9,68 (s, 2H), 8,13-8,16 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,01-8,04 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,431 min. MH⁺ 517.

15 **Compuesto 195.** 2-(3,8-dimetil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il)-N-(6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida



20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 192 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,67-7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 5H), 2,02-2,08 (m, 2H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,501 min. MH⁺ 586.

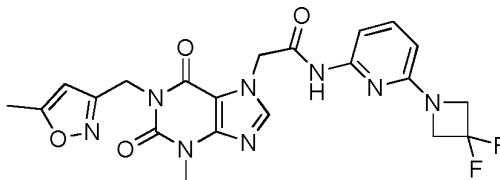
Compuesto 196. N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



25 Una mezcla de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6 (3H,7H)-diona (80 mg, 306,24 μmol), 2-cloro-N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)acetamida (133 mg, 459,35 μmol), TBAI (68 mg, 18 μmol) y carbonato potásico (106 mg, 765,59 μmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y después se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 1:1) para
30 proporcionar N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il) metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-

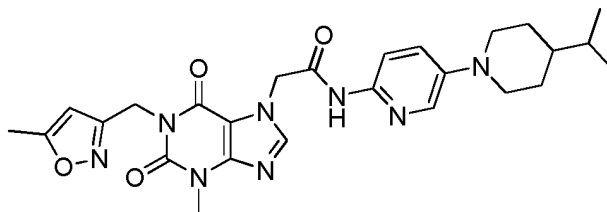
1H-purin-7(6H-il)acetamida (40 mg, rendimiento del 25,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,28 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 4H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,363 min. MH⁺ 515,2.

5 **Compuesto 197. N-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)acetamida**



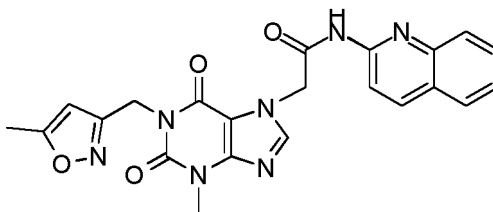
10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,19 min. MH⁺ 487.

Compuesto 198. N-(5-(4-isopropilpiperidín-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)acetamida



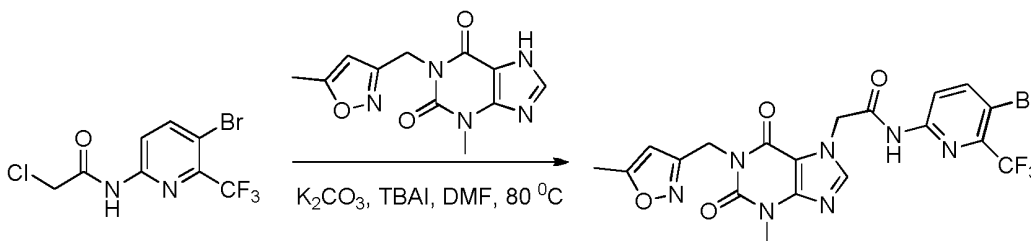
15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,56 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,14 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,506 min. MH⁺ 519,2.

20 **Compuesto 199. 2-(3-Metil-1-((5-metil-1soxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)-N-(quinolin-2-il)acetamida**



25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,992 min. MH⁺ 446.

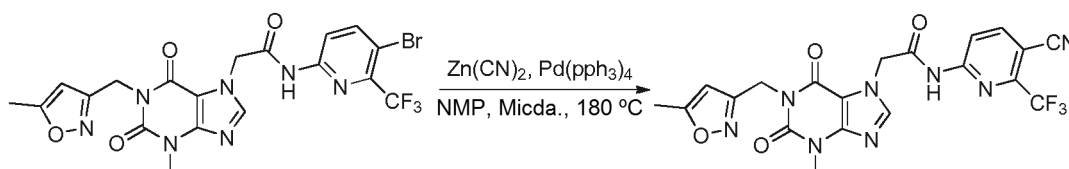
Compuesto 200. N-(5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil-isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)acetamida



30 Una mezcla de N-(5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (70,5 mg, 0,27 mmol), carbonato potásico (74,6 mg, 0,54 mmol), TBAI (10,0 mg, 0,03 mmol) y 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona

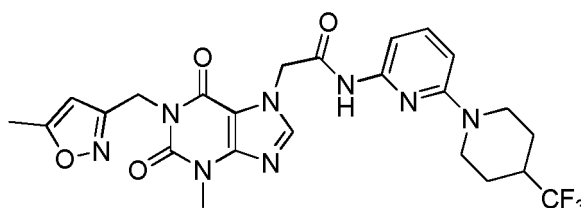
(85,0 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó en secuencia con agua, NH₄Cl ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con PE:EA = 1:1) para dar el compuesto del título (100,0 mg, rendimiento del 68,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,59 min. MH⁺ 542.

Compuesto 201. N-(5-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



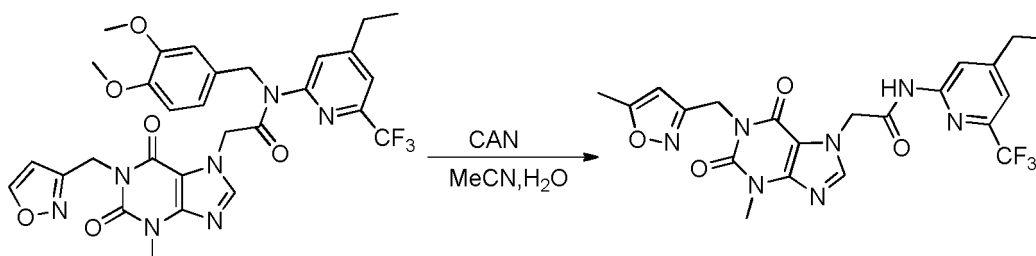
Se disolvió N-(5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (27,1 mg, 0,05 mmol) y Zn(CN)₂ (5,9 mg, 0,05 mmol) en NMP en un recipiente para horno microondas, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (5,8 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno en un dispositivo Biotage Initiator a 180 °C y alta absorbancia durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en EA. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 61,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,18 min. MH⁺ 489.

Compuesto 202. 2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)acetamida

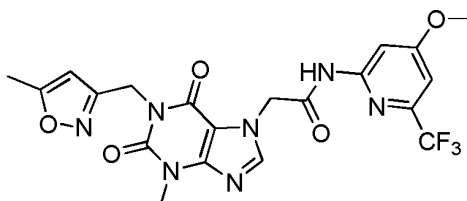


Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 12,1, 7,1 Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 2,84 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,457 min. MH⁺ 547,3.

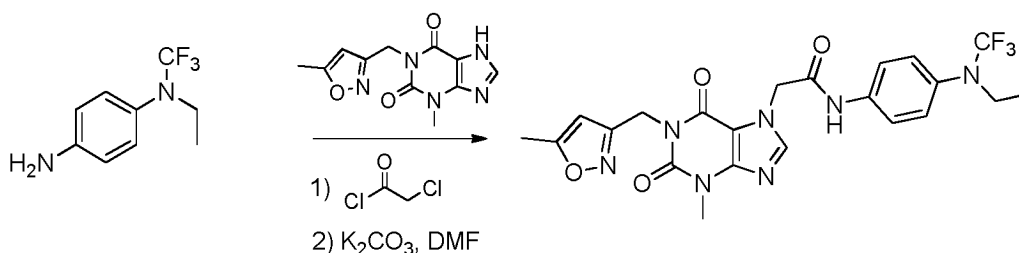
Compuesto 203. N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



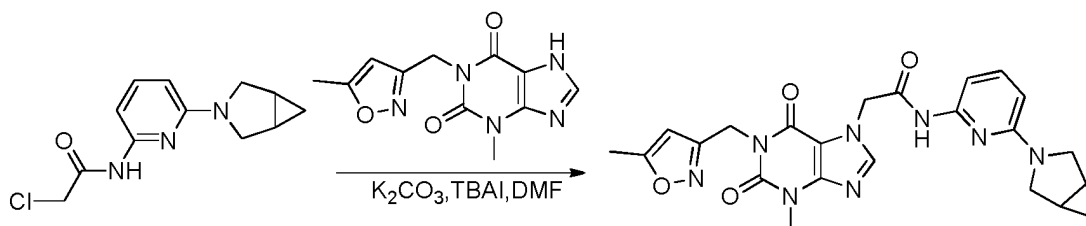
A una solución de N-(3,4-dimetoxibencil)-N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (50 mg, 0,078 mmol) en MeCN (3 ml) y H₂O (3 ml) se añadió en porciones CAN (128,29 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se purificó dos veces mediante TLC prep. (eluyendo con PE:EA = 1:2 y después DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar N-(4-etil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metil isoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (5 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MH⁺ 492.

Compuesto 204. N-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 203 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MH⁺ 494.

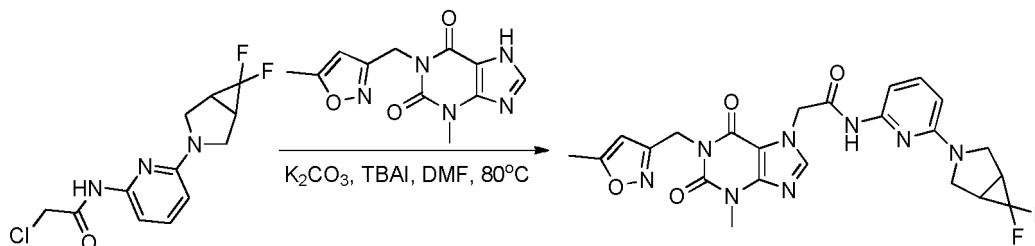
Compuesto 211. N-(4-(etil(trifluorometil)amino)fenil)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

10 A una solución de N1-etil-N1-(trifluorometil)benceno-1,4-diamina (35,2 mg, 0,156 mmol) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (35 mg, 0,31 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), seguido de la adición de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (50 mg, 0,156 mmol) y carbonato potásico (43,2 mg, 0,313 mmol). Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h y se diluyó con EA (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con NH₄Cl ac. s., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 30:1) para dar N-(4-(etil(trifluorometil)amino)fenil)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (11,2 mg, rendimiento del 14,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,06-1,09 (t, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,028 min. MH⁺ 506.

Compuesto 212. N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida

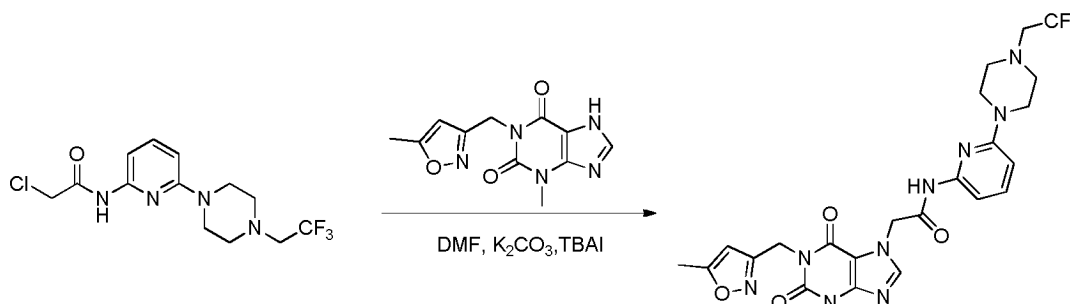
25 Una solución de N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (30 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (32,95 mg, 0,24 mmol), 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (31,14 mg, 0,12 mmol) y TBAI (4,40 mg, 0,012 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar N-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (15 mg, rendimiento del 26,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,64 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,74 - 1,55 (m, 2H), 0,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 0,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,965 min. MH⁺ 477.

Compuesto 213. N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



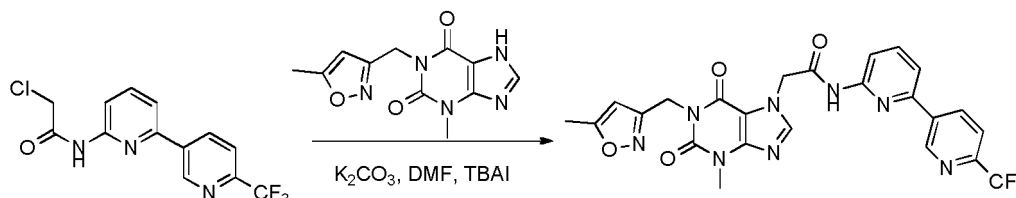
Una mezcla de 2-cloro-N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)piridin-2-il)acetamida (6, 200,0 mg, 0,7 mmol), carbonato potásico (145,1 mg, 1,1 mmol), 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (7, 182,8 mg, 0,7 mmol) y TBAI (25,9 mg, 0,07 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar N-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida (15,0 mg, rendimiento del 4,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,78 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,68 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,26 min. MH⁺ 513.

Compuesto 214. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida



Una mezcla de 2-cloro-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (15 mg, 0,045 mmol), carbonato potásico (12,30 mg, 0,089 mmol), 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (11,62 mg, 0,045 mmol) y TBAI (1,64 mg, 0,0045 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (10 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,30 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,77 (s, 4H), 2,39 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,362 min. MH⁺ 562.

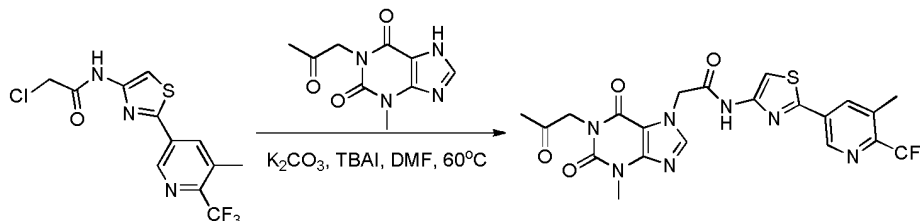
Compuesto 215. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida



Una mezcla de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (33 mg, 0,126 mmol), 2-cloro-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida (40 mg, 0,126 mmol), carbonato potásico (34 mg, 0,252 mmol) y TBAI (4,5 mg, 0,012 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EA. La mezcla de reacción se lavó en secuencia con agua, una solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida (14 mg, rendimiento del 20,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 2,347 min. MH⁺ 541. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,21 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H),

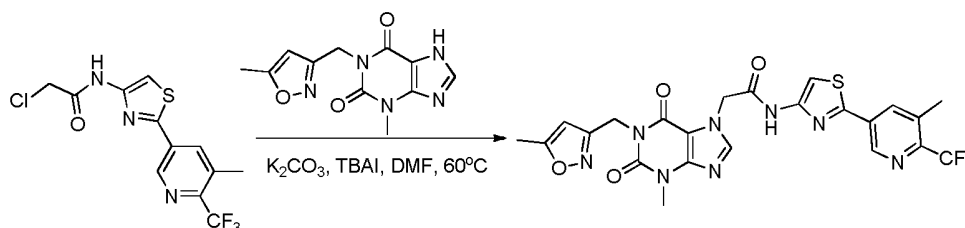
8,04 (m, 3H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Compuesto 216. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



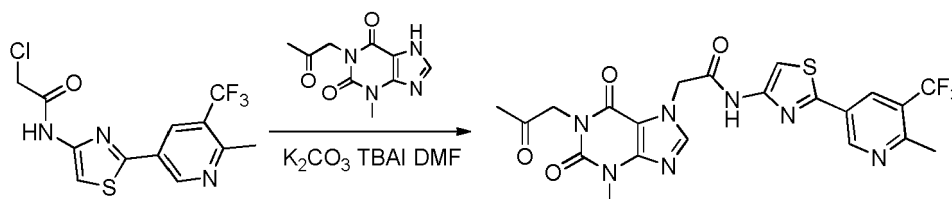
5 A una solución de 2-cloro-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (35 mg, 0,1 mmol) y 8-isopropil-1,3-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (23,2 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) se añadió TBAI (3,8 mg, 0,01 mmol) y carbonato potásico (28,9 mg, 0,2 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con LiCl ac. saturado (2 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El
10 producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (30 mg, rendimiento del 55,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,931 min. MH^+ 522. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,17 (s, 3H).

15 **Compuesto 217. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida**



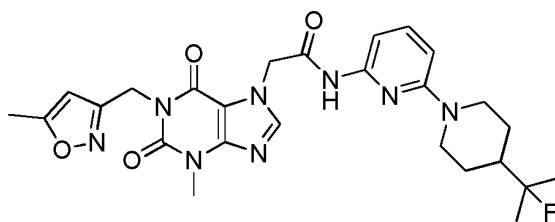
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 43 con los materiales de partida adecuados y se purificó mediante HPLC preparativa, rendimiento del 73,4 %, en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 2,202 min. MH^+ 561. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).

Compuesto 218. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



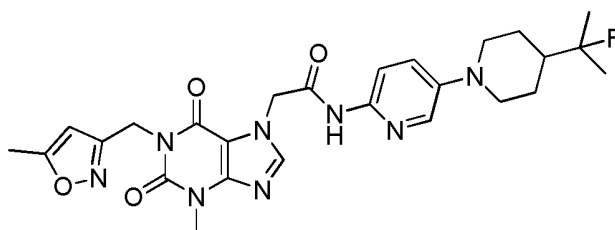
25 Una mezcla de 2-cloro-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (3, 45 mg, 0,135 mmol), 3-metil-1-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (30 mg, 0,135 mmol), carbonato potásico (18 mg, 0,135 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en DMF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante
30 HPLC preparativa para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (17,6 mg, rendimiento del 25,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,910 min. MH^+ 521. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

35 **Compuesto 219. N-(6-(4-(2-fluoropropan-2-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida**



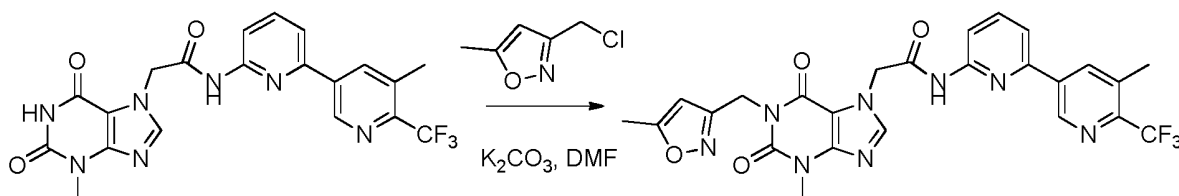
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,76 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,73 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MH⁺ 539.

Compuesto 220. N-(5-(4-(2-fluoropropan-2-yl)piperidin-1-yl)piridin-2-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida



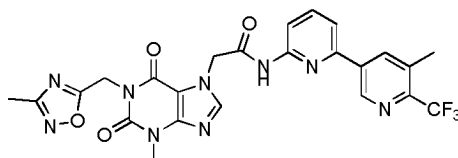
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 196 con los materiales de partida adecuados. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,60 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,26-1,43 (m, 8H). MH⁺ 539.

Compuesto 221. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



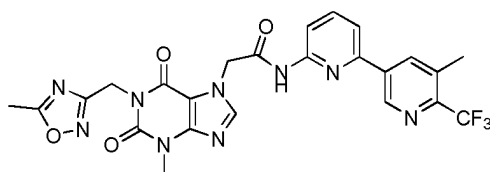
Se añadieron 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (6,5 mg, 0,05 mmol) y carbonato potásico (8,5 mg, 0,06 mmol) a 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (19 mg, 0,041 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-3 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,87-8,13 (m, 4H), 6,09 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MH⁺ 555.

Compuesto 222. 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



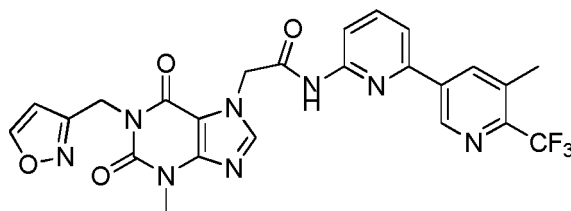
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87-8,06 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MH⁺ 556.

Compuesto 223. 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



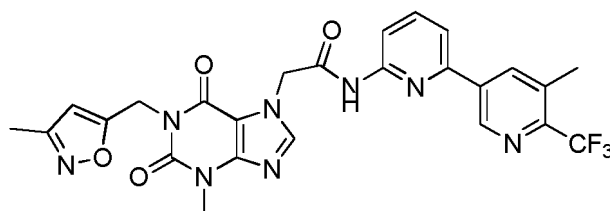
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87-8,06 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,54 (m, 6H). MH $^+$ 556.

- 5 **Compuesto 224.** 2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



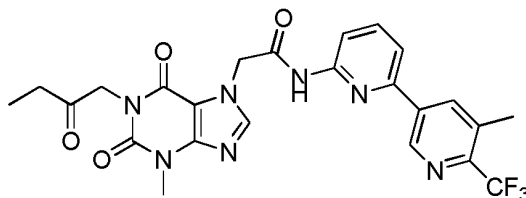
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87-8,06 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,55 (m, 6H). MH $^+$ 541.

- Compuesto 225.** 2-(3-metil-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



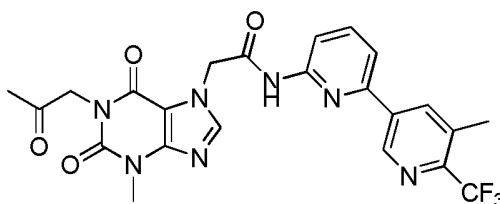
- 15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87-8,06 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MH $^+$ 555.

- 20 **Compuesto 226.** 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



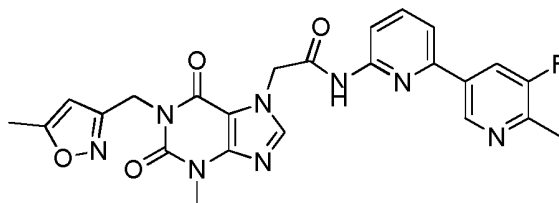
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87-8,06 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,51 (m, 5H), 0,93 (t, 3H). MH $^+$ 530.

- 25 **Compuesto 227.** 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5'-metil-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



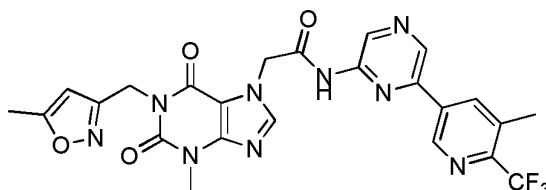
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87-8,04 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MH^+ 516.

- 5 **Compuesto 228. N-(5'-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida**



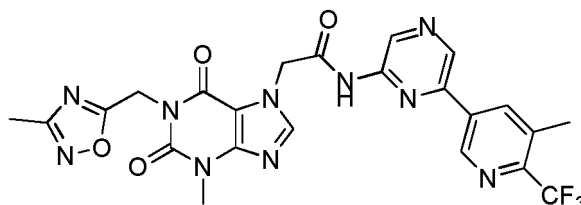
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80-8,04 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MH^+ 505.

- Compuesto 229. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida**



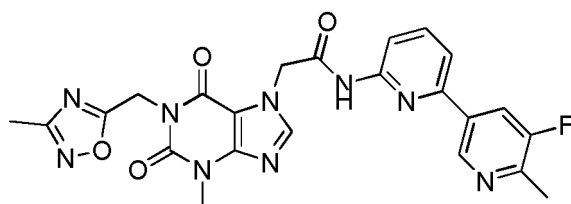
- 15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MH^+ 556.

- 20 **Compuesto 230. 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida**



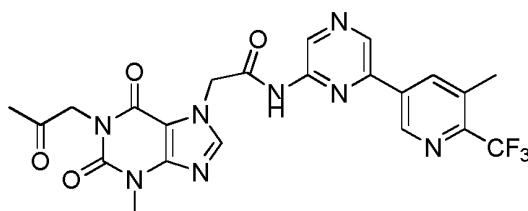
- 25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MH^+ 557.

- Compuesto 231. N-(5'-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida**



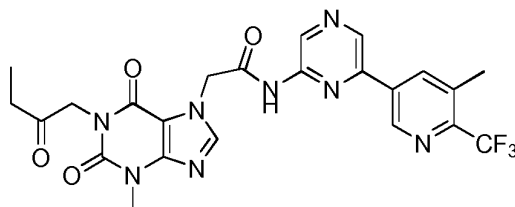
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,24 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MH⁺ 506.

Compuesto 232. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida



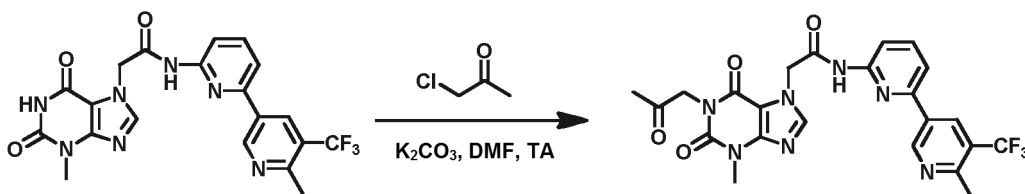
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MH⁺ 517.

Compuesto 233. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida

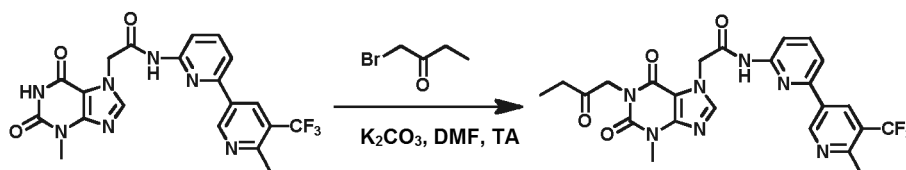


Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 221 con los materiales de partida adecuados en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,56 (m, 5H), 0,93 (t, 3H). MH⁺ 531.

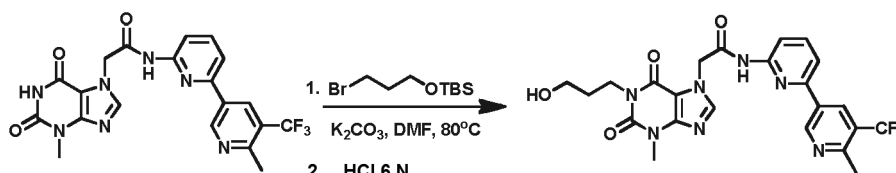
Compuesto 234. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(5-metil-6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



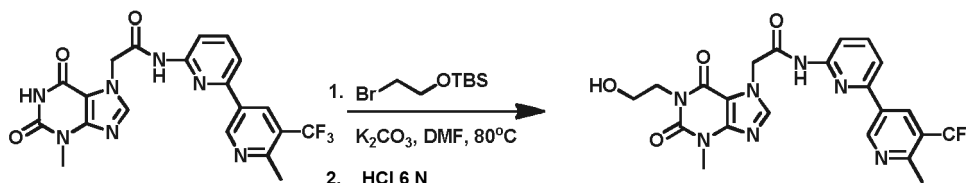
Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(5-metil-6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,164 mmol) en DMF (4 ml), después se añadió gota a gota cloroacetona (0,010 ml, 0,120 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl ac. 1 N (2 x 10 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 1:97) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-(5-metil-6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (19 mg, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,44 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 516 y T_R = 2,897 min.

Compuesto 235. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,164 mmol) en DMF (4 ml), después se añadió gota a gota 1-bromobutan-2-ona (0,012 ml, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 18 h, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 1:97) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (18 mg, rendimiento del 31,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,44 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (c, J = 8 Hz y 12 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 8 Hz, 3H). CLEM: MH⁺ 530 y T_R = 3,091 min.

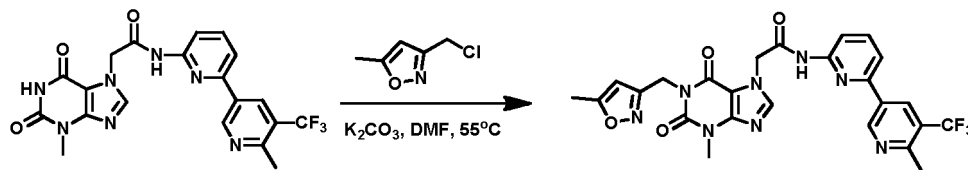
Compuesto 236. 2-(1-(3-hidroxiopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,164 mmol) en DMF (4 ml), después se añadió (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (30 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, se enfrió a TA y después se añadió HCl ac. 6 N suficiente hasta pH = 1. La reacción se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar un residuo, que se purificó TLC prep., eluyendo con MeOH/DCM (1:9) para dar 2-(1-(3-hidroxiopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (15 mg, rendimiento del 26,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,80 (s a, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,24 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H). CLEM: MH⁺ 518 y T_R = 2,682 min.

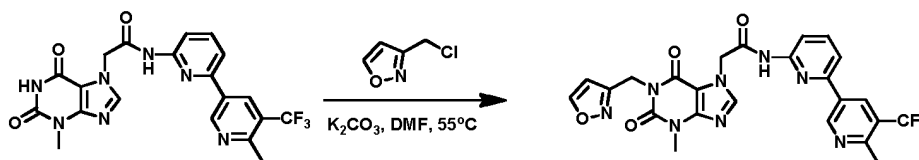
Compuesto 237. 2-(1-(3-hidroxietoxi)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (100 mg, 0,218 mmol) y carbonato potásico (45 mg, 0,327 mmol) en DMF (5 ml), después se añadió (3-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (57 mg, 0,240 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, se enfrió a TA y después se añadió HCl ac. 6 N suficiente hasta pH = 1. La reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (2:98 a 8:92) para dar 2-(1-(3-hidroxietoxi)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (28 mg, rendimiento del 25,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,66 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 504 y T_R = 2,607 min.

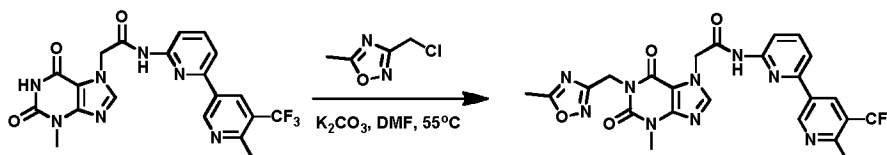
Compuesto 238. 2-(3-metil-1-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'

(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

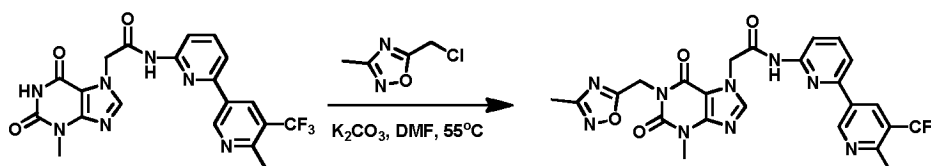
Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,327 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (16 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 18 h, se enfrió a TA, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 3:97) para dar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (19 mg, rendimiento del 31,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,53 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 555 y T_R = 3,108 min.

Compuesto 239. 2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,327 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió 3-(clorometil)isoxazol (16 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 18 h, se enfrió a TA, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 3:97) para dar 2-(1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (29 mg, rendimiento del 49,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,45 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 541 y T_R = 3,005 min.

Compuesto 240. 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

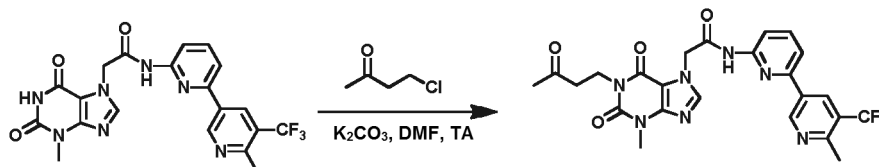
Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,327 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (16 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 18 h, se enfrió a TA, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 3:97) para dar 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (18 mg, rendimiento del 29,5 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,26 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 556 y T_R = 2,962 min.

Compuesto 241. 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,327 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió 5-

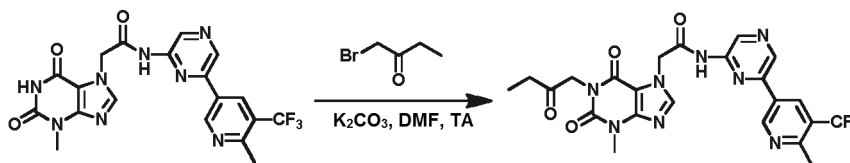
(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (16 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 18 h, se enfrió a TA, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 3:97) para dar 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (28 mg, rendimiento del 45,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,14 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 556 y T_R = 3,032 min.

Compuesto 242. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



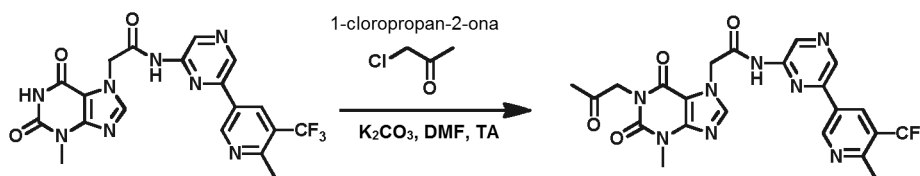
Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,164 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió 4-clorobutan-2-ona (12 mg, 0,109 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 3:97) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6'-metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (11 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,69 (s a, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,22 (s a, 2H), 4,27 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 530 y T_R = 2,906 min.

Compuesto 243. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida

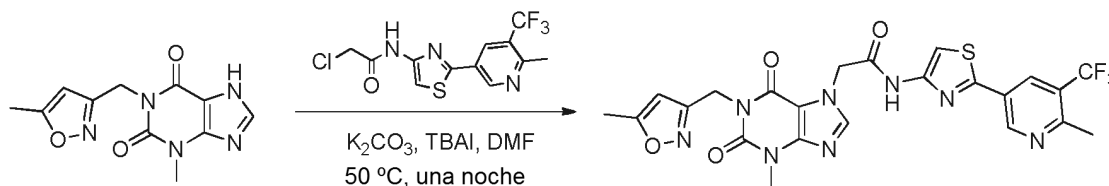


Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol) y carbonato potásico (23 mg, 0,164 mmol) en DMF (4 ml), después se añadió gota a gota 1-bromobutan-2-ona (0,012 ml, 0,120 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 1:97) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida (14 mg, rendimiento del 24,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,93 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,59 (c, J = 8 Hz y 12 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 8 Hz, 3H). CLEM: MH⁺ 531 y T_R = 2,821 min.

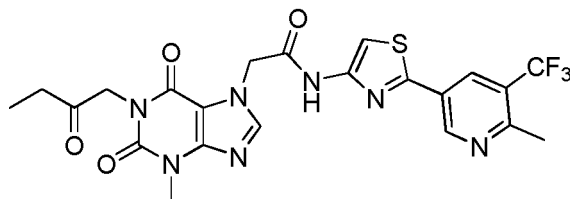
Compuesto 245. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida



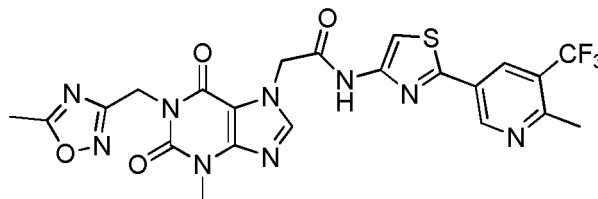
Se combinaron 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida (100 mg, 0,217 mmol) y carbonato potásico (45 mg, 0,326 mmol) en DMF (5 ml), después se añadió gota a gota 1-cloropropan-2-ona (0,017 ml, 0,217 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM (1:99 a 1:97) para dar 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida (16 mg, rendimiento del 14,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,91 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). CLEM: MH⁺ 517 y T_R = 2,635 min.

Compuesto 246. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

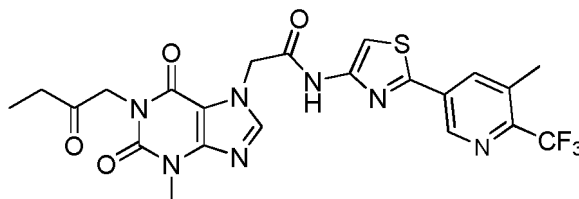
Una mezcla de 3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (31 mg, 0,12 mmol), 2-cloro-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (40 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI en N, N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (25 mg, rendimiento del 37,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,415 min. MH⁺ 561.

Compuesto 247. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 246 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 29,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 0,95 (t, J = 6 Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,069 min. MH⁺ 536.

Compuesto 248. 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

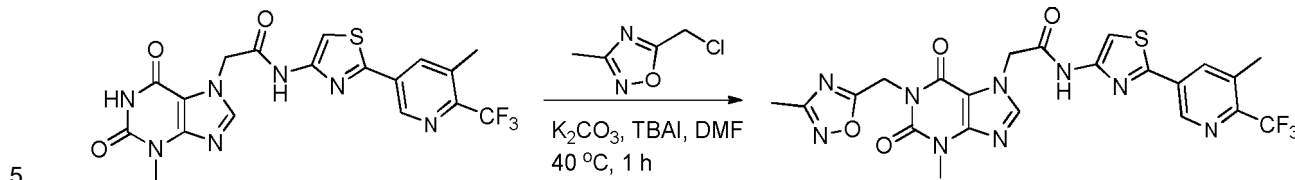
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 246 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 18,4 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,23 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,280 min. MH⁺ 562.

Compuesto 249. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida

Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 246 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 39,2 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ

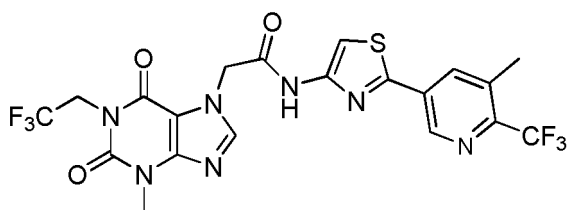
11,74 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (s, 5H), 0,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,424 min. MH^+ 536.

Compuesto 250. 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



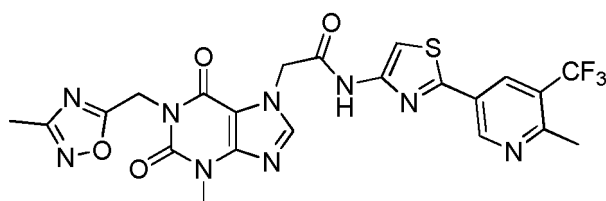
10 A una solución de 2-(3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (20 mg, 0,043 mmol) y 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (6,27 mg, 0,047 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBAI (1,59 mg, 0,0043 mmol) y carbonato potásico (11,88 mg, 0,086 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida (10 mg, rendimiento del 41,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 4H), 3,49 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,104 min. MH^+ 562.

Compuesto 251. 2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



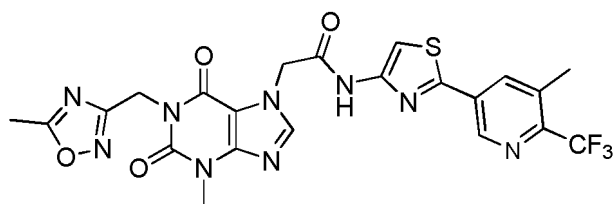
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 250 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante TLC preparativa con un rendimiento del 42,5 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,65 (c, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,355 min. MH^+ 548.

25 **Compuesto 252.** 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



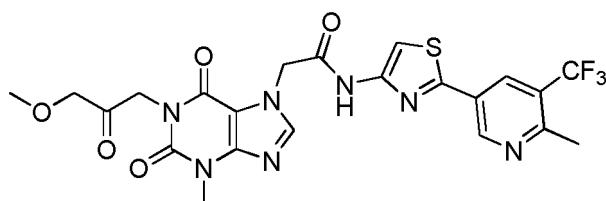
30 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 250 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 16,3 % en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,27 (s, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,252 min. MH^+ 562.

Compuesto 253. 2-(3-metil-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



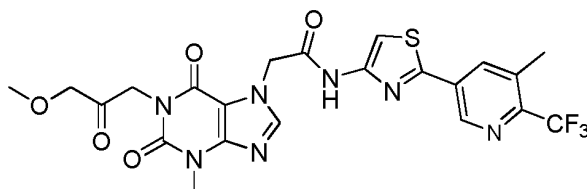
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 250 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante TLC preparativa con un rendimiento del 49,7 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,286 min. MH⁺ 562.

Compuesto 254. 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida



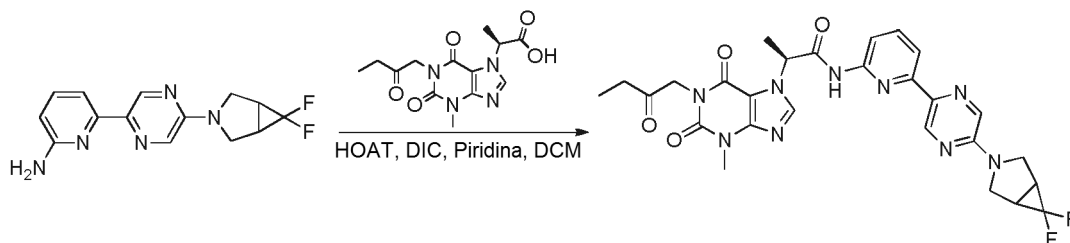
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 246 con los materiales de partida adecuados y se separó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 8,9 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 1,990 min. MH⁺ 552.

15 **Compuesto 255. 2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-4-il)acetamida**



- 20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto 246 con los materiales de partida adecuados con un rendimiento del 30,4 %. Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Tiempo de retención (CL-EM): 2,065 min. MH⁺ 552.

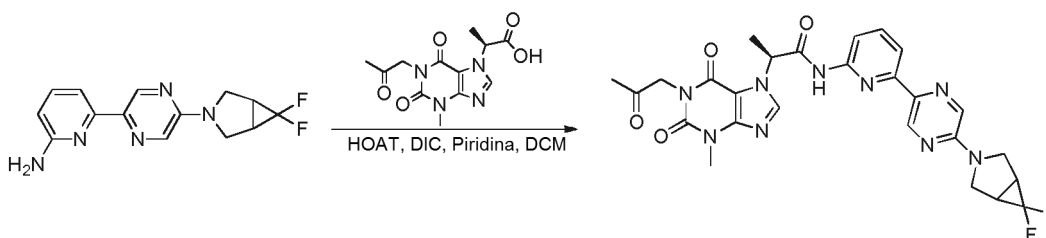
Compuesto 256. (2S)-N-(6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



- 25 A una solución de 6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,138 mmol) y ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (47 mg, 0,151 mmol) en DCM (4 ml) se añadió HOAt (19 mg, 0,138 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de piridina (0,02 ml, 0,27 mmol) y DIC (0,03 ml, 0,21 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a TA durante una noche.
- 30 La mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El

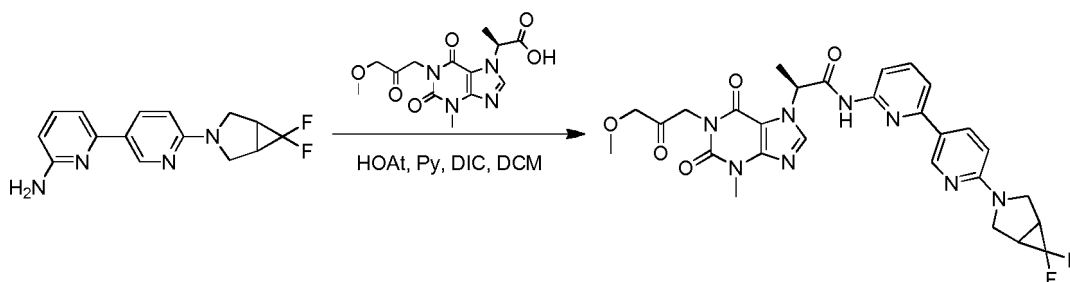
filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2S)-N-(6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (16 mg, rendimiento del 20,1 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,842 min. MH^+ 580. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 5,79-5,81 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Compuesto 257. (2S)-N-(6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



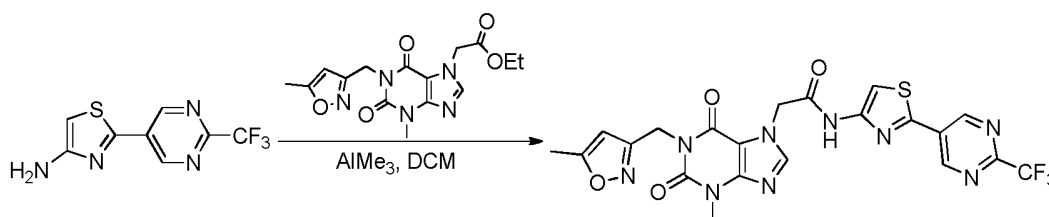
10 El compuesto del título se preparó como se describe para el Compuesto 256 con un rendimiento del 15,3 % en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,844 min. MH^+ 566. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 5,79-5,81 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15 **Compuesto 258. (2S)-N-(6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida**



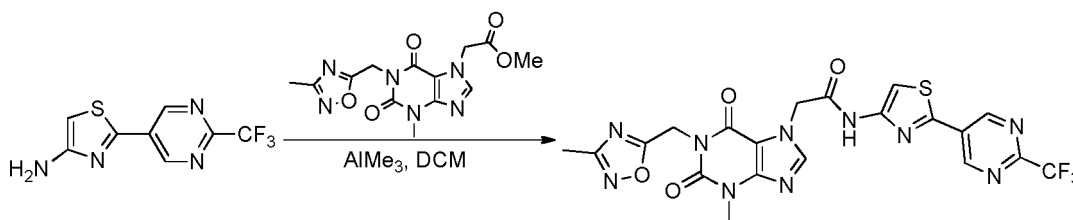
A una mezcla de 6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-amina (45 mg, 0,156 mmol) y ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (55,7 mg, 0,172 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió HOAt (21,2 mg, 0,156 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,025 ml, 0,312 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,036 ml, 0,234 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . Después, el baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(6'-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (27,9 mg, rendimiento del 30,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 0,994 min. MH^+ 595. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,79-5,78 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,46-3,44 (m, 3H), 3,29 (d, $J = 14,8$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Compuesto 259. 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida



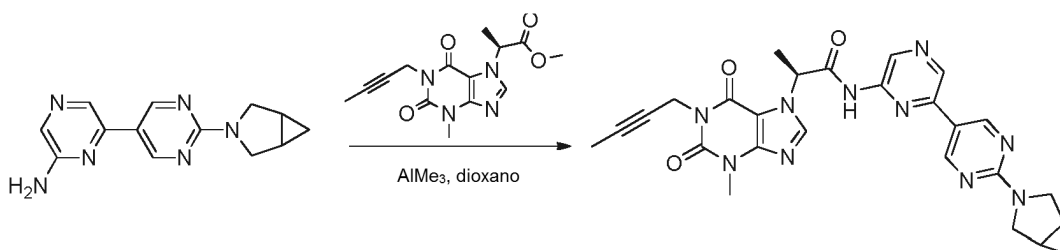
5 A una solución de 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (40 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,48 ml, 0,48 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)acetato de (S)-metiletilo (56 mg, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 100:1 a 40:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(3-metil-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida (25 mg, rendimiento del 28,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,679 min. MH⁺ 548. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Compuesto 260. 2-(3-metil-1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)-N-(2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)acetamida



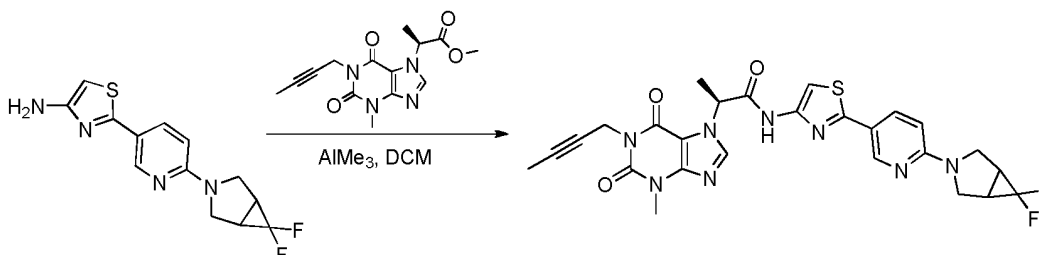
15 El compuesto del título se preparó como se describe para el Compuesto 259 con un rendimiento del 20,2 % en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,528 min. MH⁺ +549. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,28 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Compuesto 261. ((2S)-N-(2'-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5'-bipirimidin-4-il)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)propanamida



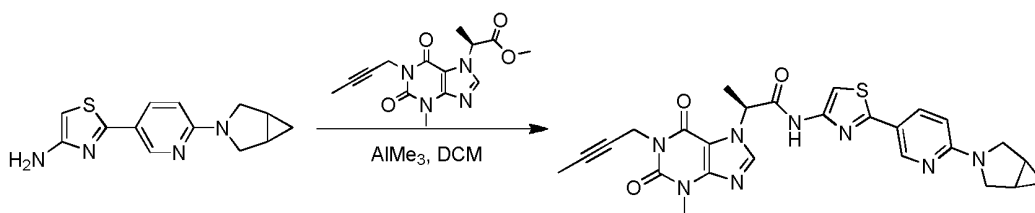
20 A una solución de 6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-amina (42,0 mg, 0,164 mmol) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,66 ml, 0,657 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)propanoato de (S)-metilo (50 mg, 0,164 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 100:1 a 40:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar ((2S)-N-(6-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)propanamida (30 mg, rendimiento del 34,67 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,534 min. MH⁺ 527. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 2H), 3,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,71-1,69 (m, 5H), 0,78 - 0,77 (m, 1H), 0,18 - 0,17 (m, 1H).

Compuesto 262. (2S)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H-il)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida



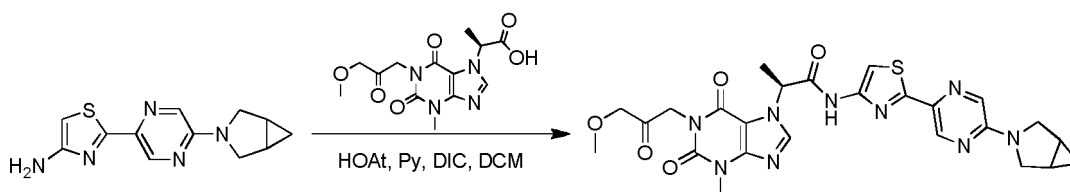
A una solución de 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina (70 mg, 0,238 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,95 ml, 0,952 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (**5**, 72 mg, 0,238 mmol) en DCM seco (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 80:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)propanamida (5,6 mg, rendimiento del 3,73 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,333 min. MH⁺ +567. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 4,52 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,73 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,70 (s, 3H).

Compuesto 263. (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



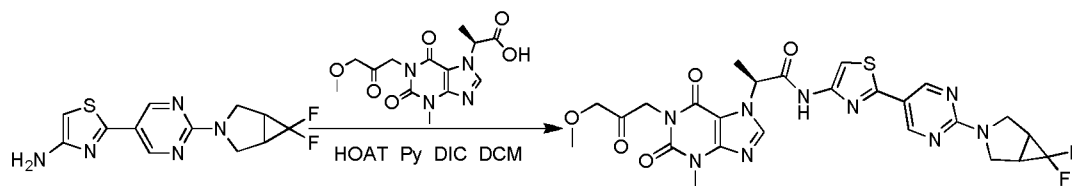
A una solución de 2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina (70 mg, 0,238 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,1 ml, 1,084 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (82 mg, 0,271 mmol) en DCM seco (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 80:1) para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(2-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(but-2-in-1-il)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (3,3 mg, rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de retención (CL-EM): 1,273 min. MH⁺ +531. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 2H), 3,70 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 10,0 Hz, 5H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,72-1,70 (m, 5H), 0,78-0,76 (m, 1H), 0,20-0,17 (m, 1H).

Compuesto 264. (2S)-N-(2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



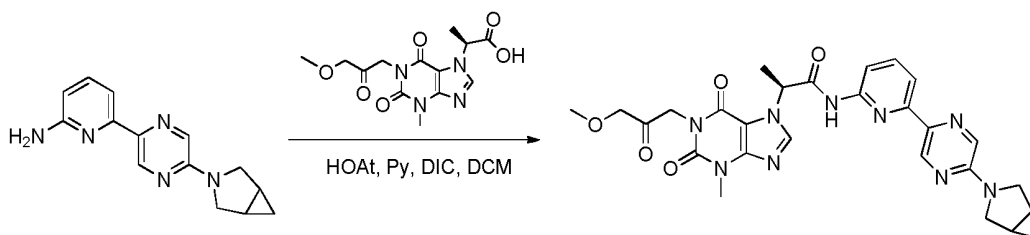
A una mezcla de 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-amina (40 mg, 0,155 mmol) y ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (2,56 mg, 0,171 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HOAt (21 mg, 0,155 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,025 ml, 0,310 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,036 ml, 0,233 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (6,5 mg, rendimiento del 7,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,485 min. MH⁺ 566. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,77 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,50-3,48 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 0,85-0,78 (m, 1H), 0,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Compuesto 265. (2S)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



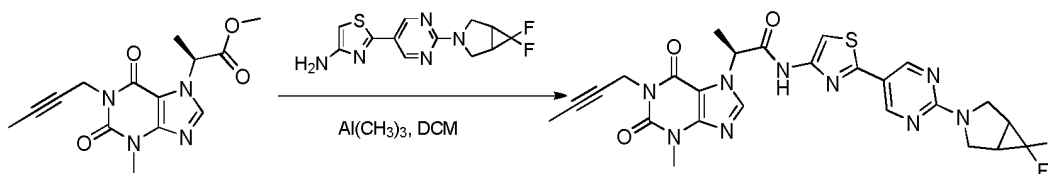
A una mezcla de 2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (50 mg, 0,169 mmol) y ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (**2**, 60,3 mg, 0,186 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HOAt (23 mg, 0,169 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,027 ml, 0,338 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,039 ml, 0,254 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (28,7 mg, rendimiento del 28,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,979 min. MH⁺ 602. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,71-5,69 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,33 (d, J = 13,2, 3H), 2,71 (d, J = 10,8, 2H), 1,84 (d, J = 7,2, 3H).

Compuesto 266. (2S)-N-(6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



A una solución de ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (61 mg, 0,2 mmol) y 6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirazin-2-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,20 mmol) en DCM (4 ml) se añadió HOAt (30 mg, 0,22 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (0,03 ml, 0,40 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIC (0,04 ml, 0,30 mmol) en una atmósfera de protección de N₂. El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml) y NH₄Cl ac. saturado (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(6-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (18,3 mg, rendimiento del 15,2 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): Retención 1,539 min. MH⁺ 560. RMN ¹H δ 10,99 (s, 1H), 8,93 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 5,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,75 (s, J = 3,2 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,78 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,74 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 0,77 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

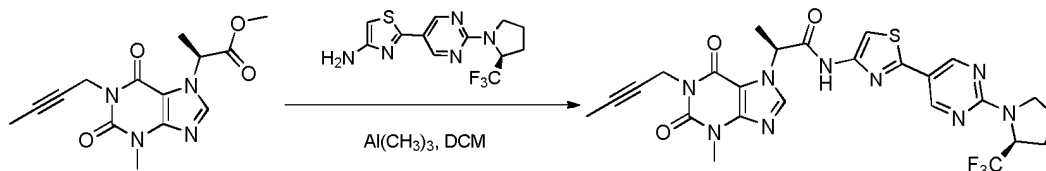
Compuesto 267. (2S)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



A una solución de 2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (50 mg, 0,17 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,68 ml, 0,68 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (51,52 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar (2S)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida (5 mg, rendimiento del 5,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 2,285 min. MH⁺ 568. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (s, 1H),

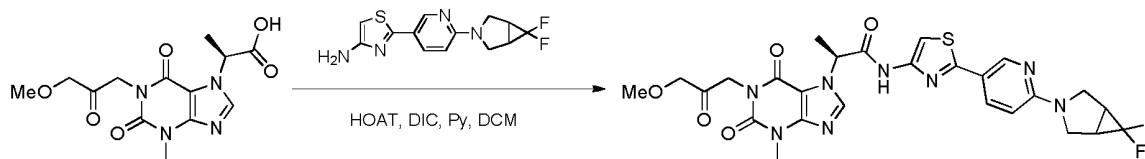
5,74 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,53 - 4,52 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,87-3,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,73-2,71 (m, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,85-1,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,71 (s, 3H).

Compuesto 268. (S)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida



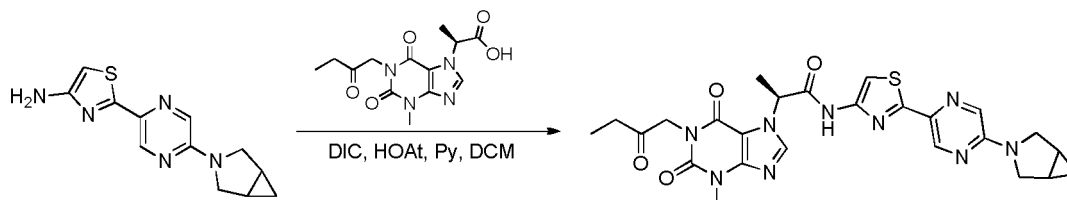
5 A una solución de (S)-2-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-amina (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,63 ml, 0,63 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de (S)-metilo (48,25 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar (S)-2-(1-(but-2-inil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-(2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)propanamida (10 mg, rendimiento del 10,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 2,034 min. $MH^+ + 588$. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,25-2,04 (m, 4H), 1,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,71 (s, 3H).

Compuesto 269. (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



20 A una solución de 2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-amina (25 mg, 0,085 mmol) y ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (30,31 mg, 0,094 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOAT (13,89 mg, 0,10 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C, seguido de adición lenta, gota a gota, de piridina (0,01 ml, 0,17 mmol) y DIC (0,02 ml, 0,13 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a TA. durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) y HCl ac. (10 ml, 0,5 M). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar (2S)-N-(2-(6-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)tiazol-4-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (20 mg, rendimiento del 39,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 2,050 min. $MH^+ + 601$. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

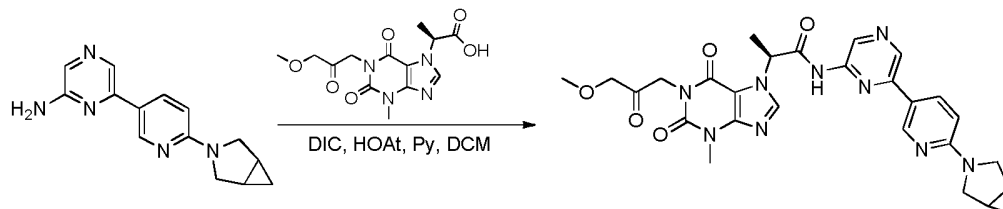
Compuesto 270. (2S)-N-(2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



35 A una solución de 2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-amina (40 mg, 0,15 mmol) y ácido (S)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (47,5 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió HOAt (20,9 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (24,3 mg, 0,32 mmol), seguido de la adición lenta de DIC (29,0 mg, 0,23 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla resultante se lavó con agua (3 ml) y NH_4Cl ac. saturado (3 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(2-(5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida.

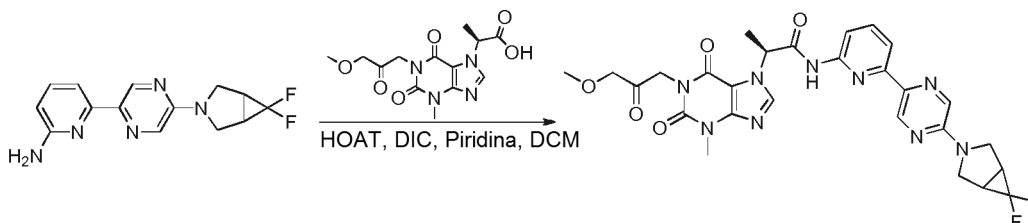
2-il)tiazol-4-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (25,1 mg, rendimiento del 29,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención (CL-EM): 1,637 min. MH^+ +550. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,69-5,71 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,71-1,76 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,77-0,80 (m, 1H), 0,18-0,21 (m, 1H).

Compuesto 271. (2S)-N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida



A una solución de 6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-amina (50 mg, 0,197 mmol) y ácido (S)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico (64 mg, 0,197 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió HOAt (26,8 mg, 0,197 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C y se añadió gota a gota piridina (31 mg, 0,394 mmol), seguido de la adición lenta de DIC (37 mg, 0,296 mmol) en una atmósfera de protección de N_2 . El baño de hielo-agua se retiró después de la adición y la mezcla se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla resultante se lavó con agua (3 ml) y NH_4Cl ac. saturado (3 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S)-N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(1-(3-metoxi-2-oxopropil)-3-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida (27,8 mg, rendimiento del 25,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención (CL-EM): 0,735 min. MH^+ 560. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84-8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17-8,20 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,59-6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,78-5,80 (m, 1H), 4,73-4,74 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,71-3,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,44-3,46 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,87-1,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,70-1,72 (m, 2H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,17-0,20 (m, 1H).

Compuesto 272. (2S)-N-(6-(5-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2,6-dioxo-1-(2-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida

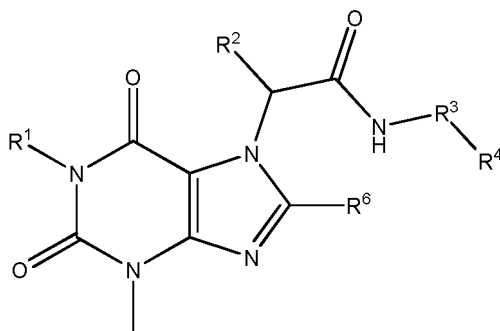


El compuesto del título se preparó como el Compuesto 256, rendimiento del 30,4 %, en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención (CL-EM): 1,555 min. MH^+ 596. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 5,79-5,81 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30

REIVINDICACIONES

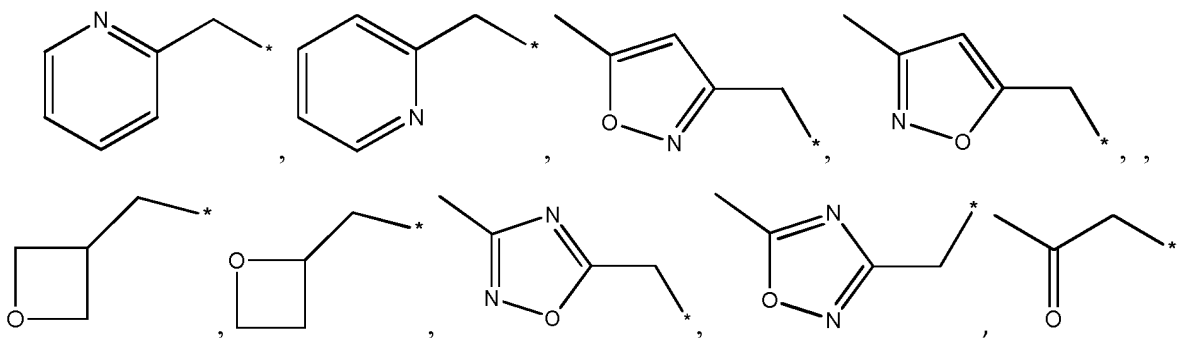
1. Un compuesto de Fórmula (I):

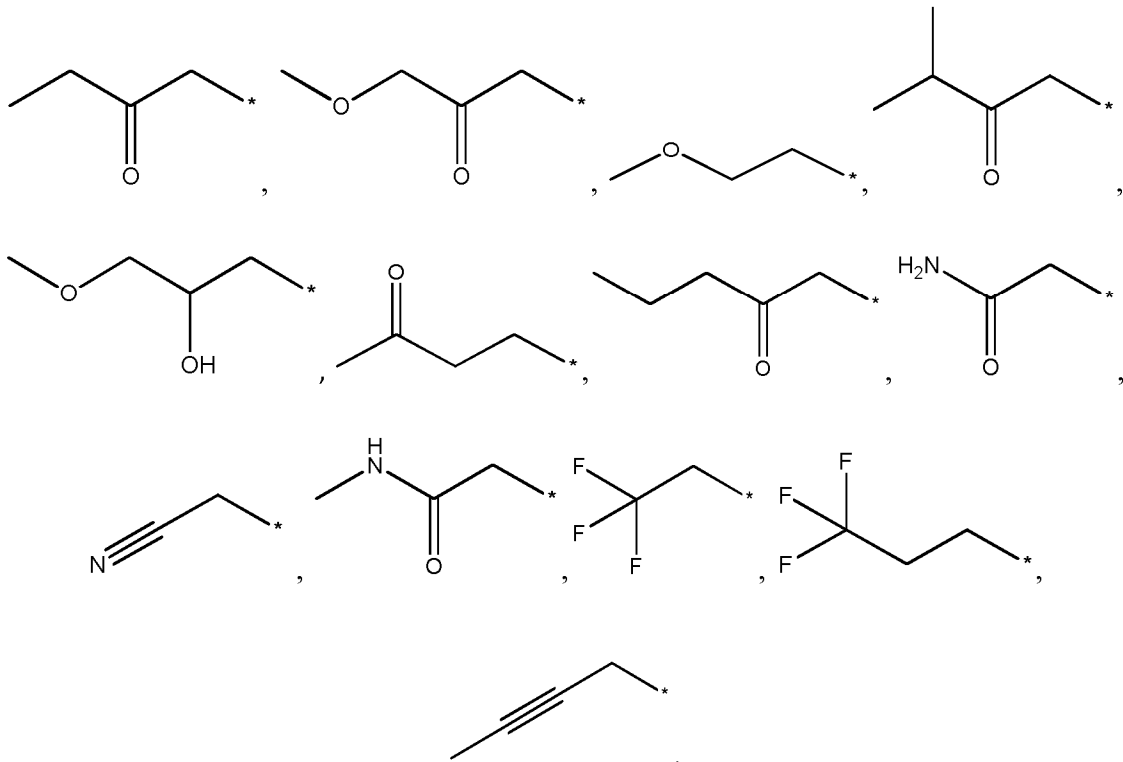


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R^1 es hidroxipropilo, hidroxietilo, cetopentilo, hidroximetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, metilisoaxazolilmetilo, oxetanilmetilo, oxadiazolilmetilo, metiloxadiazolilmetilo, metoxietilo, hidroximetoxipropilo, metoxicetopropilo, cetometilbutilo, cetopropilo, cetobutilo, acetamido, cianometilo, metilacetamido, trifluoroetilo, trifluoropropilo o butinilo;
- R^2 es H o alquilo C₁-C₆;
- 10 R^3 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con (R⁴)₁₋₂;
- R^4 es independientemente H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -N(R⁸)₂, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano o halo, o dos R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con (R⁵)₁₋₃;
- 15 R^5 es independientemente H, heterociclilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -alquil C₁-C₆-O-alquilo C₀-C₆, -alquil C₀-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₃)₂, haloalquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-N(R⁸)₂, heterociclilalquilo, halo, ciano o ceto, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con (R⁷)₁₋₃;
- R^6 es H o alquilo C₁-C₆;
- 20 R^7 es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterarilalquilo, haloalquilo, ceto, ciano o halo, o dos R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y
- R^8 es H, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

2. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es



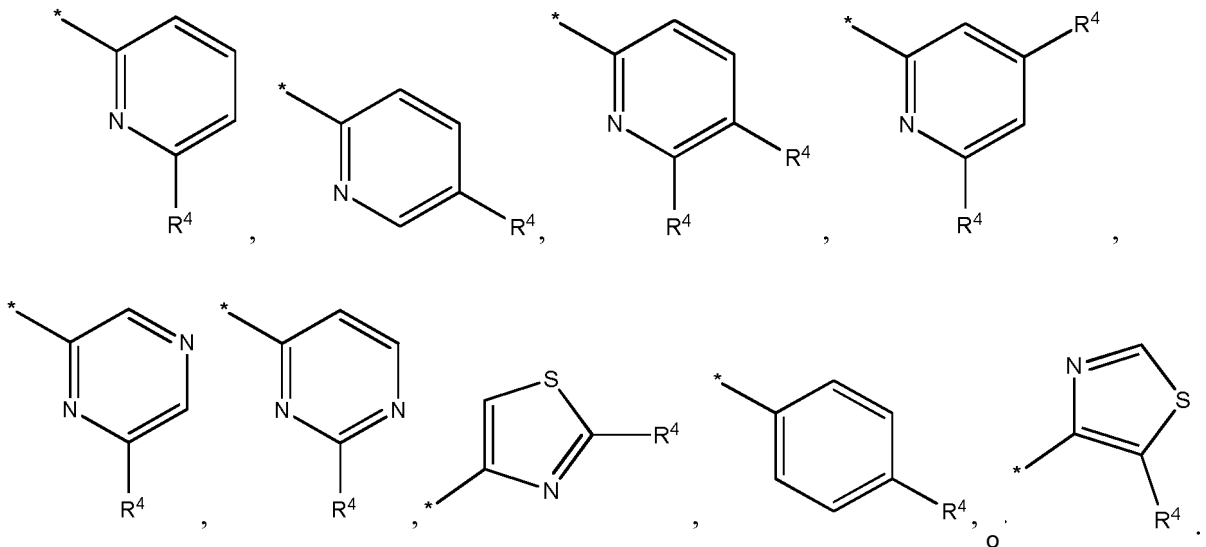


o

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

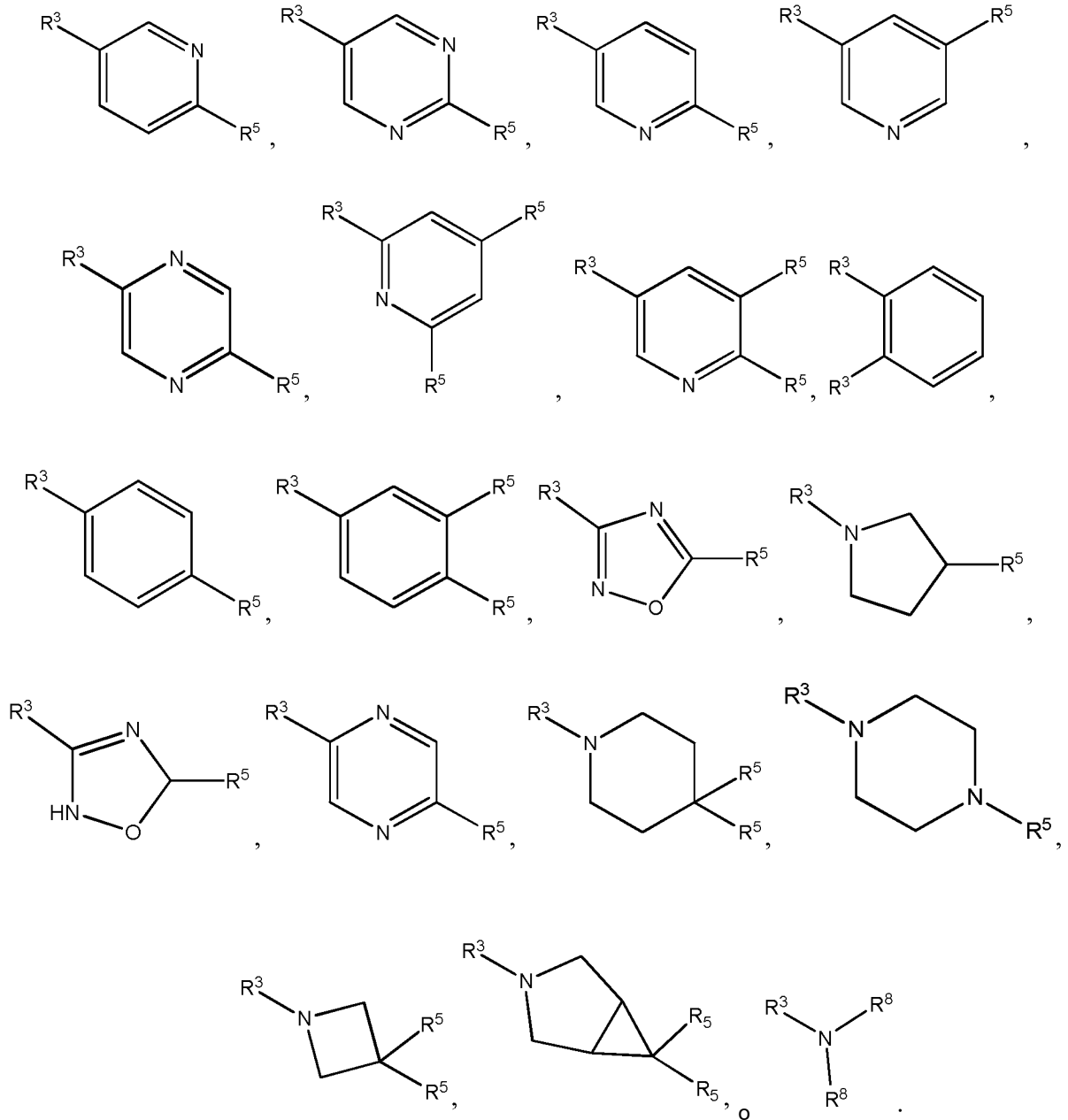
- 5 a) R^2 es metilo; o
b) R^2 es H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es



- 10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, $-N(R^8)_2$, fenilo, halo, ciano, haloalquilo, metoxi, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, azetidino, pirazinilo, azabiciclohexilo, piperazinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^5)_{1-2}$.

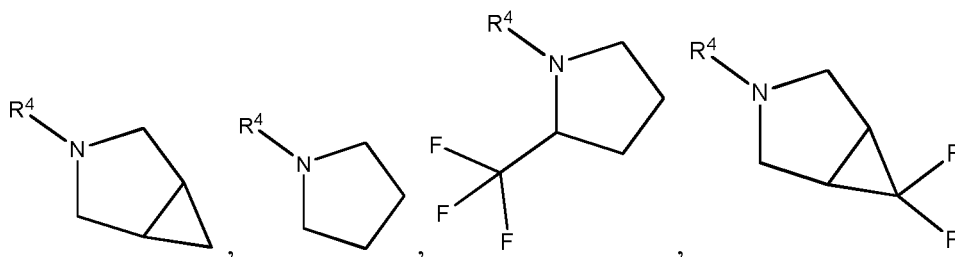
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, $-CF_3$, $-CF_2$,

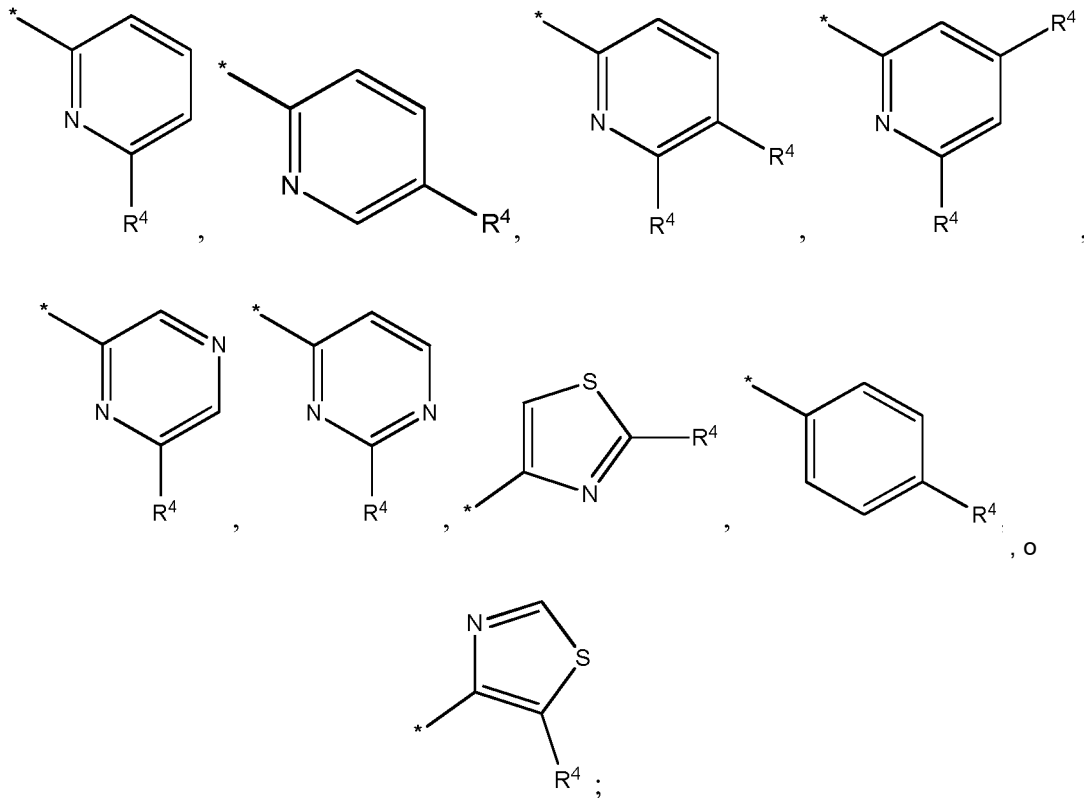


5

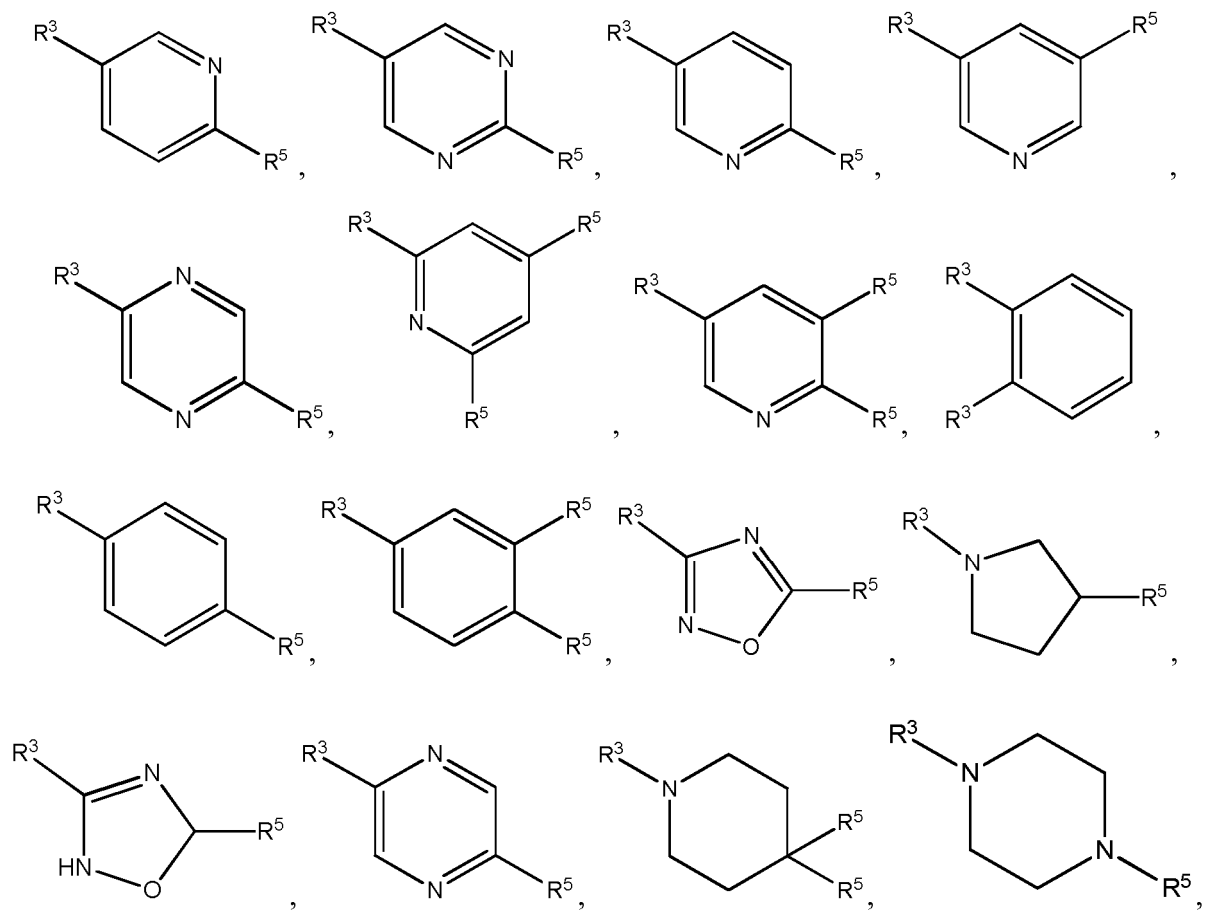
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es independientemente H, pirrolidinilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, halo, metilo, isopropilo, ciano, propilo, etilo, azabicyclohexilo, difluoroazabicyclohexilo, ceto, metoxi, metoxietilo, dialquilamino o etoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con (R⁶)₁₋₃; opcionalmente en el que R⁵ es independientemente H, -CF₃, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,

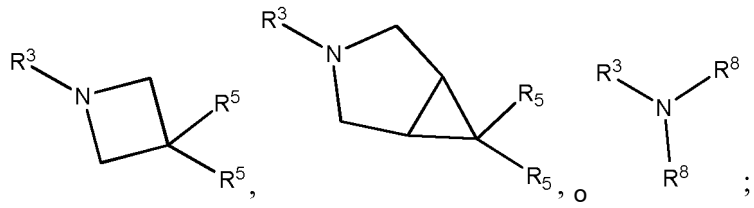
10



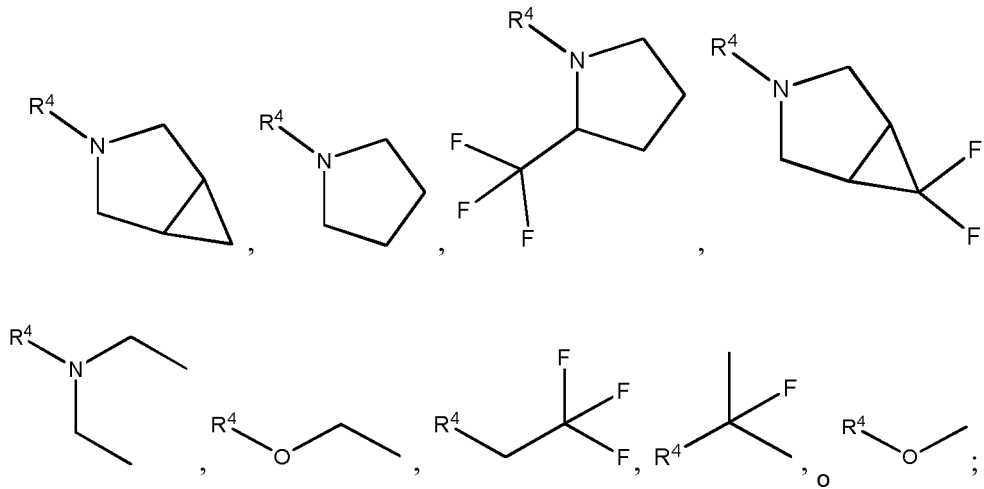


R⁴ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, bromo, -CF₃, -CF₂,



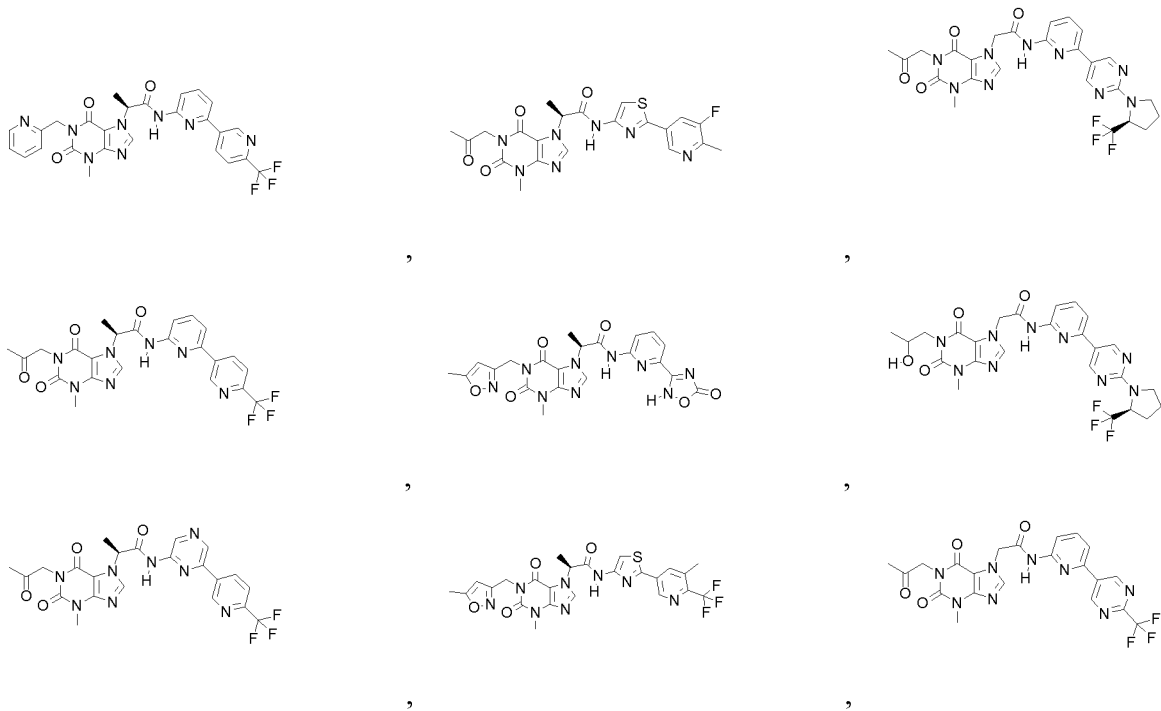


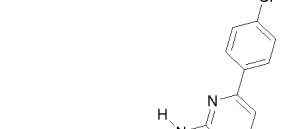
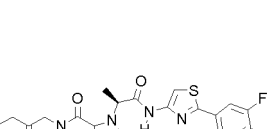
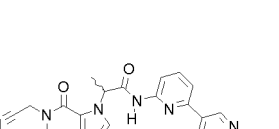
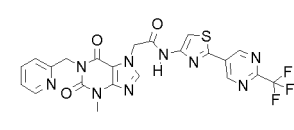
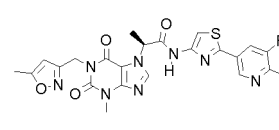
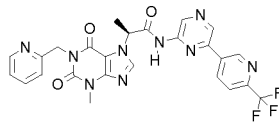
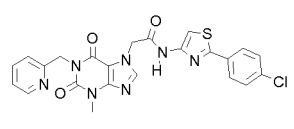
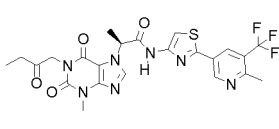
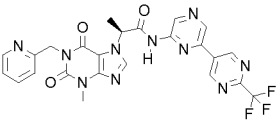
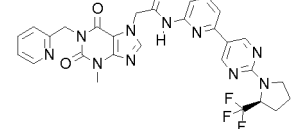
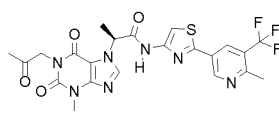
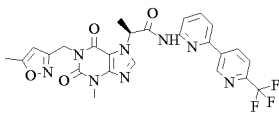
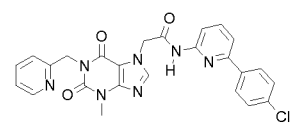
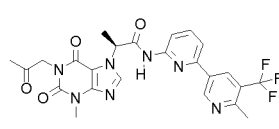
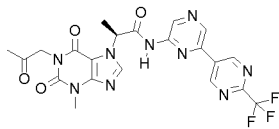
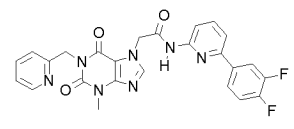
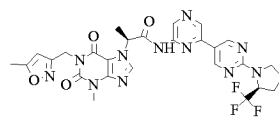
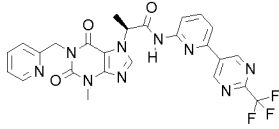
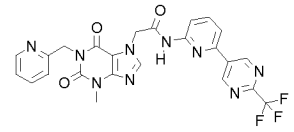
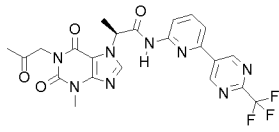
R⁵ es independientemente H, -CF₃, cianometilo, bromo, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ceto,

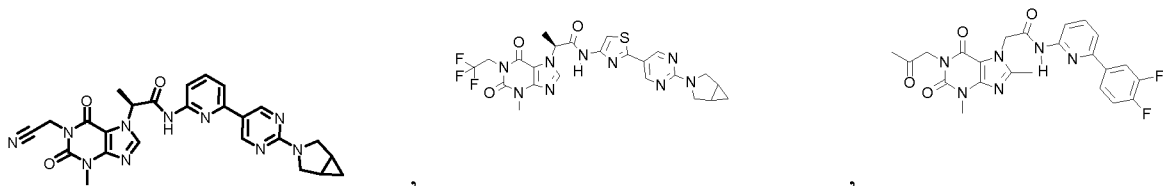


5 R⁶ es H o metilo; y
R⁸ es H, metilo, etilo o CF₃.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

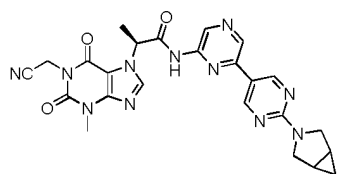




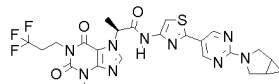


,

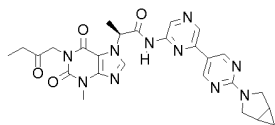
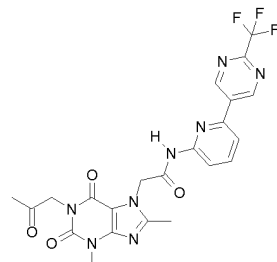
,



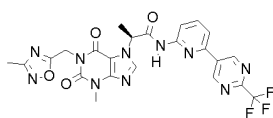
,



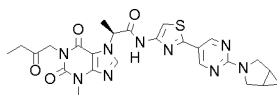
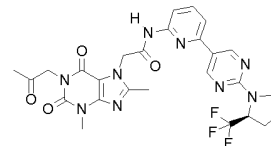
,



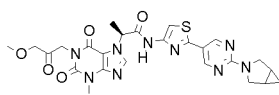
,



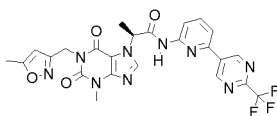
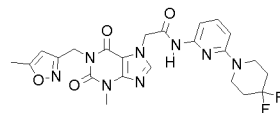
,



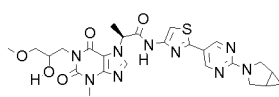
,



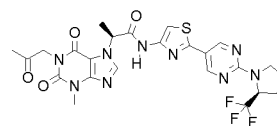
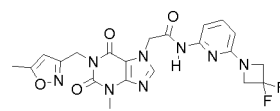
,



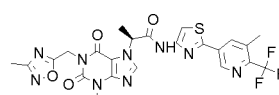
,



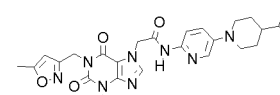
,

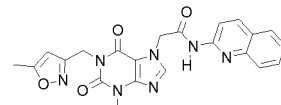
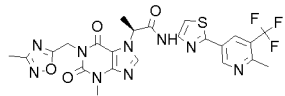
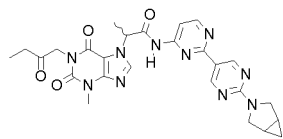


,



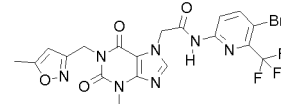
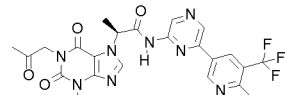
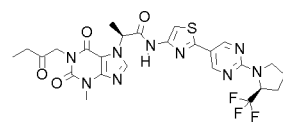
,





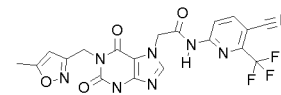
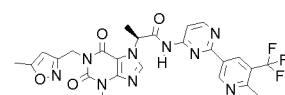
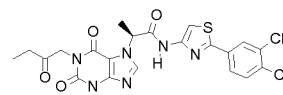
,

,



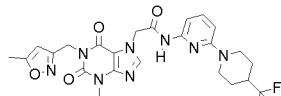
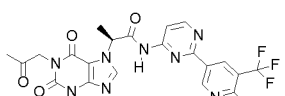
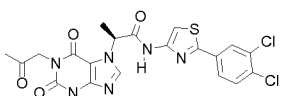
,

,



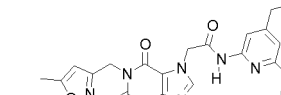
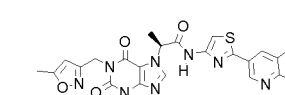
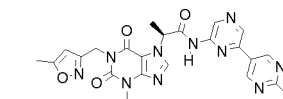
,

,



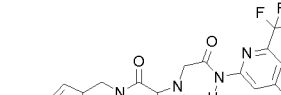
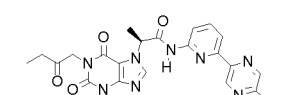
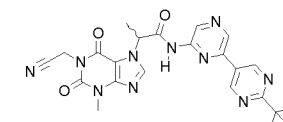
,

,



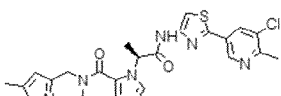
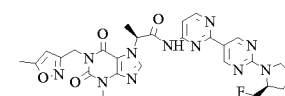
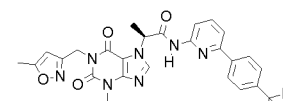
,

,



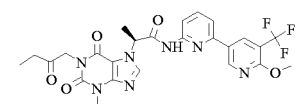
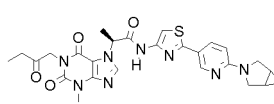
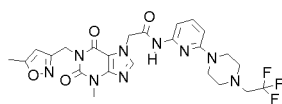
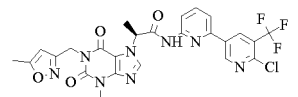
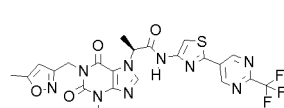
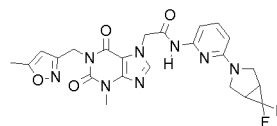
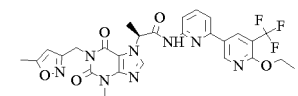
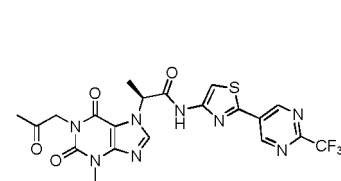
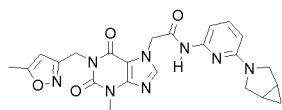
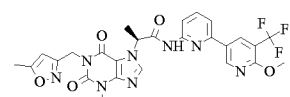
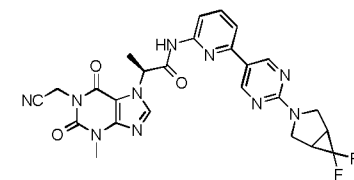
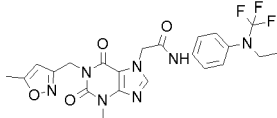
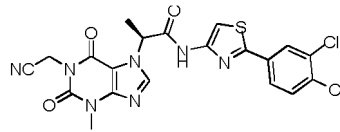
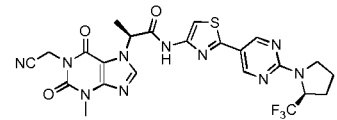
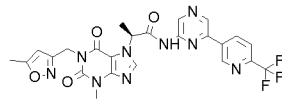
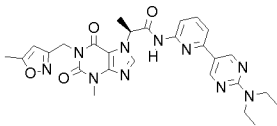
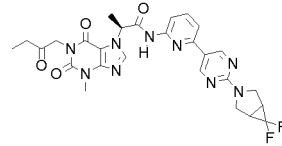
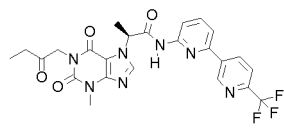
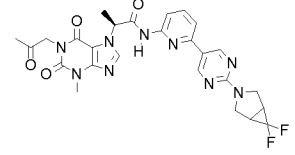
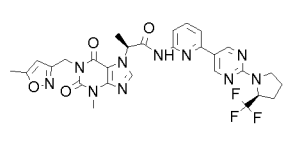
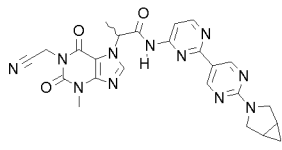
,

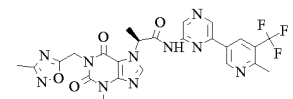
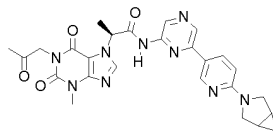
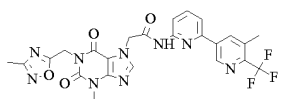
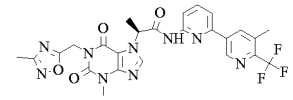
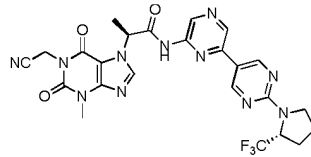
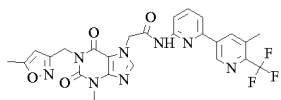
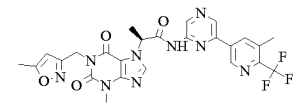
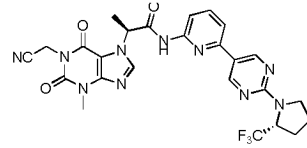
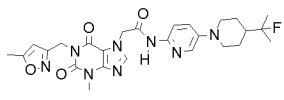
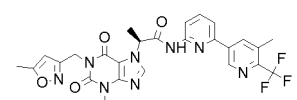
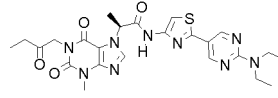
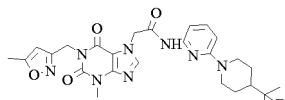
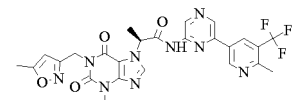
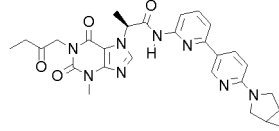
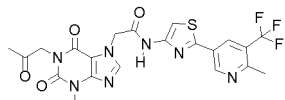
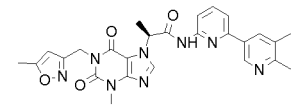
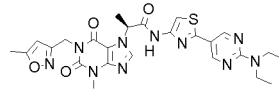
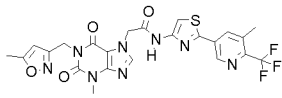
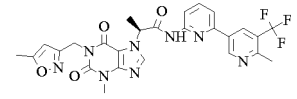
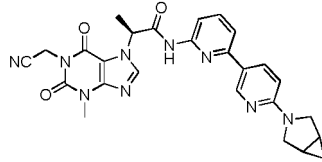
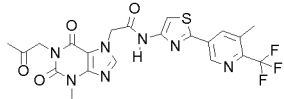
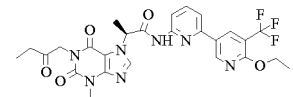
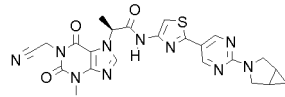
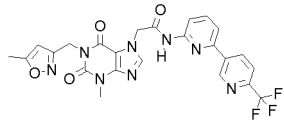
,

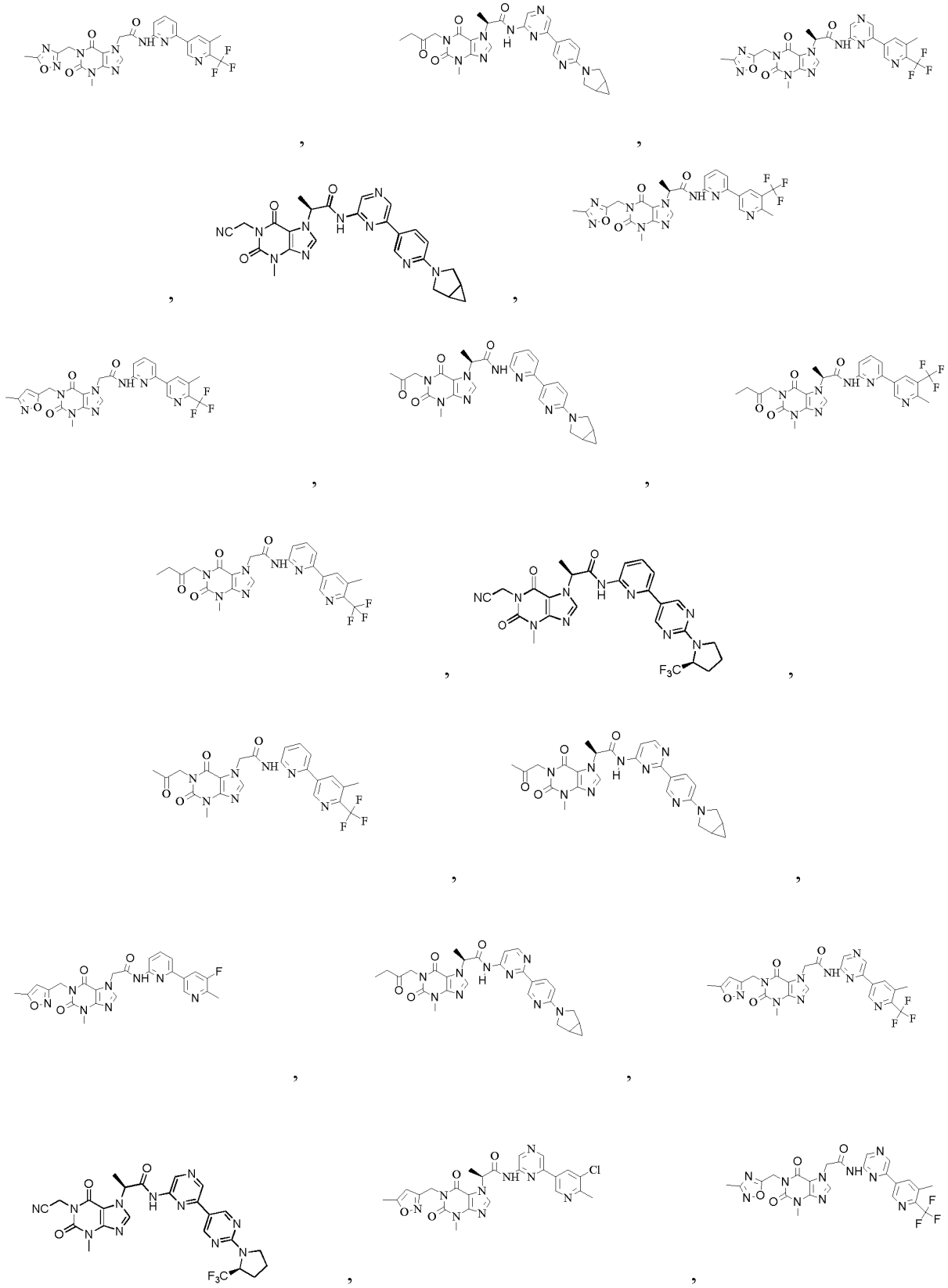


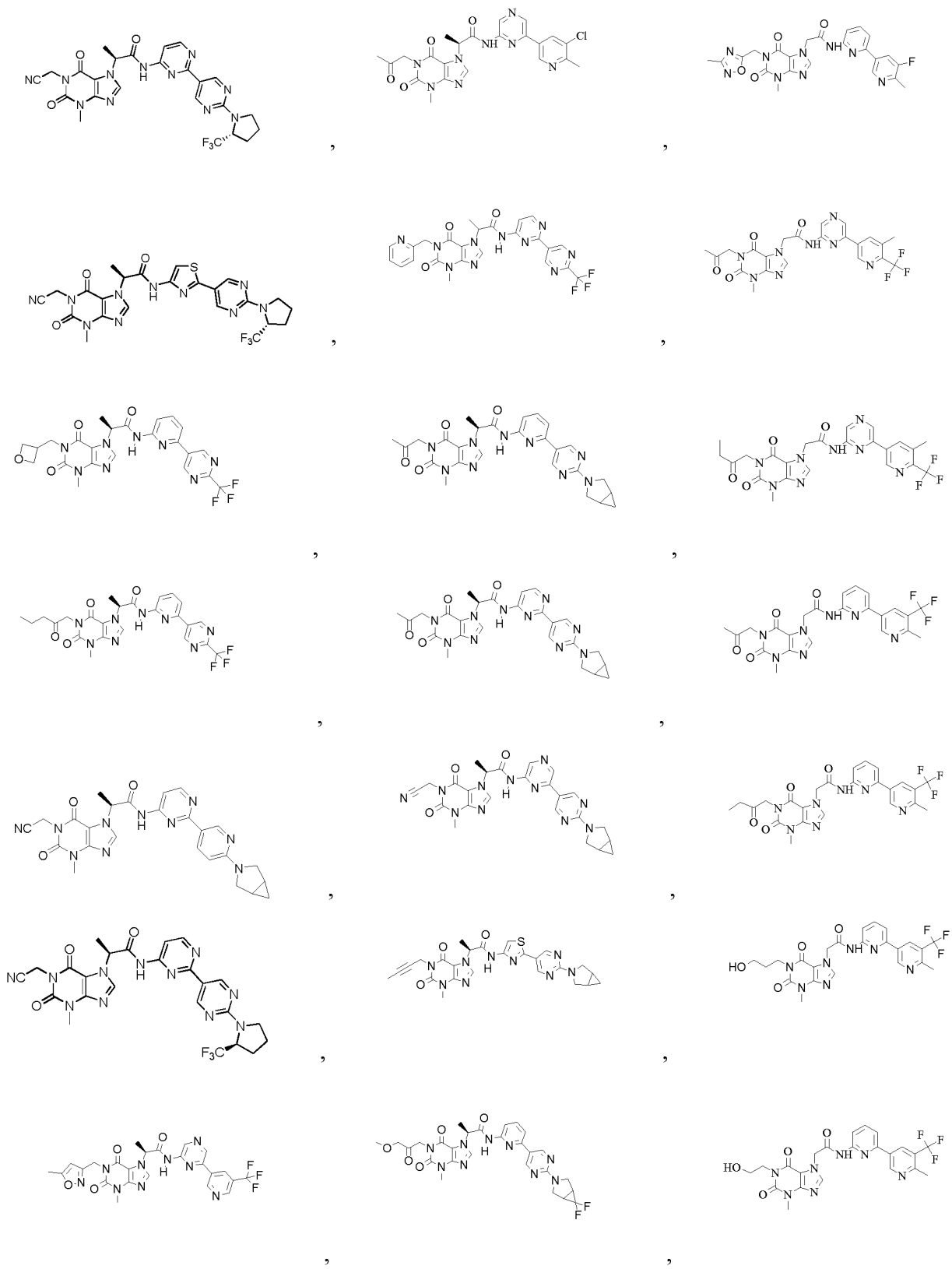
,

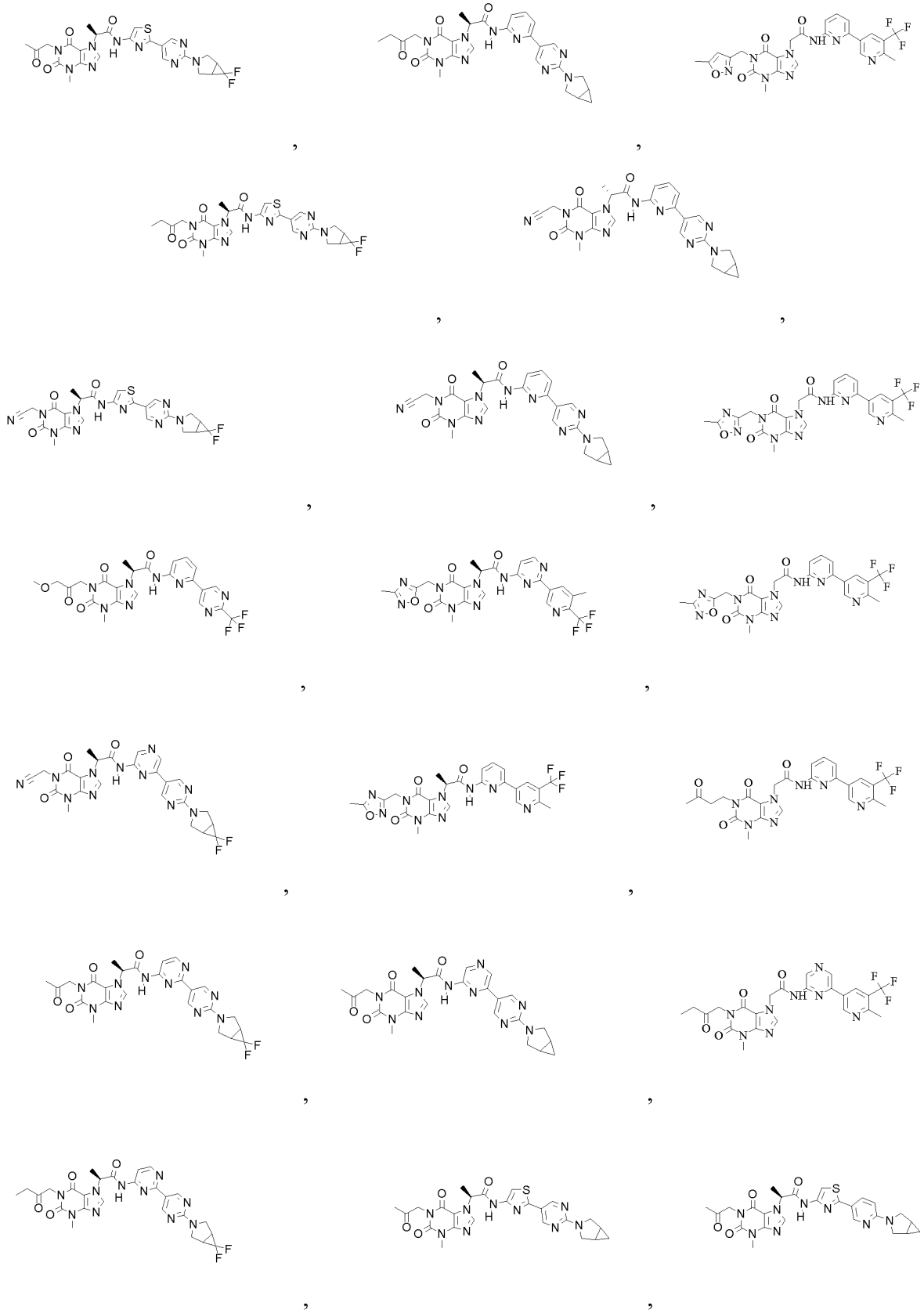
,

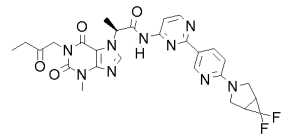
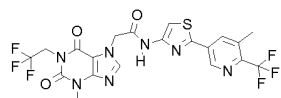
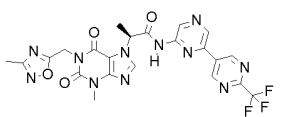
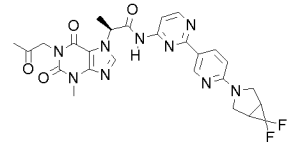
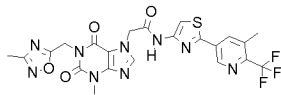
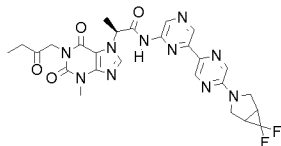
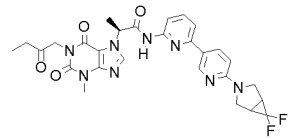
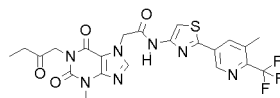
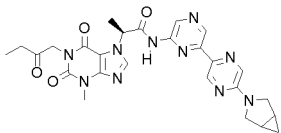
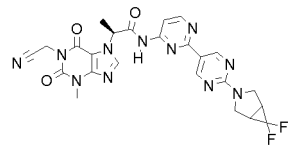
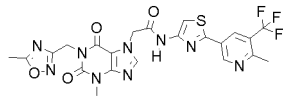
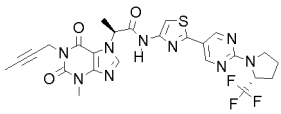
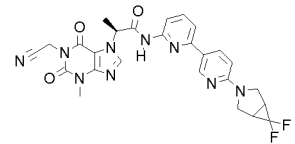
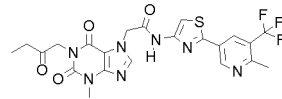
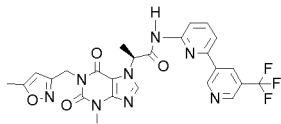
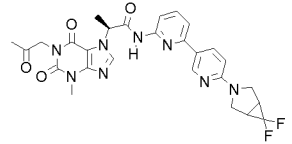
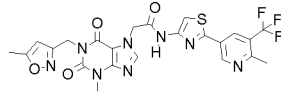
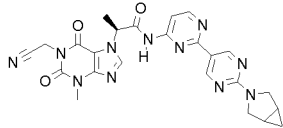
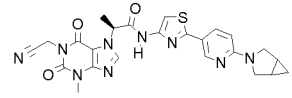
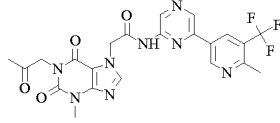
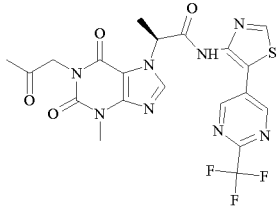


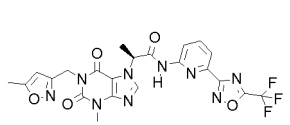
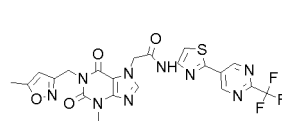
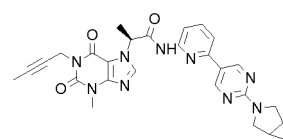
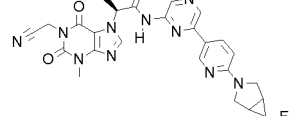
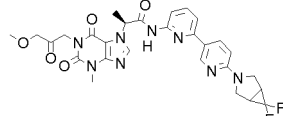
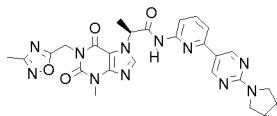
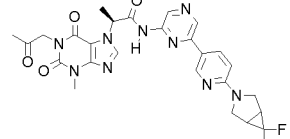
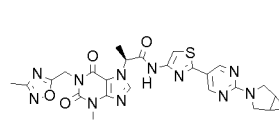
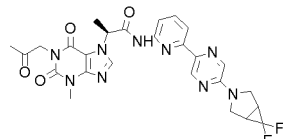
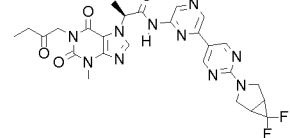
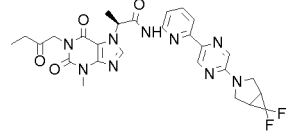
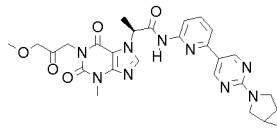
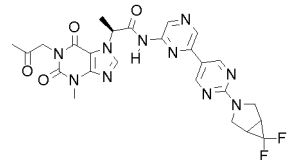
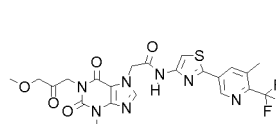
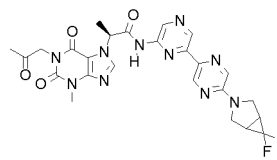
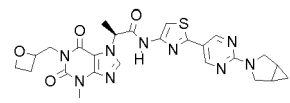
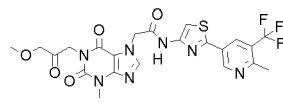
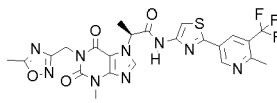
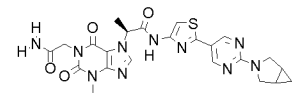
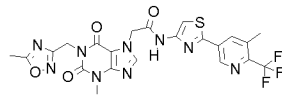
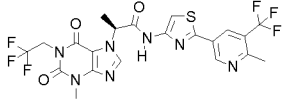
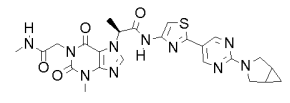
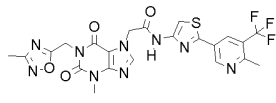
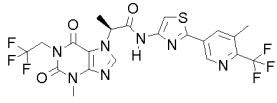


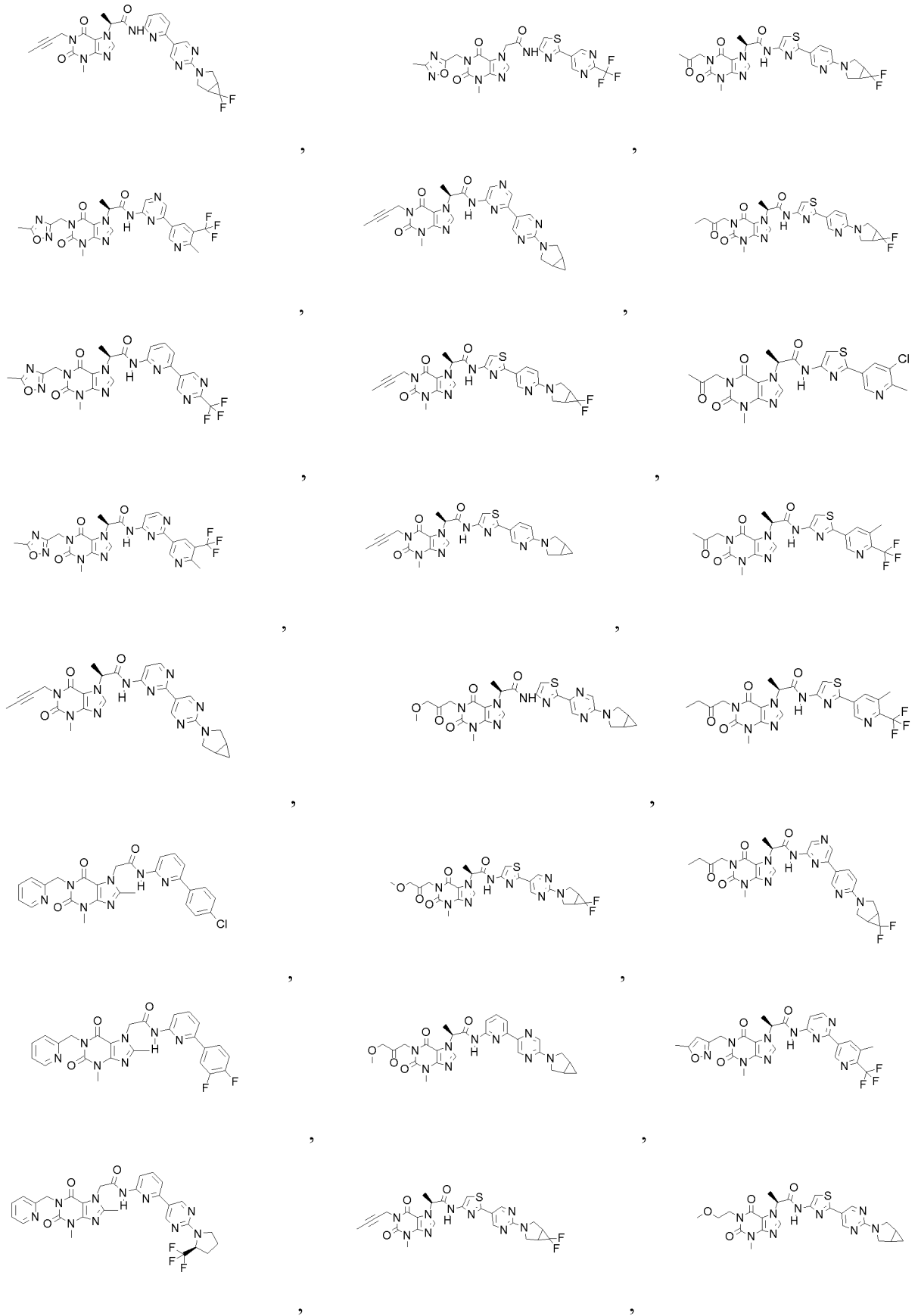


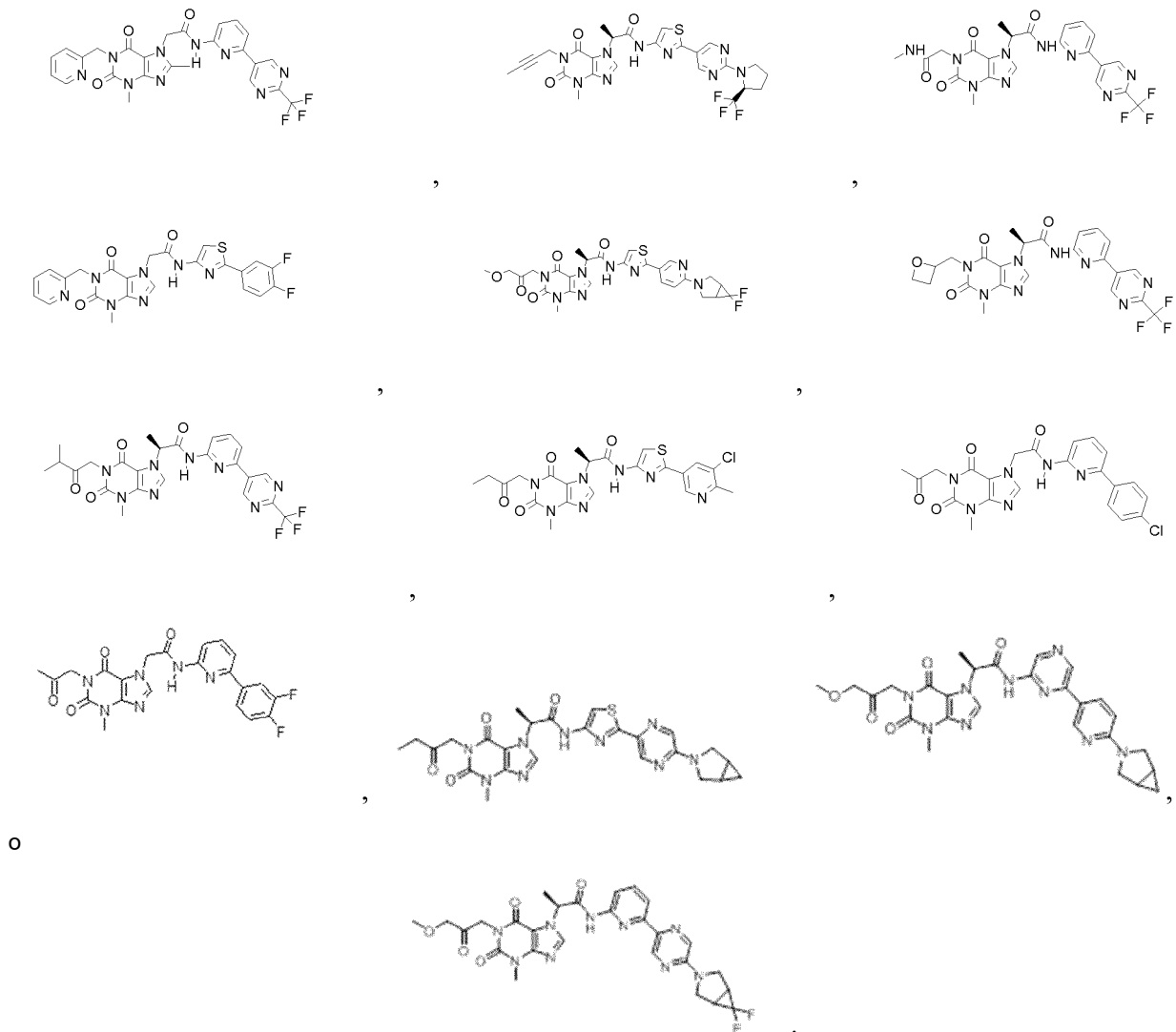






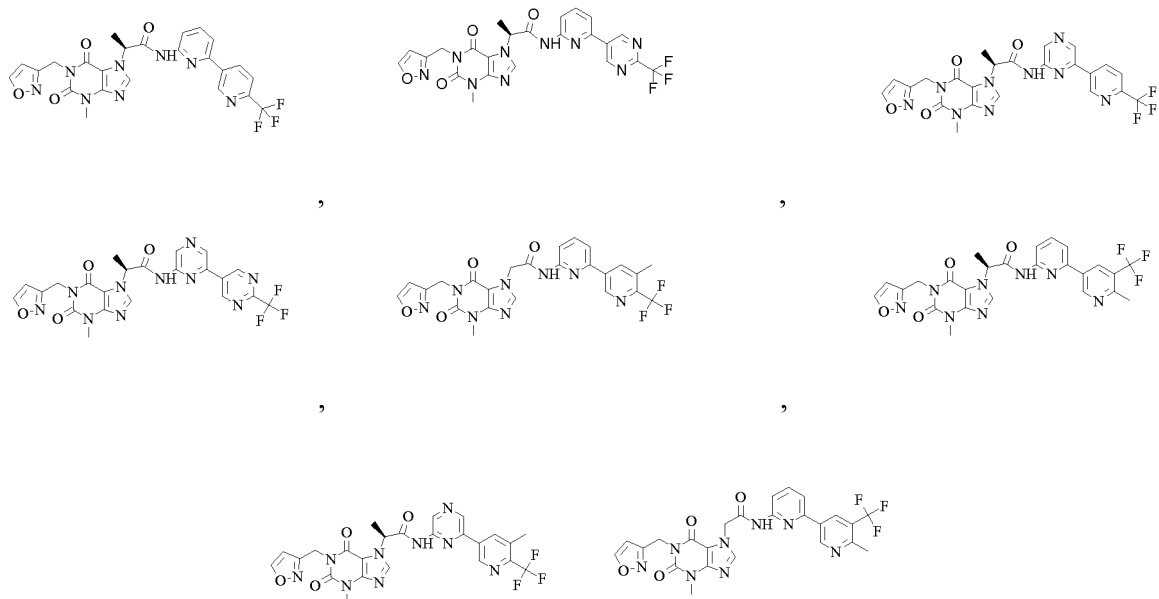






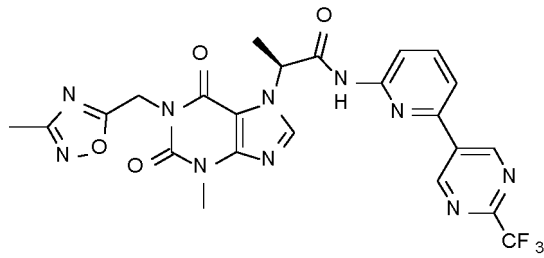
o

12. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

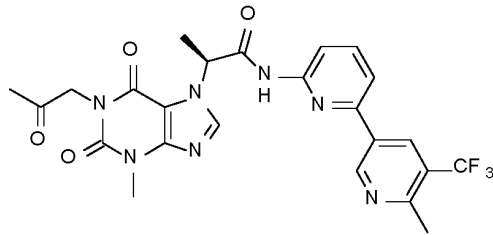


o

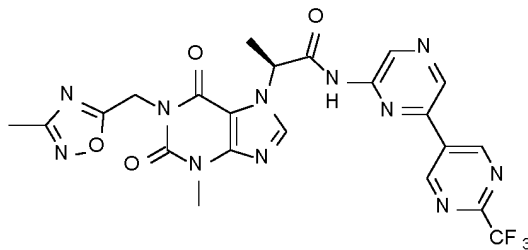
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es:



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es:



15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es:



5

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TRPA1 en un sujeto, en el que el trastorno mediado por TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en: dolor, enfermedad inflamatoria, trastorno dermatológico o afección respiratoria.