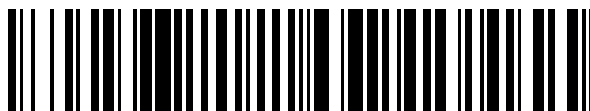


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 923**

51 Int. Cl.:

C07D 473/08	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 473/06	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61P 3/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 19/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2014 PCT/SG2014/000217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14189466**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014 E 14801575 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2999699**

54 Título: **Purina dionas como moduladores de la ruta de Wnt**

30 Prioridad:

23.05.2013 GB 201309333

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

21.01.2021

73 Titular/es:

**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH (100.0%)
1 Fusionopolis Way 20-10 Connexis
Singapore 138632, SG**

72 Inventor/es:

**HO, SOO YEI;
BLANCHARD, STEPHANIE ELIANE;
DURAIWAMY, ATHISAYAMANI JEYARAJ;
ALAM, JENEFER y
ADSOOL, VIKRANT ARUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 802 923 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

Purina dionas como moduladores de la ruta de Wnt

Campo

5 La invención se refiere a moduladores de la ruta de Wnt, a procesos para producirlos y a métodos para usarlos. En el contexto de la presente solicitud, se puede hacer referencia al documento WO 2013/040215.

Antecedentes

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud GB1309333.1, presentada el 23 de mayo de 2013.

10 Las proteínas Wnt son glicoproteínas secretadas que actúan como factores de crecimiento que regulan diversas funciones celulares, que incluyen la proliferación, diferenciación, muerte, migración, y polaridad, activando múltiples cascadas de señalización intracelular, que incluyen las rutas dependientes e independientes de β -catenina. Existen 19 miembros de Wnt que se han hallado en seres humanos y ratones, y exhiben patrones de expresión únicos y diferentes funciones durante el desarrollo. En los seres humanos y ratones, los 10 miembros de la familia Frizzled (Fz) comprenden una serie de receptores con 7 dominios transmembrana que se han identificado como receptores de Wnt. Además de las proteínas Fz, se ha demostrado que ciertas proteínas con un único dominio transmembrana, tales como la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5), LRP6, el receptor huérfano 1 (Ror1) similar a la tirosina quinasa receptora (RTK), Ror2, y la tirosina quinasa similar a receptor (Ryk), funcionan como correceptores para la señalización de Wnt. Por lo tanto, tradicionalmente se ha supuesto que la unión de diferentes Wnts a sus receptores específicos desencadena selectivamente diferentes resultados por medio de diferentes rutas intracelulares.

20 En ausencia de señalización Wnt, la β -catenina se une y se fosforila mediante un "complejo de destrucción" que contiene las proteínas de poliposis adenomatosa coli (APC) y Axina, así como glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y caseína quinasa I (CKI). La β -catenina fosforilada se une a la proteína de la caja F Slimb/ β -TrCP y se poliubiquitina, lo que conduce a la degradación proteosómica. Además, el complejo actúa para prevenir la localización nuclear de β -catenina. Tras la unión de Wnt a Frizzled (Fz) y las proteínas 5 y 6 relacionadas con las lipoproteínas de baja densidad (LRP5/6), se incorporan GSK3, Axina, y otros componentes del complejo de destrucción al complejo receptor. La función del complejo de destrucción se inhibe, y la β -catenina sin fosforilar se acumula en el citoplasma y finalmente se transloca al núcleo. Allí se asocia con las proteínas TCF, lo que convierte TCF de un represor a un activador de la transcripción génica sensible a Wnt.

30 La desregulación de los componentes de la señalización Wnt/ β -catenina está implicada en un amplio espectro de enfermedades, que incluyen enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas, y varios cánceres tales como cáncer de cuello uterino, colon, mama, vejiga, cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, tiroides, de pulmón de células no microcíticas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm y meduloblastoma. La señalización de Wnt desempeña un papel tanto durante el desarrollo como en los nichos de células madre en adultos. Esto está mejor establecido en la piel, las células madre hematopoyéticas, la glándula mamaria y en la proliferación intestinal. Por ejemplo, la expresión a nivel elevado de DKK1, un inhibidor de la señalización de Wnt, bloquea la proliferación normal de células madre en intestino de ratón, lo que sugiere que existe un papel esencial para la señalización de Wnt en el mantenimiento de las células madre en el tracto digestivo. El papel de Wnt en la autorrenovación y la expansión de las células madre también se ha demostrado para las células madre embrionarias y neuronales, lo que sugiere que la señalización de Wnt puede ser un requisito general del mantenimiento de las células madre.

45 La inhibición de la señalización de Wnt, p.ej., mediante la sobreexpresión de axina o una proteína de unión a Wnt extracelular, sFRP, reduce el crecimiento de células madre hematopoyéticas (HSC) *in vitro* y la capacidad de reconstituir HSCs *in vivo*. En particular, aunque la sobreexpresión de β -catenina activada puede expandir las poblaciones de HSC en cultivo durante periodos prolongados, dos grupos han informado que la β -catenina no es necesaria para la supervivencia de HSCs y el trasplante en serie, lo que apoya la propuesta de que la señalización de Wnt no se reduce a la estabilización de la β -catenina en la supervivencia de las células madre. Diversas Wnts pueden regular la proliferación de células madre: las Wnts 1, 5a, y 10b son capaces de estimular la expansión de poblaciones de HSC, y Wnt5a actúa de manera sinérgica con el factor de células madre (SCF) para expandir y estimular la autorrenovación de las HSCs. La demostración de un papel para Wnt5a en la autorrenovación de HSCs y su capacidad de actuar sinérgicamente con el factor de células madre es especialmente interesante, debido a que Wnt5a a menudo actúa de manera independiente de β -catenina. Aunque la señalización de Wnt es crucial para el mantenimiento de las células madre, puede darse, por tanto, por medio de rutas de señalización diferentes o paralelas a la ruta de β -catenina.

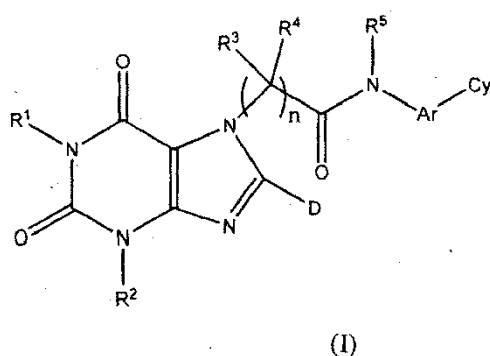
55 La ruta de señalización de Wnt/ β -catenina es esencial para el desarrollo embrionario en general y la morfogénesis de los órganos, de forma que no es sorprendente que la desregulación de esta ruta en adultos se haya asociado a la biología de los fibroblastos y la fibrosis. Se ha demostrado que la señalización de Wnt/ β -catenina desempeña un papel en las enfermedades fibróticas graves, tales como la fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea y fibrosis renal.

La desregulación de la señalización de Wnt/ β -catenina también contribuye al desarrollo de la retinopatía diabética induciendo la inflamación retiniana, la exudación vascular, y la neovascularización. La unión de las proteínas Wnt a receptores de la membrana plasmática en las células mesenquimatosas induce la diferenciación de estas células hacia el linaje osteoblástico, y de ese modo favorece la formación de hueso. Las Wnts también son proteínas de señalización claves en los procesos de remodelación articular. La señalización de Wnt activa contribuye a la formación de osteofitos, y podría tener un papel esencial en el patrón anabólico de la remodelación articular que se observa en la espondilitis anquilosante y la osteoartritis. En contraste, el bloqueo de la señalización de Wnt facilita la erosión ósea y contribuye a la remodelación articular catabólica, un proceso que se observa en la artritis reumatoide.

Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que modulen o inhiban la actividad de Wnt para tratar enfermedades asociadas a la actividad de Wnt.

Sumario de la Invención

En un primer aspecto de la descripción se proporciona un compuesto de estructura (I) para el uso, o cuando se usa, en la modulación de la actividad de Wnt,



en el que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, H o un grupo alquilo;

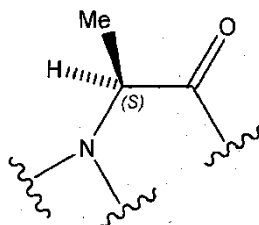
D se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, y dialquilamino, y cada uno (distinto de H y halógeno) está sustituido opcionalmente;

Ar es un grupo arilo o heteroarilo, y cada uno está sustituido opcionalmente;

Cy es un arilo, heteroarilo o un anillo saturado que contiene al menos un heteroátomo, y cada uno está sustituido opcionalmente; y

n es un número entero de 1 a 3.

En ciertas realizaciones, si n=1 y uno de R³ y R⁴ es metilo y el otro es H, la estereoquímica del compuesto es como se muestra en la estructura parcial (II)

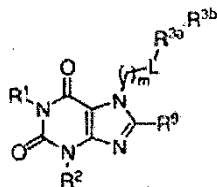


En ciertas realizaciones particulares, n=1 y uno de R³ y R⁴ es metilo y el otro es H, y la estereoquímica del compuesto es como se muestra en la estructura parcial (II).

Uno o más de los siguientes grupos a) a e), y/o uno o más de los compuestos individuales dentro de uno o más de dichos grupos, opcionalmente todos ellos, se pueden excluir del alcance del primer aspecto. A pesar de cualquiera de tales exclusiones, los compuestos a los que se hace referencia más adelante en la presente memoria como compuesto

5 y compuesto 86 se pueden incluir explícitamente en el alcance del primer aspecto.

- a) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2010/036821 A1;
 b) Uno o más de los compuestos de la fórmula mostrada a continuación,



5 en la que R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R⁵; L es NR⁶SO₂, SO₂NR⁶, OC(O)NR⁶, NR⁶C(O)O, NR⁶C(O)NR⁶, NR⁶C(O), C(O)NR⁶, O, C(O), S, S(O), S(O)₂, NR₆, o CH₂, cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente ciclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R⁷; cada R⁵ es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, amido (p.ej., en el que el nitrógeno de la amida está sustituido con un alquilo, o en el que el nitrógeno de la amida, junto con dos carbonos a los que está unido, forma un anillo), alquilamido, dialquilamido, tioilo, sulfonilo, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo, haloalquilo, arilalquilo, S(O)alquilo, acilo, amino, amidilo, o S(O)₂H, arilo, alcoxiarilo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ciclilalquilo, heterociclilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido (p.ej., en el que el nitrógeno de la amida se sustituye con un alquilo, o en el que el nitrógeno de la amida, junto con los dos carbonos a los que está unido, forma un anillo), hidroxilo, alcoxi, alcoxi-C(O)OH, -C(O)O-alquilo, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R⁸; cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, ciclilo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, C(O)OH, -C(O)O-alquilo, tioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido (p.ej., en el que el nitrógeno de la amida está sustituido con un alquilo, o en el que el nitrógeno de la amida, junto con los dos carbonos a los que está unido, forma un anillo), urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R⁸; m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

c) Uno o más compuestos de estructura I, en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 1 y Ar-Cy es 4-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilo, 2- o 4-(N-morfolinil)fenilo, 4-(N-piperidinil)fenilo, 1-fenil-3-metilpirazol-5-ilo, 4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4,6-trimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-n-propilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-fenilfenilo, 2-(N-pirrolidinil)fenilo, 4-(N-azacicloheptil)fenilo, 4-(4-bromofenil)-5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-(2,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-difluorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-metoxi-1-naftil)tiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(2-acetamido-4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-bromofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-(2-metoxietil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metil-3-nitrofenil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-5-(1-metilimidazol-2-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(2,5-dietoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-fenil-5-acetiltiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-isopropoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,3,4-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2, 4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-bromo-5-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(5-bromo-2-cloro-4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloro-4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-piridil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,6-diclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4,5-bis(4-metilfenil)oxazol-2-ilo, 4,5-difeniloxazol-2-ilo, 4-(4-piridil)tiazol-2-ilo, 4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(2,4,6-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-3-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4,5-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-piridil)1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-(3-bromo-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 3-(benzoxazol-2-il)-2-metilfenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-((3-trifluorometil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,3-diclorofenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(2,3-diclorofenil)-5-(4-metilfenil)tiazol-2-ilo, 1-fenil-3-(4-metilfenil)pirazol-5-ilo, 4,5-bis(3,4-diclorofenil)tiazol-2-ilo, 5-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(metilsulfenil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)oxazol-2-ilo, 4-((4-trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)pirazol-5-ilo, 3-(4-clorofenil)1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenilpirazol-5-ilo, 5-(4-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-nitrofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-aminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-metiloxazol-2-ilo, 4-(4-dimetilamino-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 3-(tiofeno-2-il)pirazol-5-ilo, 3-(furano-2-il)pirazol-5-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 2-(pirrol-N-il)fenilo, 2-(indol-2-il)fenilo, 4-(2-hidroxibenzimidazol-5-il)tiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)-4-piridilo, 3-(4-clorofenil)fenilo, 4-(3-cloro-4-dimetilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)-3-piridilo, 4-(3, 4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilo, 4-(4-dimetilamino-2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(tetrahidropirrol-N-il)-

3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fluoro-3-(morfolin-N-il)fenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)pirazol-2-ilo, 4-(2,4,5-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)tiazol-2-ilo, 2-(3,4-diclorofenil)tiazol-4-ilo, 3-fenil-4-(4-etoxifenil)imidazol-2-ilo, 4-(piperidin-N-ilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(morfolin-N-ilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 2-(benzotiazol-2-il)fenilo, 4-(3-etilpropilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-dimetilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)piridin-2-ilo, 3-(4-dietilaminofenil)fenilo, 4-(4-etoxifenil)imidazol-2-ilo, 4-(N-acetil-2,3-dihidroindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-ilo, 3-(tiazol-2-il)fenilo, 4-(quinolin-2-il)tiazol-2-ilo, 4-(benzotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo, 4-(isoquinolin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-dimetilamino-3,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(pirrolidin-N-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(aminocarbonilamino)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metoxitiazol-2-ilo, 4-(4-dietilsulfonamidofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dimetilsulfonamidofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)oxazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)oxazol-2-ilo, 3-(4-etiltiazol-2-il)fenilo, 3-(5-etiltiazol-2-il)fenilo, 3-(4-metiltiazol-2-il)fenilo, 4-(2-cloro-4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,5-difluoro-4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometoxifenil)tiazol-2-ilo, 6-(4-clorofenil)piridin-2-ilo, 3-(4-dietilamino-3-fluorofenil)fenilo, 4-(4-dimetilamino-2,3-difluorofenil)tiazol-2-il), 4-(4-(piperidin-N-ilsulfonil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(N-acetilindol-5-il)tiazol-2-ilo, 1-fenilmetil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 4-(N-etil-2,3-dihidroindol-5-il)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 4-(N-acetil-2,3-dihidroindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(N-etilindol-5-il)tiazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)1,2,4-triazol-3-ilo, 1-fenilpirazol-4-ilo, 4-(N-acetilindol-6-il)tiazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)pirazol-4-ilo, 4-(N-metil-2,3-dihidroindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloro-4-dimetilamino-5-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(N,N-dietilsulfonamido)tiazol-2-ilo, 4-(3-(N,N-dietilsulfonamido)tiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)1,3,5-triazin-6-ilo, 4-(4-(N-morfolino)sulfonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidino)sulfonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-3-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 1-etil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 1-metil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 2-(1-naftil)-6-piridilo, 2-(1-(3,4-diclorofenil)-6-piridilo, 4-(4-clorofenil)-5-dimetilaminometiltiazol-2-ilo, 4-(3-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-4-dietilaminofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-(2-dimetilaminoetil)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-metoxicarbonilmetiltiazol-2-ilo, 1,5-dimetil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, N-(4-clorofenil)pirrol-3-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-aminocarboniltiazol-2-ilo, 4-(2-etoxinaft-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxicarbonilmetiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2,5-difluorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidino)-3-fluorofenil)tiazol-3-ilo, 4-(4-dietilamino-3-etoxifenil)tiazol-3-ilo, 4-(4-dietilamino-2-etoxifenil)tiazol-3-ilo, 4-(4-(N-pirrolidino)-3-trifluorometilfenil)tiazol-3-ilo, 4-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)tiazol-3-ilo, 1-n-butil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)imidazol-4-ilo, 5-(4-clorofenil)1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-fenil-5-(4-etoxifenil)oxazol-2-ilo, 2-(2-naftil)piridin-6-ilo, 4-(4-metoxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(metiletilamino)fenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(3-dietilamino-4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-(N-etilpiperazin-N'-il)-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-etoxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,5-difluoro-4-(N-pirrolidino)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(3-ciano-4-(metiletilamino)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-etoxinaft-5-il)tiazol-2-ilo, 5-(4-clorometilfenil)isotiazol-3-ilo, 4-(N-metilindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-triclorofenil)-5-(2-hidroxietyl)tiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)imidazol-4-ilo, 1-(4-clorofenil)1,2,3-triazol-4-ilo, 4-(4-(N-imidazolil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-tetrazolil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(4-metoxifenil)metilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3,5-difluorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-(N-morfolino)-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-nitrofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dimetilamino-3-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(3-hidroxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-hidroxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,5-difluoro-4-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-aminofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidino)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,5-difluoro-4-(N-etilpiperazin-N'-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(3,5-difluoro-4-dietilaminofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-(N-morfolinil)-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(N-piperidinil)-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirazolil)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiazol-2-ilfenilo, 4-(1-etoxinaft-3-il)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)isotiazol-5-ilo, 4-(benzofuran-5-il)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)isoxazol-5-ilo, 4-(3-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dimetilaminofenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(3-(N-morfolinocarbonil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-trifluoroacetiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-etilamino-3-fluorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-(2-dimetilaminoetoksi)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-N-(pirrolidinil)fenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 2-(4-(N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)piridin-6-ilo, 4-(4-fluoro-3-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(N-pirrolidinil)-4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolil)fenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)tiufen-5-ilo, 4-(1-etoxinaft-5-il)tiazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)pirazol-3-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-2,5-difluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-trifluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)-3-trifluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-n-propiltiazol-2-ilo, 4-(4-etoksi-2-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-2-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)fenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(2-cloropiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 2-(4-(N-pirrolidinil)fenil)piridin-6-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(2-cloropirid-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2-metil-N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-trifluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2-clorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)-4-etiltiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-aminotiazol-2-ilo, 4-(6-cloroquinolin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-bis(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2,4-dimetilpirrolidin-N-il)fenil)-3-fluorotiazol-2-ilo, 4-(tionaften-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(2,6-dietoksi-3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 2-tiofen-2-ilfenilo, 2-(pirrolidon-N-il)fenilo, 1-fenil-3-terc-butilpirazol-5-ilo, 4-(4-(1-etiltetrazolona-4-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminocarbonilfenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)fenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-pirimidin-5-ilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-morfolin-N-il-3-fluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-morfolin-N-il-3-fluorofenil)-5-propiltiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-azaciclohept-N-il-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxipiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-nitrotiazol-2-ilo, 4-(1-metil-2,3-dihidroinden-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(8-cloroquinolin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-pirrolidin-N-il-2,3-difluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(2-(pirrolidin-N-il)tiazol-4-il)tiazol-2-

ilo, 4-(4,5-benzo-2,1,3-oxadiazol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-dimetilaminopiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-((4-metilpiperazin-N-il)piridin-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-2-metilpiridin-6-il)tiazol-2-ilo, o en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 2 y Ar-Cy es 3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilo, o en la que R¹ y R² son ambos metilo, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, D es trifluorometilo, n es 2 y Ar-Cy es 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo.

5 d) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2009/152261 A1;

e) Uno o más compuestos de estructura I, en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 1 y Ar-Cy es cualquiera de 4-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilo, 2- o 4-(N-morfolinil)fenilo, 4-(N-piperidinil)fenilo, 1-fenil-3-metilpirazol-5-ilo, 4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4,6-trimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-n-propilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-fenilfenilo, 2-(N-pirrolidinil)fenilo, 4-(N-azacicloheptil)fenilo, 4-fenil-5-etiltiazol-2-ilo, 2- o 4-ciclopentilfenilo, o en la que R² es metilo, R¹, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 1 y Ar-Cy es 4-ciclopentilfenilo.

f) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2007/073505 A1;

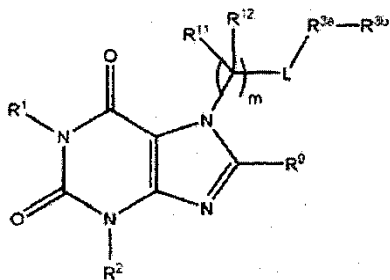
15 g) Uno o más compuestos de estructura I, en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 1 y Ar-Cy es cualquiera de 4-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilo, 2- o 4-(N-morfolinil)fenilo, 4-(N-piperidinil)fenilo, 1-fenil-3-metilpirazol-5-ilo, 2-(2-benzimidazolil)fenilo, 4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4,6-trimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-n-propilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-fenilfenilo, 2-(N-pirrolidinil)fenilo, 4-(N-azacicloheptil)fenilo, 4-fenil-5-etiltiazol-2-ilo,

h) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2009/002933 A1;

20 i) Un compuesto de estructura I, en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R⁵ son todos H, n es 1 y Ar-Cy es 4-(4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo.

j) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2009/140519 A1;

k) un compuesto de la fórmula mostrada a continuación, o una sal del mismo:



25 en la que, cada uno de R¹ y R² es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R⁵; L es NR⁶SO₂, SO₂NR⁶, OC(O)NR⁶, NR⁶C(O)O, NR⁶C(O)NR⁶, NR⁶C(O), C(O)NR⁶, O, C(O), S, S(O), S(O)₂, NR₆, o CH₂, cada uno de R^a y R es independientemente ciclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R⁷; cada uno de R¹¹ y R¹² es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, tiol, alquiltiol, nitro, o ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 R; cada R es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, amido, alquilamido, dialquilamido, tioilo, sulfonilo, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; cada R⁰ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo, haloalquilo, arilalquilo, S(O)alquilo, acilo, amino, amidilo, o S(O)₂H, arilo, alcoxiarilo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ciclilalquilo, heterociclilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi-C(O)OH, -C(O)O-alquilo, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R; cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, ciclilo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, C(O)OH, -C(O)O-alquilo, tioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R⁸; y m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

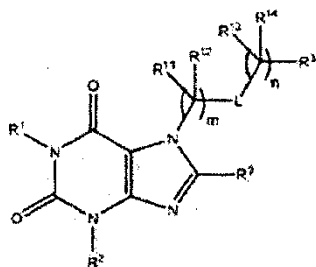
45 l) Uno o más compuestos de estructura I, en la que R¹ y R² son ambos metilo, D, R³, R⁴ y R son todos H, n es 1 y Ar-Cy es cualquiera de 4-(4-bromofenil)-6-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-difluorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(3,4-metilendioxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metoxinaft-1-il)tiazol-2-ilo, 4-(benzo-2-piperidino)tiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-metilcarbonilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-bromofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-(2-

metoxietil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metil-3-nitrofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-t-butilcarbonilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-5-(1-metilimidazol-2-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(2,5-dietoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-fenil-5-metilcarboniltiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(dimetilamino)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metilcarbonilamino-2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-isopropoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,3,4-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-4-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-nitrofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fenilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cianofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-bromo-5-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloro-4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloro-4-etoxi-5-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-piridil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,6-diclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4,5-bis(4-metilfenil)oxazol-2-ilo, 4,5-difeniloxazol-2-ilo, 4-(4-piridil)tiazol-2-ilo, 4-(2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(2,4,6-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-3-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4,5-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 2-(4-piridil)1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 4-(2-(2-hidroxi)etoxi)-5-bromofenil)tiazol-2-ilo, 3-(benzoxazol-2-il)-2-metilfenilo, 4-(2,3-diclorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metilfenil)tiazol-2-ilo, 1-fenil-3-(4-metilfenil)pirazol-5-ilo, 3-(4-fluorofenil)pirazol-5-ilo, 4,5-bis(3,4-diclorofenil)tiazol-2-ilo, 5-feniltiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metilsulfonilfenil)tiazol-2-ilo, 4,5-bis(2-furil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)oxazol-2-ilo, 4-(4-trifluorometoxifenil)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)pirazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenilpirazol-5-ilo, 5-(4-metilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-nitrofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-aminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 3-(tiofeno-2-il)pirazol-5-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-aminotiazol-2-ilo, 2-(pirrol-N-il)fenilo, 2-(indol-2-il)fenilo, 4-(benzimidazonil)tiazol-2-ilo, 2-clorofenilpirid-4-ilo, 3-(4-clorofenil)fenilo, 4-(4-dietilamino-3-clorofenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)-5-piridilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-fluoro-3-N-morfolinilfenil)tiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)pirazin-6-ilo, 4-(2,4,5-triclorofenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(1-etoxinaft-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)tiazol-2-ilo, 2-(3,4-diclorofenil)tiazol-4-ilo, 4-fenil-5-(4-etoxifenil)imidazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 2-(benzotiazol-2-il)fenilo, 4-(3-(N-piperidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-dimetilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)piridin-2-ilo, 3-(4-dietilaminofenil)fenilo, 4-(4-etoxifenil)pirazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)-5-metilpirazol-2-ilo, 4(N-acetil-2,3-dihidroindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-ilo, 3-(tiazol-2-il)fenilo, 4-(quinolina-2-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-aminocarbonilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metoxiltiazol-2-ilo, 4-(4-(dietilaminosulfonil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(dimetilaminosulfonil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(dihidrobenzoxazin-3-ona-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 4-(4-etoxifenil)oxazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)oxazol-2-ilo, 3-(4-etiltiazol-2-il)fenilo, 3-(5-etiltiazol-2-il)fenilo, 3-(4-metiltiazol-2-il)fenilo, 4-(4-dietilamino-2-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometil-2-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometil-5-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-trifluorometil-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-trifluorometil-4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-metoxycarboniltiazol-2-ilo, 4-(1-bromo-2-etoxinaft-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-metoxycarbonilmetiltiazol-2-ilo, 1,5-dimetil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, N-(4-clorofenil)pirrol-3-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-aminocarboniltiazol-2-ilo, 4-(2-etoxinaft-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxicarbonilmetiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2,5-difluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2-etoxifenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(1-n-butyl-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)imidazol-4-ilo, 4-(2-indolil)tiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)isoxazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)-2,4-oxadiazol-3-ilo, 1-etil-5-metil-4-(3,4-diclorofenil)imidazol-2-ilo, 4-fenil-5-(4-etoxifenil)oxazol-2-ilo, 2-naftil-5-piridilo, 2-(4-clorofenil)oxazol-5-ilo, 4-(3-metiletilaminofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-etoxil-3-dietilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-(4-etil)piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(3-etoxycarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-cianofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-etoxinaft-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)isotiazol-3-ilo, 4-(N-metilindol-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(2-hidroxi)etil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo en cuyo caso D es trifluorometilo, 1-(4-clorofenil)1,2,3-triazol-4-ilo, 4-(4-(2H-imidazol-1-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-tetrazol-5-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-metil-4-metoxifenilmetilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3,5-difluorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-N-morfolinil-3-trifluorometilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)-3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-nitrofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(3-hidroxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-hidroxicarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-N-pirrolidinil-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluorofenil)-5-

5 fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-aminofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3,5-difluorofenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(4-(N-morfolinil)-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)-2,5-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirazolil)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 3-(5-metiltiazol-2-il)fenilo, 4-(1-etoxilnaft-3-il)tiazol-2-ilo, 5-(4-clorofenil)isotiazol-3-ilo, 4-(5-benzofuril)tiazol-2-ilo, 3-(4-clorofenil)isoxazol-5-ilo, 4-(3-N-pirrolidinilcarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(3-N-morfolinilcarbonilfenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-trifluorometilcarboniltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-etilamino-3-fluorofenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(4-(2-dimetilaminoetoxi)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)fenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 2-(4-(N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)piridin-5-ilo, 4-(4-fluoro-3-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-3-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolil)fenil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, 2-(4-clorofenil)tiopeno-5-ilo, 4-(1-etoxinaft-5-il)tiazol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)pirazol-3-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-2,5-difluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-trifluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-piperidinil)-3-trifluorometilfenil)-5-metiltiazol-2-ilo, 4-4(4-clorofenil)-5-n-propiltiazol-2-ilo, 4-(4-etoxil-2-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-cloro-2-(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)fenil)-5-fluorotiazol-2-ilo, 4-(2-cloropiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 2-(4-(N-pirrolidinil)fenil)piridin-5-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-fluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(2-cloropiridin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil)-5-n-propiltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilamino-2-clorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-etil-5(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, 4-4(3,4-diclorofenil)-5-aminotiazol-2-ilo, 4-(6-cloroquinolin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(2,4-bis(N-pirrolidinil)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-benzotiofen-3-iltiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(4-metilaminofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2,6-dietoxi-3-bromofenil)tiazol-2-ilo, 2-(tiofen-2-il)fenilo, 2-(pirrolidona-N-il)fenilo, 1-fenil-3-t-butilpirazol-5-ilo, 4-(4-(1-etiltetrazolona-4-il)fenil)tiazol-2-ilo, 4-(4-dietilaminocarbonilfenil)-5-feniltiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolil)fenil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, 4-(pirimidin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-morfolinil)-3-fluorofenil)-5-n-propiltiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-azacicloheptil)-3-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 4-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxilpiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoropiridin-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(3,4-diclorofenil)-5-nitrotiazol-2-ilo, 4-(N-metil-2,3-dihidroindol-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(8-cloroquinolin-3-il)tiazol-2-ilo, 4-(4-(N-pirrolidinil)-2,3-difluorofenil)-5-etiltiazol-2-ilo, 4-(2-(N-pirrolidinil)tiazol-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(benzofurazan-4-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-dimetilaminopiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-fluoropiridin-5-il)tiazol-2-ilo, 4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-6-il)tiazol-2-ilo, 4-(3-fluoro-2-metilpiridin-6-il)tiazol-2-ilo.

30 m) Uno o más de los compuestos descritos en el documento WO2009/140517 A1;

n) un compuesto de la fórmula siguiente o una sal del mismo,



35 en la que cada uno de R^1 y R^2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R^5 ; L es NR^6SO_2 , SO_2NR^6 , $C(O)NR^6$, $NR^6C(O)$, $OC(O)NR^6$, $NR^6C(O)O$, $NR^6C(O)NR^6$, S, S(O), $S(O)_2$, NR^6 , CH_2 , O, $C(O)NS(O)_2$, $S(O)_2NC(O)$, heteroarilo, o ciclilo; R es ciclilo C_4-C_{14} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 R^7 ; cada R^5 es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, amido, alquilamido, dialquilamido, tioilo, sulfonilo, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; cada R^6 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo, arilalquilo, o acetilo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , ciclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, hidroxilo, alcoxilo, alcoxi, alcoxilo, acilo, nitro, o ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^8 ; cada R^8 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , halo, hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, ciclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; R^9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tioilo, alquiltioilo, sulfonilo, sulfonamidilo, amido, urea, sulfonilurea, acilo, nitro, ciano, y está sustituido opcionalmente con 1-3 R^8 ; cada uno de $R^{10}-R^{14}$ es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, tiol, alquiltiol, nitro, o ciano, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 R^8 ; cada uno de m y n es, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

o) Uno o más, opcionalmente todos, los compuestos 7, 13, 17, 27, 28, 39, 42, 43, 44, 58, 65, 71 y 80, y también opcionalmente 83, descritos más adelante en la presente memoria.

ES 2 802 923 T3

Las siguientes opciones particulares se usan junto con el primer aspecto, individualmente o en cualquier combinación adecuada.

R¹ y R² pueden ser, independientemente, metilo o etilo. Ambos pueden ser metilo. R³ y R⁴ pueden ser ambos H. Ambos pueden ser alquilo, p.ej. metilo o etilo. Uno de R³ y R⁴ puede ser alquilo (p.ej. metilo o etilo) y el otro H. R⁵ puede ser hidrógeno. Puede ser metilo o puede ser algún otro alquilo.

Ar es un anillo de 6 miembros, que está 1,4-disustituido. En este contexto, "disustituido" se refiere a la sustitución con Cy y NR⁵.

Ar puede ser un anillo de piridazina, p.ej. un piridazin-3,6-diilo.

Cy puede ser un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0 y 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de azufre y 0 o 1 átomos de oxígeno. De manera alternativa, puede ser piperazina. La piperazina puede estar sustituida en ambos átomos de nitrógeno. Cy puede no contener cloro. Puede ser un grupo que no sea un grupo clorfenilo (opcionalmente sustituido adicionalmente). En ciertas realizaciones, el compuesto I no tiene cloro.

n puede ser 1.

D puede ser H.

La modulación puede ser la inhibición.

En una realización particular, R¹ y R² son ambos metilo, R³, R⁴, R⁵ y D son todos H y n es 1. Ar es un anillo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y que no tiene sustituyentes distintos de Cy y el nitrógeno de la amida, y estos están en una relación 1,4 en el anillo.

El compuesto puede tener una CI₅₀ hacia STF3A menor de 10 micromolar, o menor de 5 micromolar o menor de 1 micromolar, o menor de 0,1 micromolar.

El compuesto puede no modular, o puede no inhibir, TRPA1. Puede no inhibir TRPA1 a una CI₅₀ de < 5 micromolar o a una CI₅₀ de < 10 micromolar.

El primer aspecto también incluye todos los enantiómeros y diastereómeros del compuesto, así como las sales de los compuestos. Las sales adecuadas incluyen las sales farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptables, por ejemplo las sales de hidrocloruro. También están abarcadas las bases libres de los compuestos.

En los siguientes párrafos, cualquier referencia a los métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por una parte y a los usos de un compuesto para la fabricación de un medicamento para aplicaciones terapéuticas por otra parte se debería considerar como una realización de referencia.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto como se define en el primer aspecto para modular, opcionalmente inhibir, la actividad de Wnt y/o la actividad de porcupina. También se proporciona un método para modular, opcionalmente inhibir, la actividad de Wnt (p.ej. la secreción de Wnt) y/o la actividad de porcupina, que comprende exponer a las células, o una proteína Wnt o un receptor de Wnt, a un compuesto como se define en el primer aspecto. Las células pueden ser células que sobreexpresan la proteína Wnt. El método puede ser un método *in vitro* o puede ser un método *in vivo*. Sin desear limitarse por la teoría, los inventores plantean la hipótesis de que los compuestos definidos en el primer aspecto inhiben la secreción de las proteínas Wnt. Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la porcupina, que es esencial y específica para la palmitoilación de las proteínas Wnt antes de la secreción. Por tanto, en una realización, se proporciona un método para inhibir la secreción de Wnt en una célula, y dicho método comprende exponer dicha célula a un compuesto como se define en el primer aspecto. En otra realización, se proporciona un método para inhibir la secreción de Wnt en una célula que sobreexpresa la proteína Wnt, y dicho método comprende exponer dicha célula a un compuesto como se define en el primer aspecto.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el primer aspecto para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la ruta de Wnt. La actividad de la ruta de Wnt puede ser una actividad excesiva. Este aspecto también incluye un método para tratar dicha enfermedad o afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. El sujeto puede ser un ser humano, o puede no ser un ser humano, p.ej. un mamífero no humano u otro animal no humano.

La enfermedad o afección se puede seleccionar del grupo que consiste en cáncer, fibrosis, células madre y retinopatía diabética. El cáncer puede ser un cáncer caracterizado por una actividad anormal de Wnt, opcionalmente elevada.

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el primer aspecto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con una actividad anormal de la ruta de Wnt, opcionalmente elevada. La enfermedad o afección se puede seleccionar del grupo que consiste en cáncer, fibrosis, células madre y retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis e infarto de miocardio. También se proporciona una composición o medicamento para el tratamiento de tal enfermedad o afección, y dicha

composición o medicamento comprende un compuesto como se define en el primer aspecto junto con uno o más vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

5 La enfermedad o afección puede ser un cáncer, tal como cáncer de cuello uterino, colon, mama, vejiga, cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, tiroides, de pulmón de células no microcíticas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm o meduloblastoma. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad fibrótica grave, tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis renal. Puede ser una enfermedad degenerativa. Puede ser una enfermedad metabólica, tal como retinopatía diabética.

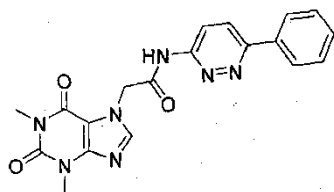
10 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se define en el primer aspecto para el uso en la terapia.

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer aspecto junto con uno o más vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

15 En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona una forma anhidra de la base libre de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha base libre anhidra, un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha base libre anhidra a un sujeto que lo necesita, y el uso de dicha base libre anhidra en el tratamiento de un trastorno proliferativo o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.

Breve Descripción de los Dibujos

20 La Figura 1 muestra los pesos y volúmenes tumorales en ratones tratados con el Compuesto 5:



La Figura 2 muestra imágenes de tumores tratados con el Compuesto 5.

25 La Figura 3 muestra el curso temporal de la inhibición de p-LRP6 (Ser 1490) (*in vitro*) inducida mediante inhibidores de porcupina. Es un análisis mediante transferencia de Western de células de teratocarcinoma PA-1 tratadas con 2 μ M de Compuesto 5, para los puntos temporales indicados. Como control, se incluyeron células tratadas con el medio de cultivo solamente o el vehículo (DMSO) durante 48 h. (A) Transferencias de Western con anticuerpos tal como se indica a la izquierda. (B) Análisis densitométrico de pLRP6 respecto de LRP6 total.

30 La Fig. 4 muestra la titulación de la inhibición *in vitro* de pLRP6 respecto de la dosis. Es un análisis de transferencia de Western de células de adenocarcinoma pancreático HPAF-II tratadas con las dosis indicadas de Compuesto 5 durante 6 h. Los controles positivos son un lisado celular de células STF3A sin tratar y células tratadas con vehículo solamente (DMSO). (A) Transferencias de Western con anticuerpos tal como se indica a la izquierda. (B) Análisis densitométrico de pLRP6 respecto de LRP6 total.

Descripción de las Realizaciones

35 La invención se refiere a la preparación y el uso de compuestos nuevos que modulan la actividad de Wnt, a los métodos de uso de los compuestos, en forma de un agente individual o en combinación, para tratar o prevenir enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de la ruta de Wnt, en particular que tienen una disfunción asociada a la ruta de señalización de Wnt, es decir, cáncer, fibrosis, células madre y retinopatía diabética. Por tanto, la invención se refiere a una clase de compuestos que actúan como moduladores de la ruta de Wnt y a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que tienen una disfunción asociada a la ruta de señalización de Wnt, donde Wnt desempeña un papel en la proliferación del cáncer por medio de múltiples mecanismos, lo que incluye un papel clave en el mantenimiento de las células madre. La disfunción de la ruta de Wnt se refiere a afecciones que incluyen, pero sin limitación, cánceres tales como cáncer de cuello uterino, colon, mama, vejiga, cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, tiroides, de pulmón de células no microcíticas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm y meduloblastoma, y otras enfermedades con una expresión de Wnt elevada, tales como fibrosis (que incluye fibrosis cutánea, pulmonar idiopática, hepática, intersticial renal, por infarto de miocardio y hepática) y retinopatía diabética. Las afecciones respiratorias, o los tumores respiratorios, en ciertas realizaciones, pueden no ser las afecciones tratadas mediante la presente invención.

Muchos de los compuestos de la presente invención son 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dionas o 1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurinas y los compuestos relacionados. La estructura general de estas es la estructura (I) como se definió anteriormente. En esta definición y según la descripción, puede ser aplicable lo siguiente:

5 Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Pueden ser C1 a C12 o pueden ser mayores de C12. Pueden ser, por ejemplo, C1 a C6, C1 a C3, C3 a C6 o C6 a C12, p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, octilo, isooctilo, decilo o dodecilo. En ciertos casos pueden contener estructuras cíclicas. Por tanto, pueden ser, o pueden contener, por ejemplo, ciclohexilo, metilciclohexilo, isopropilciclopentilo, ciclobutiletilo, etc. En ciertas realizaciones no tienen estructuras de jaula, tales como adamantilo.

10 Los grupos arilo pueden ser homoaromáticos. Pueden ser bencenoides. Pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos (es decir, contienen más de 2 anillos). Pueden comprender anillos condensados y/o sin condensar. Pueden tener, a menos que se especifique de otra manera, cualquier patrón de sustitución adecuado, p.ej. orto, meta, para. A menos que se especifique, pueden tener cualquier número adecuado de sustituyentes (p.ej. un grupo aromático monocíclico puede tener de 1 a 5 sustituyentes, un grupo aromático bicíclico condensado puede tener de 1 a 7 sustituyentes, etc.).

15 Los grupos heteroarilo pueden tener 1 heteroátomo, o pueden tener 2, 3 o 4 heteroátomos o, en ciertos casos, más de 4. El/los heteroátomo(s) se seleccionan habitualmente (independientemente) de N, S y O, sin embargo en ciertos casos puede haber presentes otros heteroátomos. Los grupos heteroarilo tienen en general 5 o 6 átomos en el anillo, a menos que sean bicíclicos o policíclicos. A menos que se especifique de otra manera, pueden tener cualquier patrón de sustitución adecuado, y pueden tener cualquier número adecuado de sustituyentes. Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos o policíclicos. Los anillos condensados pueden ser cada uno un anillo heteroarilo o un anillo homoarilo, con tal de que al menos uno sea heteroarilo.

20 Los anillos no aromáticos pueden ser, a menos que se especifique de otra manera, carbocíclicos, o pueden contener uno o más heteroátomos, p.ej. 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. Cada heteroátomo puede ser, independientemente, N, S u O, o algún otro heteroátomo. Los anillos pueden tener de 4 a 8 átomos en el anillo, normalmente 5 o 6. Los ejemplos adecuados incluyen los anillos piperazinilo y morfolinilo. El grupo Cy de la estructura (I) puede ser, en algunas realizaciones, un ejemplo de tales anillos.

25 La expresión "sustituido opcionalmente" significa que puede haber presentes uno o más sustituyentes, o puede no haber sustituyentes. Los sustituyentes pueden o no estar presentes en los grupos anteriores (alquilo, arilo, heteroarilo, anillos no aromáticos). Puede haber 0, 1, 2, 3 o 4 o más de 4 sustituyentes en un grupo, como lo dicte la estructura del grupo. Los sustituyentes posibles incluyen los halógenos (p.ej. flúor, cloro o bromo), grupos alquilo, grupos alcoxi (es decir O-alquilo, en el que alquilo es como se definió anteriormente), grupos ariloxi (es decir, O-arilo, en el que arilo es como se definió anteriormente), grupos éster, amida o éster de sulfonato (es decir, CO₂R, CONHR, SO₃R, en los que R es alquilo como se definió anteriormente), sin embargo puede haber presentes otros sustituyentes adicionalmente o alternativamente. En los casos en los que se muestran los sustituyentes, la expresión "sustituido opcionalmente" indica la posibilidad de sustituyentes adicionales que no se muestran. Así, por ejemplo, en la estructura I, cuando se indica que Ar está "sustituido opcionalmente", esto indica la posibilidad de más sustituyentes adicionales para Cy y NR⁵, pero no indica la posibilidad de que Cy o NR⁵ puedan no estar presentes. Así, por ejemplo, en los casos en los que se indica que Ar es un anillo aromático "disustituido", esto se debería considerar que significa que hay solamente dos sustituyentes en el anillo, es decir, sin sustituyentes adicionales distintos de Cy y el nitrógeno de la amida. Por ejemplo, el grupo 1,4-fenileno en el compuesto 1 se considera "disustituido".

30 En las estructuras (I) y (II), n puede ser 1 a 5. Puede ser 1 a 3. Puede ser cualquiera de 1, 2, 3, 4 o 5. El sustituyente D puede ser H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o dialquilamino, y cada uno (distinto de H y halógeno) está sustituido opcionalmente. Los ejemplos incluyen hidrógeno, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, fenilo, trifluorometilo, dimetilamino, N-piperidinilo, N-piperazinilo, N-metil-N'-piperazinilo, etc. En muchas realizaciones, n es 1.

35 En ciertos casos, los sustituyentes R³ y R⁴ son iguales, y en otros son diferentes. En caso de que sean diferentes, dan lugar a la estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos. En general, la estereoquímica en ese carbono (o en cada carbono) puede ser (S) o (R). En el ejemplo particular en el que n es 1 y uno de R³ y R⁴ es H y el otro es un grupo alquilo, una estereoquímica preferida es como se muestra en la estructura (II), en la que Me representa el grupo alquilo. En los casos en los que el grupo alquilo es metilo, se prefiere especialmente esta estereoquímica.

40 Los ejemplos de grupo Ar en la estructura (I) incluyen 1,4-fenileno, 2,5-piridindiílo, 3,6-piridazindiílo, 2,5-pirazindiílo, 2,5-tiofendiílo, 2,4-tiofendiílo, 2,5-furandiílo, 2,4-furandiílo, etc. Los ejemplos de grupo Cy en la estructura (I) incluyen fenilo, tiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, N-imidazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, N-morfolinilo o N-piperazinilo N'-sustituido. Los sustituyentes adecuados en la posición N' del sustituyente piperazinilo incluyen -C(=O)X, en el que X es t-butoxi, neopentilo, metilo, fenilo, p-clorofenilo, bencilo, α,α-difluorobencilo, clorobencilo, fluorobencilo, etc.

45 En ciertas realizaciones, R¹ y R² son iguales. Pueden ser ambos metilo. Pueden ser ambos etilo. En el segundo caso, Ar puede ser 1,4-fenileno y Cy puede ser tiofen-3-ilo.

En ciertas realizaciones D es H. En otras realizaciones, D es metilo, ciclopropilo, trifluorometilo, fenilo, dimetilamino, morfolin-N-ilo, tiofen-3-ilo o bromo. En caso de que D no sea H (p.ej., es metilo, ciclopropilo, trifluorometilo, fenilo, dimetilamino, morfolin-N-ilo, tiofen-3-ilo o bromo), Ar puede ser 1,4-fenileno y Cy puede ser tiofen-3-ilo.

5 En ciertas realizaciones, n es 1 y en otras es 2 o 3. En caso de que n sea 2 o 3, Ar puede ser 1,4-fenileno y Cy puede ser tiofen-3-ilo o tiazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos H, o ambos metilo. En otras realizaciones, uno es H y el otro es metilo o etilo. En caso de que no sean ambos H, Ar puede ser 1,4-fenileno. De manera alternativa, si no son ambos H, Ar es 1,4-fenileno o Cy es fenilo o es tiazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones R⁵ es H.

10 En ciertas realizaciones Ar es 1,4-fenileno y Cy es tiofen-3-ilo o tiazol-2-ilo. En realizaciones particulares, Ar es 1,4-fenileno y Cy es tiofen-3-ilo.

15 En una realización particular, R¹ y R² son ambos Me, D es H, n es 1 y R³ y R⁴ son ambos H. En esta realización, se prefiere que si Ar es 1,4-fenileno, Cy no sea tiofen-3-ilo. En una variación de esta realización, R¹ y R² no son ambos metilo, o D no es H, o n no es 1, o R³ y R⁴ no son ambos H (opcionalmente más de uno de estos, y en casos particulares todos estos son aplicables) y Ar es 1,4-fenileno y Cy es tiofen-3-ilo o tiazol-2-ilo (opcionalmente Ar es 1,4-fenileno y Cy es tiofen-3-ilo).

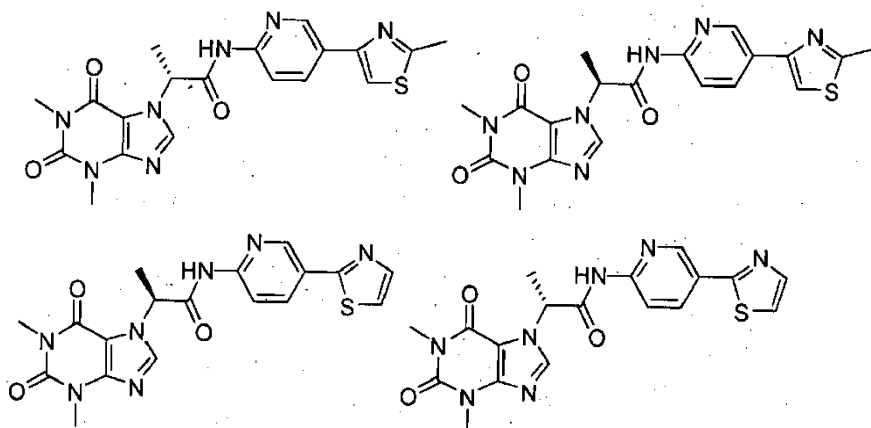
En ciertas realizaciones, uno o más, opcionalmente todos, los compuestos 7, 13, 27, 28, 39, 42, 43, 44, 58, 65, 71, 80 y 83 como se definen más adelante en la presente memoria se pueden excluir del alcance de la invención. En ciertas realizaciones, uno o más, opcionalmente todos, los compuestos 8, 12, 55 y 85 también se pueden excluir.

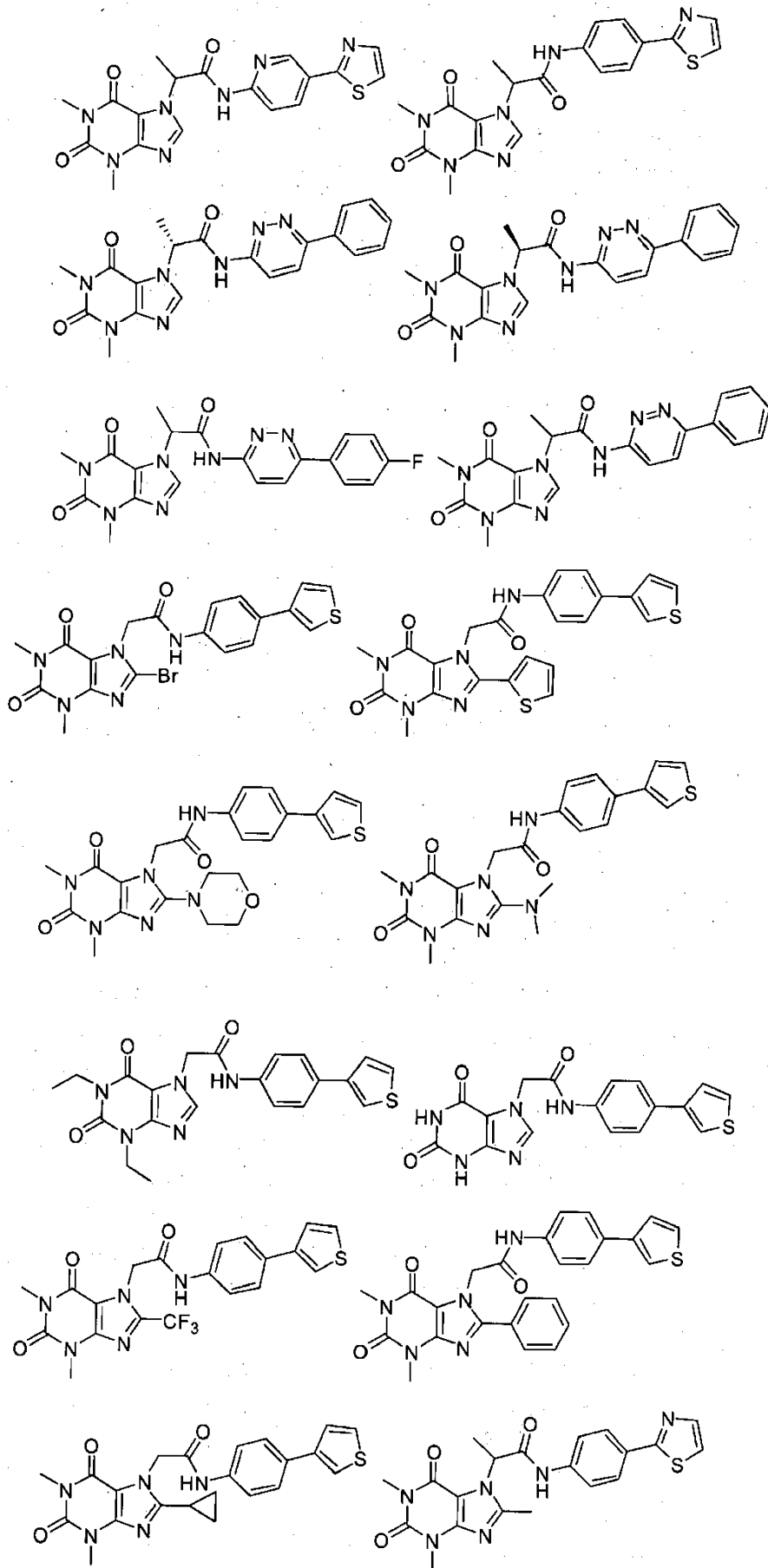
20 En ciertas realizaciones, Ar y Cy no son ambos anillos fenilo sustituidos opcionalmente. En ciertas realizaciones, al menos uno de Ar y Cy es heteroaromático o no aromático. En ciertas realizaciones, al menos uno de Ar y Cy es heteroaromático.

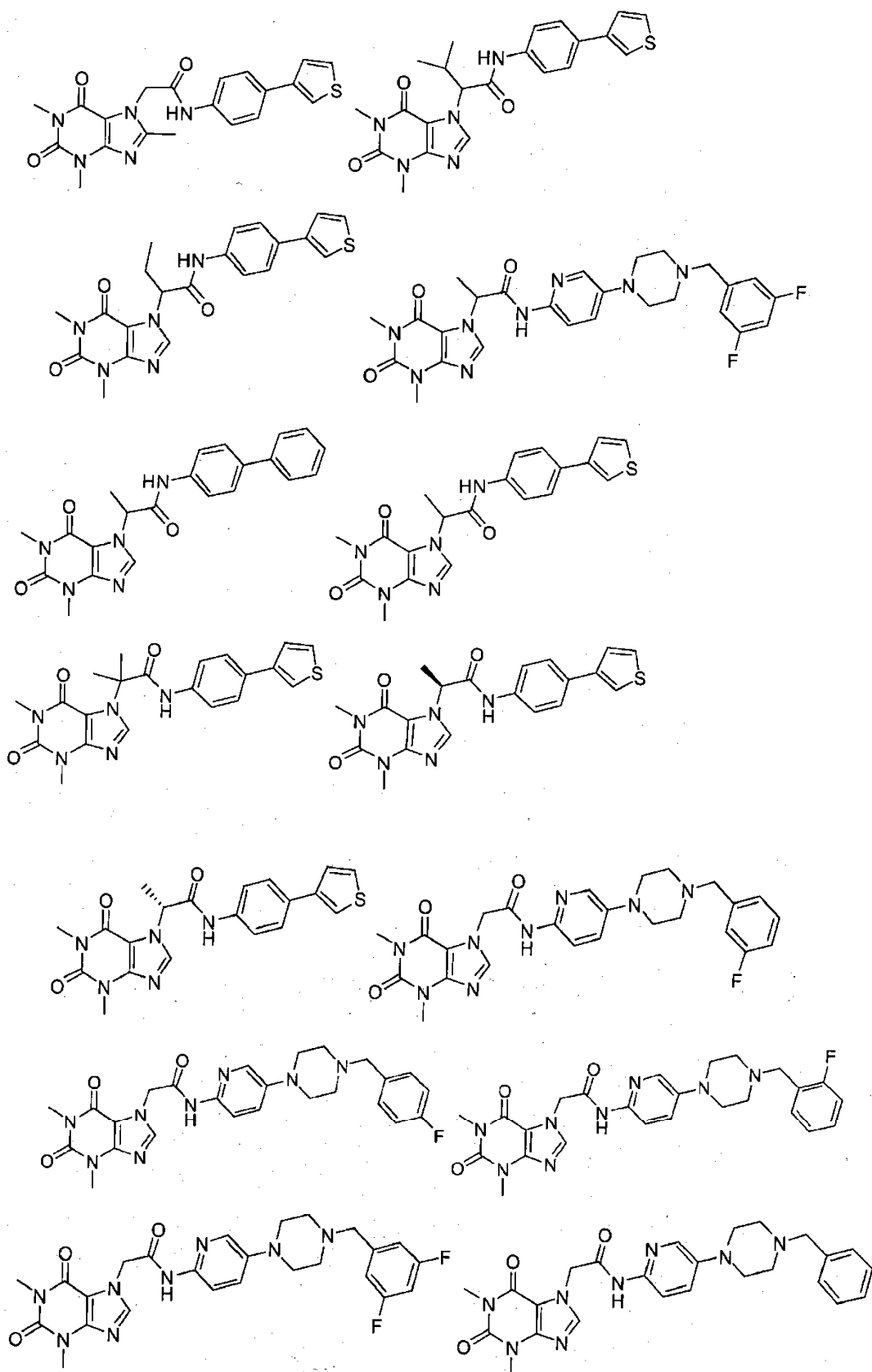
25 En ciertas realizaciones, si Ar es 1,4-fenileno o 2,5-piridilo, Cy no tiene más de 1 átomo de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, si Ar es un anillo de 5 miembros, no es oxazolidiilo. En otras realizaciones, si Ar es un anillo de 5 miembros, puede ser tiofendiilo, p.ej. tiofen-2,4-diilo. En el contexto de la presente memoria descriptiva, la referencia a "si A entonces B" se debería considerar que indica las posibilidades de que A no sea el caso o que tanto A como B sean el caso. Por lo tanto, por ejemplo, la afirmación "si Ar es un anillo de 5 miembros, puede ser tiofendiilo" se puede considerar que significa que Ar no es un anillo de 5 miembros, o que Ar es un anillo tiofendiilo. En tales casos, Ar podría ser, por ejemplo, un anillo pirindindiilo, pero no podría ser un anillo furandiilo.

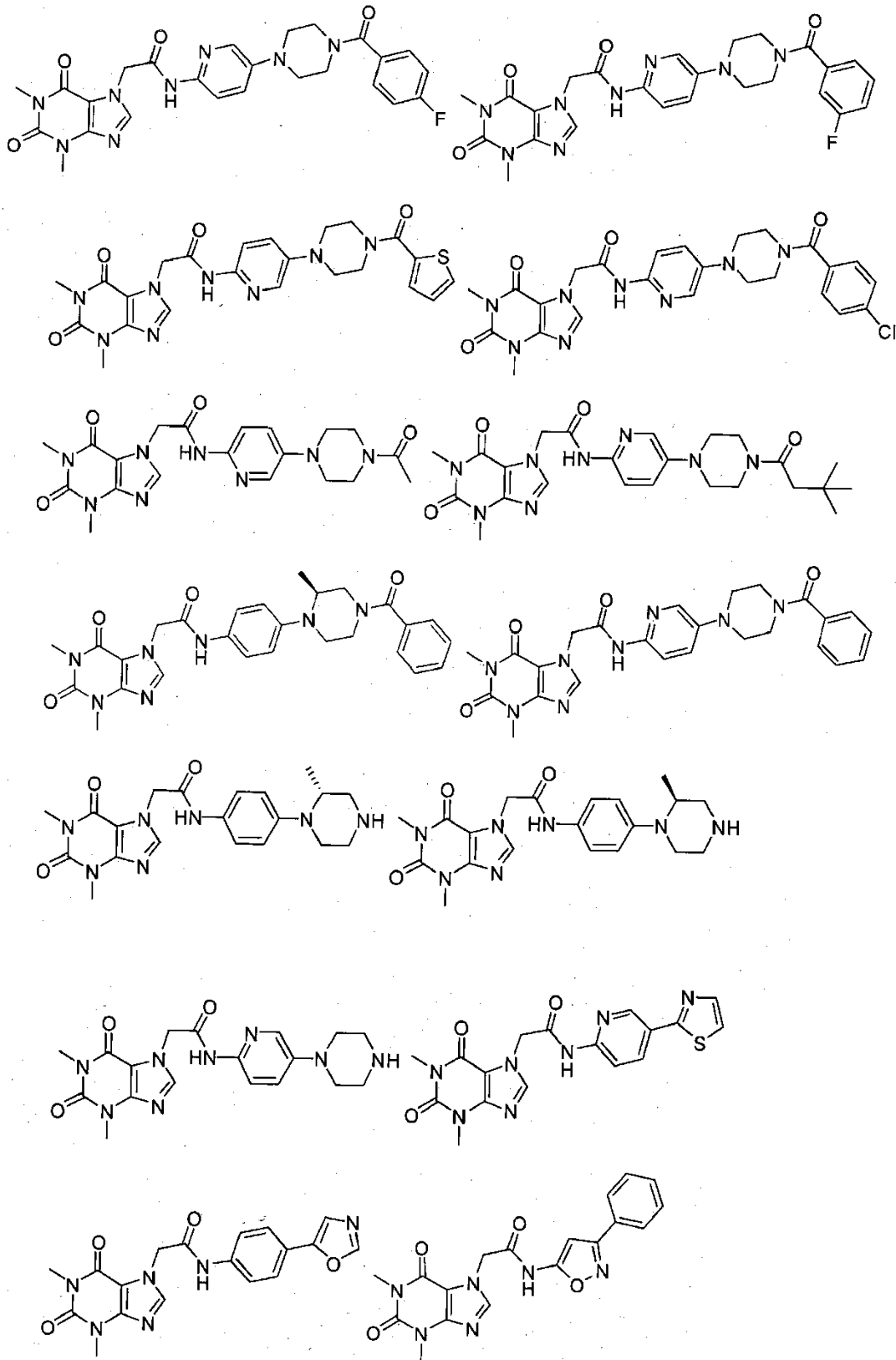
30 Se entenderá que muchas (aunque no todas) las limitaciones expuestas anteriormente en las diversas realizaciones se pueden usar juntas en combinación, y la presente invención contempla explícitamente tales combinaciones cuando son viables.

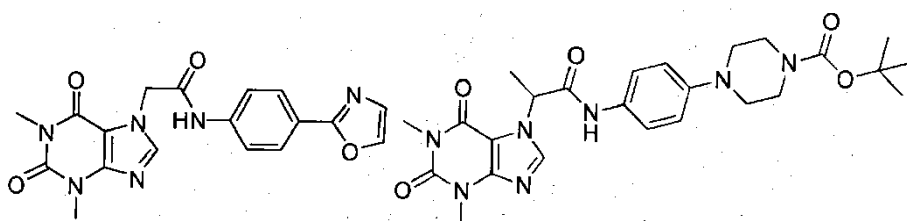
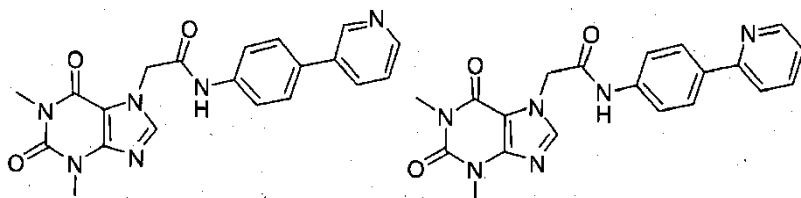
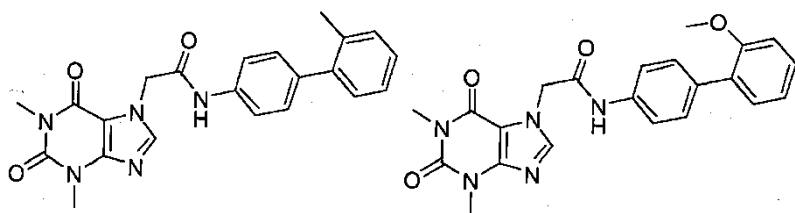
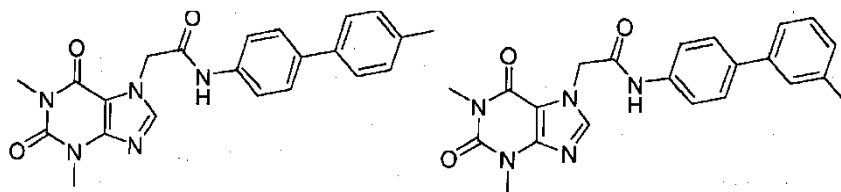
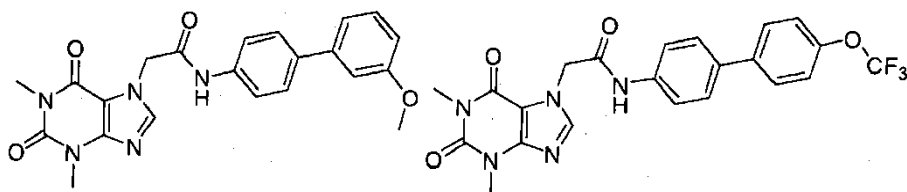
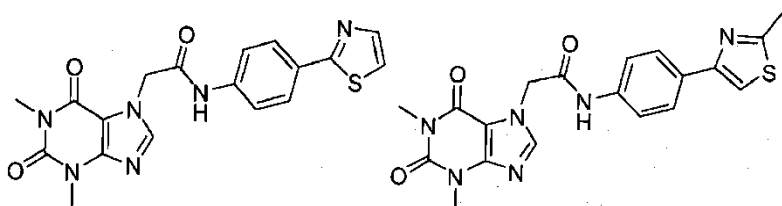
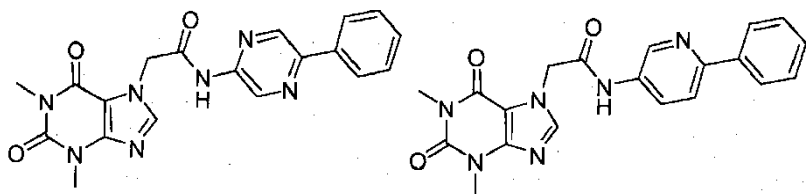
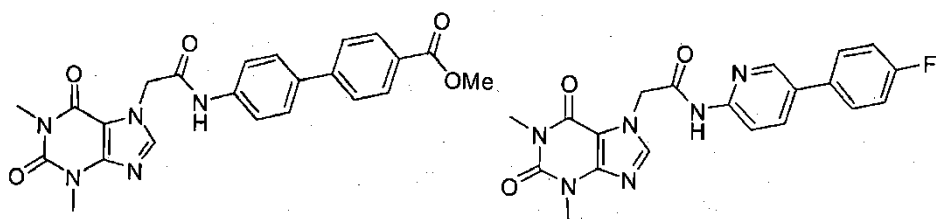
Los ejemplos específicos (pero no limitantes) de los compuestos de la presente invención se exponen a continuación:

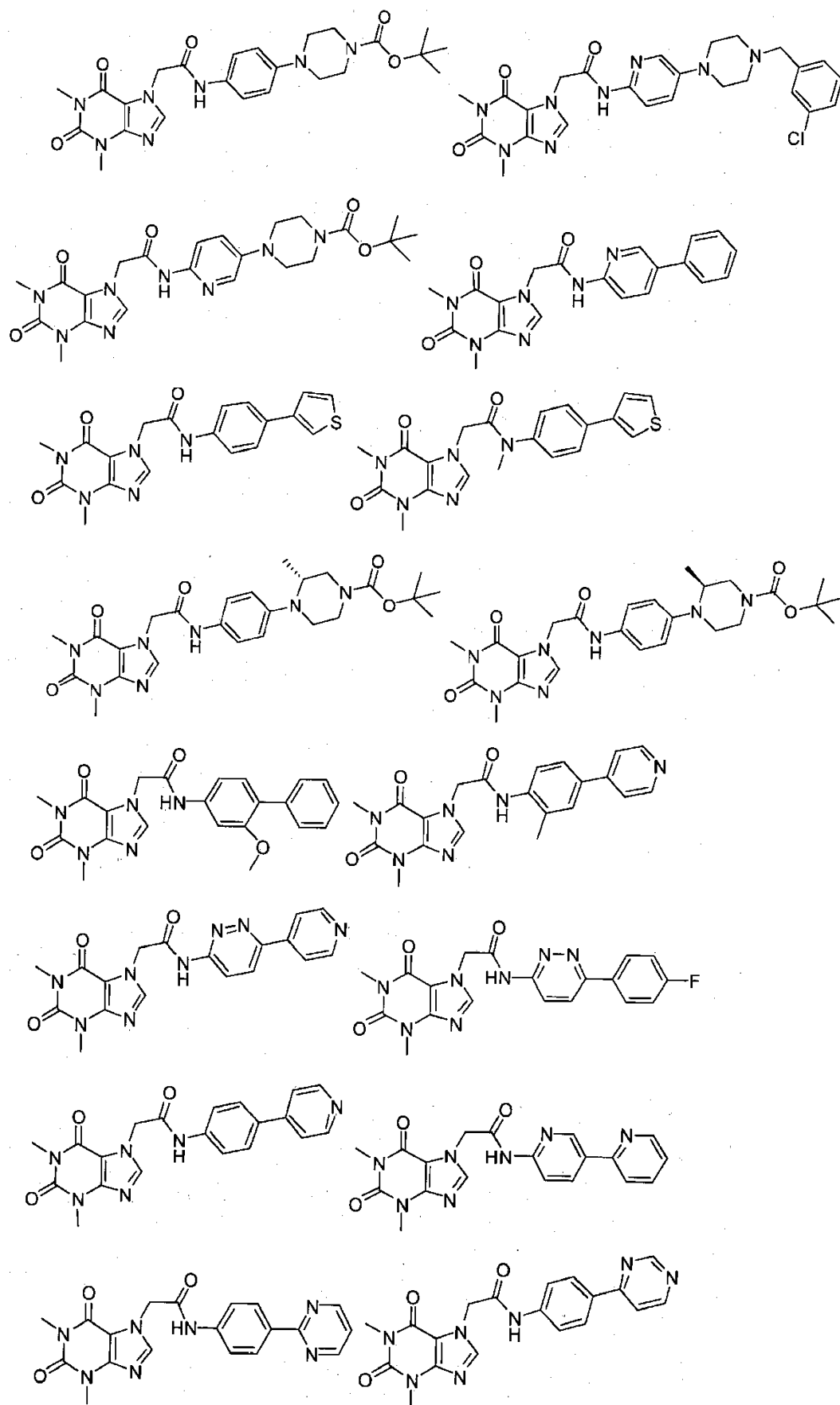


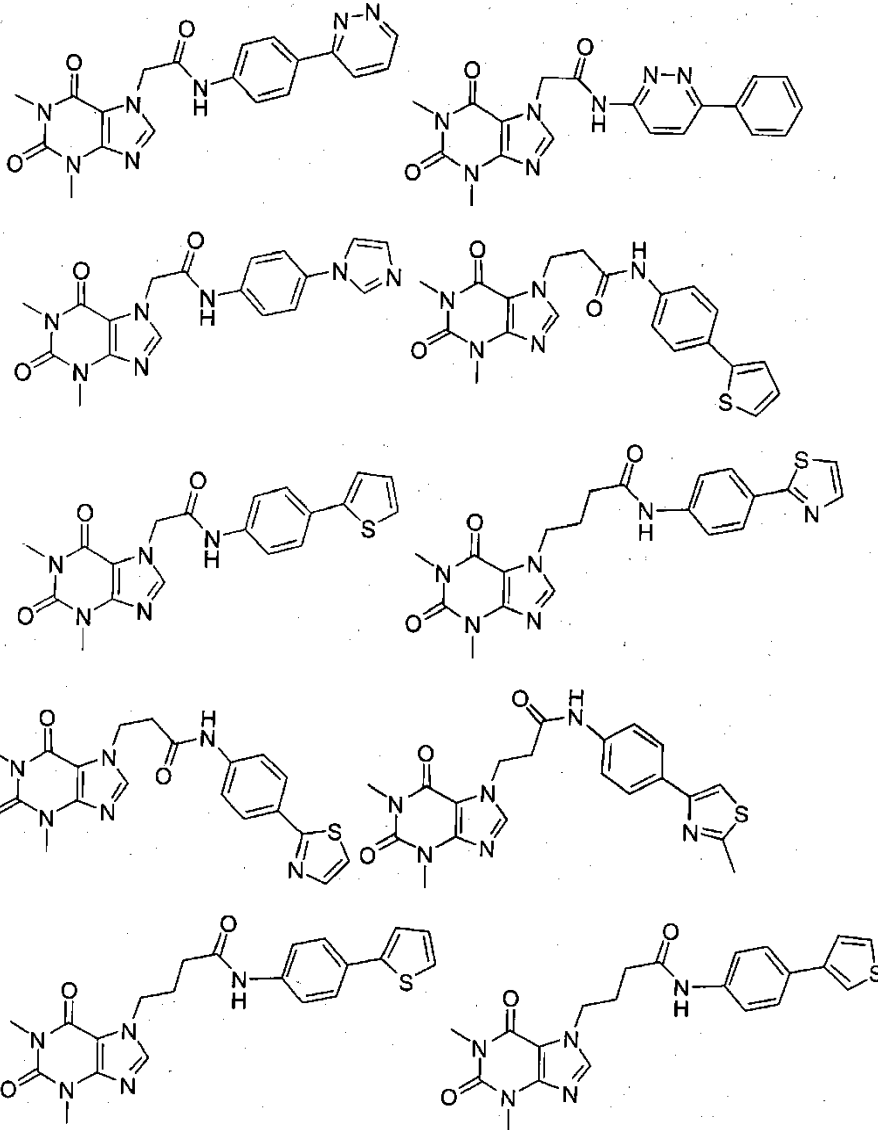




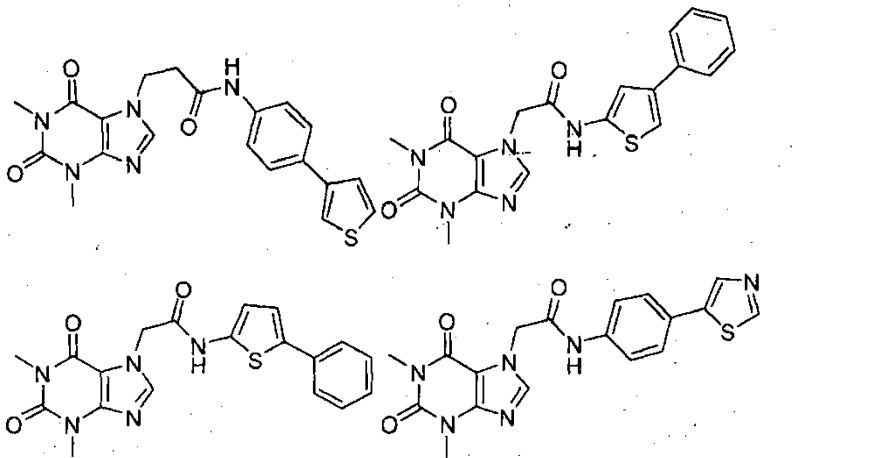








5



10

Los compuestos de la presente invención pueden tener una CI_{50} hacia STF3A menor de alrededor de 10 micromolar. La CI_{50} puede ser menor de alrededor de 5, 2, 1, 0,5, 0,2 o 0,1 micromolar. Puede ser de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 10 micromolar, o entre alrededor de 0,01 y 5, 0,01 y 1, 0,01 y 0,5, 0,01 y 0,1, 0,01 y 0,05, 0,1 y 5, 0,1 y

1, 0,1 y 0,5, 0,1 y 10, 0,5 y 10, 1 y 10, 5 y 10, 1 y 5 o 0,1 y 0,5, p.ej. alrededor de 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 micromolar. Un método adecuado para ensayar la CI_{50} es el siguiente: se siembran aproximadamente 5000 células en 75 μ l de medio de cultivo en cada pocillo de placas negras de 96 pocillos y se incuban durante la noche a 37 °C. Después se añaden 25 μ l del compuesto diluido en serie a las células, lo que proporciona la concentración final. Después de 1 día de tratamiento, se añaden 100 μ l de un reactivo de ensayo luminiscente de la viabilidad celular a cada pocillo y se incuba durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se mide la luminiscencia para determinar la CI_{50} .

El compuesto puede ser tal que no module, o no inhiba, TRPA1. Puede no inhibir TRPA1 a una CI_{50} de alrededor de 10 micromolar, o de alrededor de 5 micromolar, o de alrededor de 2 micromolar, o de alrededor de 1 micromolar. Puede no ser un inhibidor de TRPA1. La expresión "no inhibir", en este contexto, puede referirse a una inhibición de menos de alrededor del 10%, o menos de alrededor del 5, 2 o 1% a la concentración especificada.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la fosforilación del co-receptor LRP6 en células de teratocarcinoma PA-1 y/o en células de adenocarcinoma pancreático HPAF-II más de alrededor del 40% después de 4 horas a una concentración de alrededor de 2 micromolar. En este contexto, la inhibición del 40% indica que la concentración de LRP6 fosforilado después de 4 horas es un 40% inferior que un control al que no se añadió el compuesto inhibidor. La inhibición en las condiciones especificadas puede ser mayor de alrededor del 40%, o mayor de alrededor del 45, 50 o 55%, y puede ser, por ejemplo, de alrededor del 40, 45, 50, 55 o 60%. La inhibición se puede conseguir con una concentración de menos de alrededor de 3 micromolar, o menos de alrededor de 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1 o 0,05 micromolar, o a una concentración de entre alrededor de 0,003 y 2 micromolar, o entre alrededor de 0,003 y 1,5 micromolar, 0,003 y 1 micromolar, 0,003 y 0,5 micromolar, 0,003 y 0,2 micromolar, 0,003 y 0,1 micromolar, 0,003 y 0,05, 0,003 y 0,01, 0,01 y 2, 0,1 y 2, 0,01 y 0,1, 0,01 y 1, 0,01 y 0,1 y 0,05 o 0,005 y 0,5 micromolar, p.ej. a una concentración de alrededor de 0,003, 0,005, 0,01, 0,002, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 1,5 o 2 micromolar.

Los compuestos de la presente invención se pueden fabricar como se ejemplifica en los Ejemplos proporcionados en la presente memoria. Un método habitual implica acoplar 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona (o un derivado adecuado, tal como un cloruro de ácido) con una amina $H_2N-Ar-Cy$ (o un derivado protegido de ella si Ar o Cy tienen sustituyentes reactivos distintos de NH_2). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una amina adecuada, habitualmente una amina terciaria tal como HATU y/o trietilamina.

La presente invención abarca en particular la forma anhidra de la base libre de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida, las composiciones farmacéuticas que contienen la forma anhidra de esta base libre y los métodos de uso de la forma anhidra de la base libre en el tratamiento de ciertas afecciones médicas. Este compuesto se indica en la presente memoria como el Compuesto 5.

En el desarrollo de un fármaco en una forma sólida adecuada para ampliar la escala y para la producción según cGMP y finalmente para el uso clínico y comercial, un nivel aceptable de actividad farmacológica hacia el objetivo de interés es solamente una de las variables importantes que se deben considerar. Por ejemplo, en la formulación de composiciones farmacéuticas, es fundamental que la sustancia farmacéuticamente activa esté en una forma que se pueda reproducir de manera fiable en un proceso de fabricación comercial, y que sea lo suficientemente robusta para resistir las condiciones a las que se expone la sustancia farmacéuticamente activa.

Con respecto a la fabricación, es importante que durante la fabricación comercial el proceso de fabricación de la sustancia farmacéuticamente activa sea tal que el mismo material se reproduzca cuando se usen las mismas condiciones de fabricación. Además, es deseable que la sustancia farmacéuticamente activa exista en una forma sólida en la que los cambios menores en las condiciones de fabricación no conduzcan a cambios importantes en la forma sólida de la sustancia farmacéuticamente activa producida. Por ejemplo, es importante que el proceso de fabricación produzca un material que tenga las mismas propiedades cristalinas de manera fiable y también produzca un material que tenga el mismo nivel de hidratación.

Además, es importante que la sustancia farmacéuticamente activa sea estable a la degradación, la higroscopicidad y los cambios posteriores en su forma sólida. Esto es importante para facilitar la incorporación del ingrediente farmacéuticamente activo en las formulaciones farmacéuticas. Si la sustancia farmacéuticamente activa es higroscópica ("pegajosa") en el sentido de que absorbe agua (lentamente o a lo largo del tiempo), es casi imposible formular de manera fiable la sustancia farmacéuticamente activa en un fármaco, ya que la cantidad de sustancia a añadir para proporcionar la misma dosis variará enormemente dependiendo del grado de hidratación. Además, las variaciones en la hidratación o la forma sólida ("polimorfismo") pueden conducir a cambios en las propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o la velocidad de disolución, lo que podría conducir a su vez a una absorción oral irregular en un paciente.

Por lo tanto, la estabilidad química, la estabilidad del estado sólido, y el "tiempo de conservación" del agente farmacéuticamente activo son factores muy importantes. En una situación ideal, el agente farmacéuticamente activo y cualquier composición que lo contenga deberían poder almacenarse de manera eficaz a lo largo de periodos apreciables de tiempo sin exhibir un cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo, tales como su actividad, contenido de humedad, características de solubilidad, forma sólida, y similares.

Con respecto a 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida, se llevaron a cabo estudios iniciales con la base libre, la forma química preferida, e indicaron que fue prevalente el polimorfismo, y se descubrió que el compuesto adoptó más de una forma cristalina dependiendo de las condiciones de fabricación. Además, se observó que el contenido de humedad varió de lote a lote.

- 5 Por lo tanto, los inventores han preparado una única forma polimórfica de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida que supera o mejora uno o más de los problemas identificados anteriormente.

La presente invención, por lo tanto, abarca una forma anhidra de la base libre (polimorfo individual no hidratado) de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-il)-n-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida.

- 10 La base libre anhidra puede ser cristalina. La base libre anhidra cristalina muestra en la difracción de rayos X un pico en la escala 2θ a $22,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. También muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2θ a $5,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ y $14,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. En particular, muestra en la difracción de rayos X al menos cuatro picos en la escala 2θ seleccionados del grupo que consiste en $5,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ y $12,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $14,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $24,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ y $31,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$. De manera específica, muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2θ de $5,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ y $12,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $14,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $19,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $20,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $24,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $24,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $25,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $27,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $27,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $29,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $31,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ y $32,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

- 15 La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende la base libre anhidra como se describió anteriormente. También abarca un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la base libre anhidra de la invención a un paciente que lo necesita. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer. Además, abarca el uso de la base libre anhidra de la invención en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como un cáncer. Además abarca el uso de la base libre anhidra de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer.

- 20 En la presente memoria también se describen composiciones para la modulación de la actividad de Wnt, opcionalmente para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la ruta de Wnt. Estas incorporan el compuesto de estructura I como se definió anteriormente, junto con uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 25 Los compuestos y agentes moduladores e inhibidores de la presente invención se pueden administrar como composiciones de manera terapéutica o preventiva. En una aplicación terapéutica, se administran las composiciones a un paciente que ya padece una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente la enfermedad y sus complicaciones. La composición debería proporcionar una cantidad del compuesto o agente suficiente para tratar de manera eficaz al paciente.

- 30 El nivel de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluirán: el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto o agente empleado; la composición empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración; la vía de administración; la velocidad de captación del agente o compuesto; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el tratamiento, junto con otros factores relacionados muy conocidos en medicina.

- 35 Un experto en la técnica sería capaz, mediante experimentación rutinaria, de determinar una cantidad atóxica eficaz del agente o compuesto que se requeriría para tratar las enfermedades aplicables.

- 40 En general, se espera que una dosis eficaz esté en el intervalo de alrededor de 0,0001 mg a alrededor de 1000 mg por kg de peso corporal por 24 horas; en general, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 750 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 0,01 mg a alrededor de 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 0,1 mg a alrededor de 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 0,1 mg a alrededor de 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 1,0 mg a alrededor de 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas; Más en general, se espera que un intervalo de dosis eficaz esté en el intervalo de alrededor de 1,0 mg a alrededor de 200 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 1,0 mg a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 1,0 mg a alrededor de 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 1,0 mg a alrededor de 25 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 5,0 mg a alrededor de 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 5,0 mg a alrededor de 20 mg por kg de peso corporal por 24 horas; alrededor de 5,0 mg a alrededor de 15 mg por kg de peso corporal por 24 horas;

- 45 De manera alternativa, una dosis eficaz puede ser de hasta alrededor de 500 mg/m². En general, se espera que una dosis eficaz esté en el intervalo de alrededor de 25 a alrededor de 500 mg/m², preferiblemente alrededor de 25 a alrededor de 350 mg/m², más preferiblemente alrededor de 25 a alrededor de 300 mg/m², todavía más preferiblemente alrededor de 25 a alrededor de 250 mg/m², incluso más preferiblemente alrededor de 50 a alrededor de 250 mg/m², y todavía incluso más preferiblemente alrededor de 75 a alrededor de 150 mg/m².

En general, en las aplicaciones terapéuticas, el tratamiento normalmente sería durante la duración del estado patológico.

5 Además, será evidente para alguien de experiencia habitual en la técnica que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales se determinarán por la naturaleza y el grado del estado patológico a tratar, la forma, la vía y el sitio de administración, y la naturaleza del individuo particular a tratar. Además, se pueden determinar tales condiciones óptimas mediante técnicas convencionales.

También será evidente para alguien de experiencia habitual en la técnica que el curso óptimo del tratamiento, tal como el número de dosis de la composición proporcionadas al día durante un número definido de días, lo pueden determinar los expertos en la técnica mediante el uso de ensayos convencionales de determinación del curso de tratamiento.

10 En general, se pueden preparar composiciones adecuadas según los métodos que conocen los expertos habituales en la técnica, y por lo tanto pueden incluir un vehículo, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones se pueden administrar mediante vías habituales. En general, las composiciones se pueden administrar mediante la vía parenteral (p.ej., intravenosa, intraespinal, subcutánea o intramuscular), oral o tópica. Más preferiblemente, la administración es mediante la vía parenteral.

15 Los vehículos, diluyentes y adyuvantes deben ser "aceptables" desde el punto de vista de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

20 Los ejemplos de vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables son agua desmineralizada o destilada; solución salina; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, o aceite de coco; aceites de silicona, que incluyen polisiloxanos, tales como metil polisiloxano, fenil polisiloxano y metilfenil polisiloxano; siliconas volátiles; aceites minerales tales como parafina líquida, parafina blanda o escualano; derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa; alcanoles inferiores, por ejemplo etanol o iso-propanol; aralcanoles inferiores; polialquilen glicoles inferiores o alquilen glicoles inferiores, por ejemplo polietilén glicol, polipropilén glicol, etilén glicol, propilén glicol, 1,3-butilén glicol o glicerina; ésteres de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo u oleato de etilo; polivinilpirridona; agar; carragenano; goma de tragacanto o goma arábiga, y vaselina. En general, el vehículo o los vehículos constituirán del 10% al 99,9% en peso de las composiciones.

30 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para la administración mediante inyección, en forma de una formulación adecuada para ingestión oral (tal como cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, elixires, por ejemplo), en forma de aerosol adecuado para la administración mediante inhalación, tal como mediante inhalación intranasal o inhalación oral, en una forma adecuada para la administración parenteral, es decir, inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa.

35 Para la administración en forma de una disolución o suspensión inyectable, los diluyentes o vehículos parenteralmente aceptables atóxicos pueden incluir disolución de Ringer, solución salina isotónica, solución salina tamponada con fosfato, etanol y 1,2-propilén glicol.

40 Algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, excipientes y adyuvantes adecuados para uso oral incluyen aceite de cacahuete, parafina líquida, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato sódico, goma arábiga, goma de tragacanto, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, gelatina y lecitina. Además, estas formulaciones orales pueden contener agentes aromatizantes y colorantes adecuados. Cuando se usan en forma de cápsulas, las cápsulas se pueden revestir con compuestos tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, que retrasan la disgregación.

Los adyuvantes incluyen en general emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, conservantes, bactericidas y agentes tamponadores.

45 Las formas sólidas para la administración oral pueden contener aglutinantes aceptables en la práctica farmacéutica humana y veterinaria, edulcorantes, agentes disgregantes, diluyentes, aromas, agentes de revestimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardantes. Los aglutinantes adecuados incluyen goma arábiga, gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa o polietilén glicol. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma guar, goma de xantano, bentonita, ácido alginico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato cálcico, silicato cálcico o fosfato dicálcico. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, aromas de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de revestimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato sódico, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metil parabeno, propil parabeno o bisulfito sódico. Los lubricantes adecuados incluyen estearato magnésico, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico o talco. Los agentes retardantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formas líquidas para la administración oral pueden contener, además de los agentes anteriores, un vehículo líquido. Los vehículos líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de coco, parafina líquida, etilen glicol, propilen glicol, polietilen glicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

5 Las suspensiones para la administración oral pueden comprender además agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, poli-vinil-pirrolidona, alginato sódico o alcohol acetílico. Los agentes dispersantes adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono- o di-oleato, -estearato o -laurato de polioxietilén sorbitol, mono- o di-oleato, -estearato o -laurato de polioxietilén sorbitán, y
10 similares.

Las emulsiones para la administración oral pueden comprender además uno o más agentes emulsionantes. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes dispersantes como se ejemplificaron anteriormente, o gomas naturales tales como goma guar, goma arábica o goma de tragacanto.

15 Los métodos para preparar composiciones administrables parenteralmente son evidentes para los expertos en la técnica, y se describen con más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 15^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., incorporado en la presente memoria como referencia.

La composición puede incorporar cualquier tensioactivo adecuado, tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tales como ésteres de sorbitán o los derivados de polioxietileno de los mismos. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silicosas, y otros ingredientes tales como lanolina.
20

Las composiciones también se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas, y están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido atóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las composiciones en forma de liposomas pueden contener estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica, y respecto a esto se hace referencia específica a: Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), pág. 33 y sig., cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia.
25

La formulación oral se puede formular con uno o más ingredientes farmacológicamente aceptables para fabricar un comprimido o cápsula, etc., con un revestimiento entérico. Los métodos para tales formulaciones son muy conocidos para los expertos en la técnica (véase, p.ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a ed. (1995) Mack Publishing Company, Easton, Pa.; incorporado en la presente memoria como referencia). El revestimiento entérico puede ser un revestimiento entérico que mejore la administración de la composición o el/los fármaco(s) activo(s) en regiones específicas del tracto gastrointestinal para obtener una biodisponibilidad mejorada, tal como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos de América n° 20040162263, titulada "Formulaciones farmacéuticas que seleccionan como objetivo regiones específicas del tracto gastrointestinal", de Sands *et al*, y publicada el 19 de agosto de 2004.
30
35

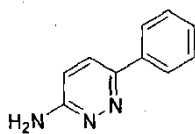
Ejemplos

Los siguientes ejemplos proporcionan los compuestos según la presente invención junto con varios esquemas sintéticos generales para preparar los compuestos. Cada esquema sintético se ha ilustrado con un ejemplo específico, y los ejemplos siguientes que se pueden producir mediante el mismo proceso general. La persona experta en la técnica apreciará fácilmente las variaciones necesarias en el ejemplo ilustrado de cada esquema sintético para preparar otros compuestos relacionados.
40

Síntesis de aminas

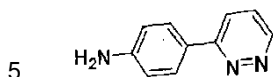
45 Método A de Suzuki: Una disolución agitada del haluro de arilo (1 equiv.), ácido borónico (1,5 equiv.) y carbonato sódico (2 equiv.) en tolueno (0,08 M) y agua (0,32 M) se desgasificó durante 15 min con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a reflujó durante 16 h. Tras la finalización del material inicial, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto purificado.
50

Síntesis de 6-fenilpiridazin-3-amina.



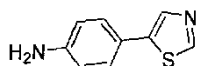
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96-7,94 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,82-7,80 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,64 (s ancho, 2H). LC-MS: m/z 172,0 (M+H) con una pureza del 82%.

Síntesis de 4-(piridazin-3-il)anilina.



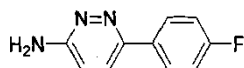
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,01-9,0 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,01-7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 6,68-6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,61 (s, 2H).

Síntesis de 4-(tiazol-5-il)anilina.



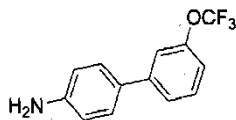
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,33-7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,60-6,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,42 (s, 2H).

Síntesis de 6-(4-fluorofenil)piridazin-3-amina.



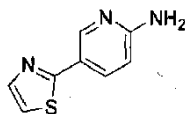
15 ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 8,02-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,5 (s, 2H). LC-MS: m/z 190 (M+H) con una pureza del 99%.

Síntesis de 3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina.



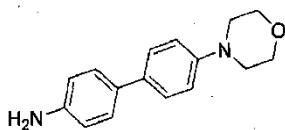
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 4H), 7,09 - 7,11 (m, 1H), 6,74 - 6,77 (m, 2H), 3,77 (s ancho, 2H).

20 Síntesis de 5-(tiazol-2-il)piridin-2-amina.



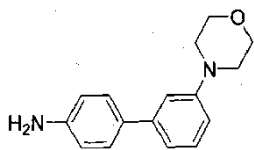
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,64 - 6,66 (m, 1H). LC-MS: m/z 178 (M+H).

Síntesis de 4'-morfolinobifenil-4-amina.



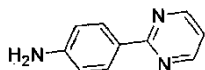
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,39 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 4,80$ Hz, 4H), 3,09 (t, $J = 4,80$ Hz, 4H).

Síntesis de 3'-morfolinobifenil-4-amina.

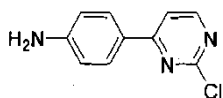


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,32 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 - 6,97 (m, 1H), 6,78 - 6,81 (m, 1H), 6,60 - 6,62 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,80 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 4,80 Hz, 4H). LC-MS: m/z 255 (M+H) con una pureza del 88%.

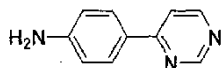
5 Síntesis de 4-(pirimidin-2-il)anilina.



Síntesis de 4-(2-cloropirimidin-4-il)anilina.



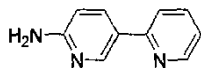
10 ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (s, 2H). MS (ESI): m/z 206 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 99%.



15 A una disolución agitada de 4-(2-cloropirimidin-4-il)anilina (1 equiv.) en metanol (0,1 M) y un 10% de NaOH acuoso (0,24 M) se le añadió un 10% de Pd/C (20 %p) y se agitó bajo una presión de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó con un 30% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 4-(pirimidin-4-il)anilina en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H). MS (ESI): m/z 172 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 94%.

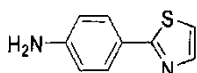
20 Método B de Suzuki: Una disolución de haluro de arilo (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,12 M) y agua (0,5 M) se trató con el ácido o éster borónico respectivo (1,2 equiv.), triciclohexilfosfina (0,1 equiv.) y K_3PO_4 (2 equiv.) a temperatura ambiente. Se hizo pasar gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se evaporaron en rotavapor y se secaron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto purificado.

25 Síntesis de 2,3'-bipiridin-6'-amina.



30 MS (ESI): m/z 172,13 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-(tiazol-2-il)anilina.



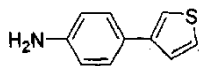
^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,8 (s ancho, 2H). LC-MS: m/z 175 [M-H]⁻. Pureza del 62%.

35 Método C de Suzuki: Una disolución agitada de haluro de arilo (1,1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,7 M) y agua (3,5 M) se trató con el ácido o éster borónico respectivo (1 equiv.) y K_2CO_3 (2,4 equiv.) a temperatura ambiente. Se hizo pasar gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,02 equiv.) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con acetato de

etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se evaporaron en rotavapor y se secaron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto purificado.

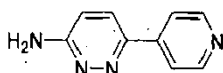
Síntesis de 4-(tiofen-3-il)anilina.

5



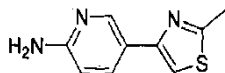
^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,7 (s ancho, 2H). MS (ESI): m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 97%.

Síntesis de 6-(piridin-4-il)piridazin-3-amina.



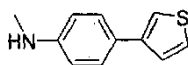
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,96-7,94 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,82-7,80 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,64 (s ancho, 2H). LC-MS: m/z 172,0 (M+H) con una pureza del 82%.

Síntesis de 5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-amina.



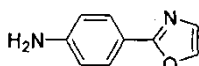
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,58-8,57 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,94-7,92 (1H, dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz), 7,15 (1H, s), 6,56-6,54 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,54 (2H, s ancho), 2,76 (3H, s).

Síntesis de N-metil-4-(tiofen-3-il)anilina.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45-7,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 6,65-6,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,77-3,58 (s ancho, 1H), 2,87 (s, 1H).

20 Síntesis de 4-(oxazol-2-il)anilina.

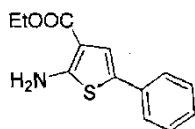


25 A una disolución de 2-(4-nitrofenil)oxazol disponible comercialmente, 1 (1 equiv.) en metanol (0,05 M), se le añadió Pd/C (10% en peso) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de globo de gas H_2 durante 4 h. Tras la finalización del material inicial, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(oxazol-2-il)anilina, 2 en forma de un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,63-6,61 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,68 (s ancho, 2H). LC-MS: m/z 161,0 (M+H) con una pureza del 97%.

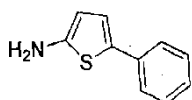
Síntesis de 5-feniltiofen-2-amina.

Etapas 1: Preparación de 2-amino-5-feniltiofen-3-carboxilato de etilo.

30



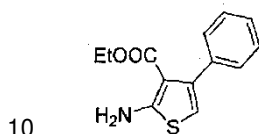
35 Una disolución agitada del aldehído o la cetona respectiva (1 equiv.), ciano acetato de etilo (1 equiv.) y S en polvo en etanol (1,6 M) se trató con morfolina (5 M) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Tras la finalización del material inicial, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45-7,43 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,0 (s ancho, 2H), 4,33-4,27 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,39-1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 248,2 (M+H) con una pureza del 94%.



Etapa 2: Preparación de 5-feniltiofen-2-amina.

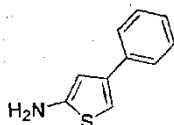
- 5 A una disolución de 2-amino-5-feniltiofen-3-carboxilato de etilo (1 equiv.) en etanol (0,04 M) se le añadió un 50% de HCl ac. (0,04 M) y mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Tras la finalización del material inicial, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío y se basificó con una disolución ac. de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto purificado. LC-MS: m/z 176,8 (M+H) con una pureza del 61%.

Síntesis de 4-feniltiofen-2-amina.



Etapa 1: Preparación de 2-amino-4-feniltiofen-3-carboxilato de etilo.

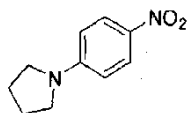
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30-7,28 (m, 5H), 6,07 (s ancho, 1H), 6,05 (s ancho, 2H), 4,06-4,00 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,94-0,91 (t, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 248,03 (M+H) con una pureza del 98%.



- 15 Etapa 2: Preparación de 4-feniltiofen-2-amina.

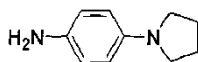
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,60-7,58 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H). LC-MS: m/z 176,0 (M+H) con una pureza del 94%.

Síntesis de 4-(pirrolidin-1-il)anilina.



- 20 Etapa 1: Preparación de 1-(4-nitrofenil)pirrolidina.

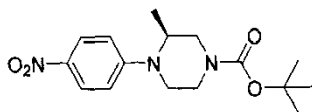
- 25 Se añadió carbonato potásico (2 equiv.) y la amina respectiva (1,1 equiv.) a una disolución agitada de 1-fluoro-4-nitrobenceno, 1 (1 equiv.) en DMSO anhidro (0,5 M), y se agitó a 120 °C durante 18 h. Tras el consumo del material inicial, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante el uso de cromatografía en columna para proporcionar el producto purificado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,05 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,38 (m, 4H), 1,99 (m, 4H). LC-MS: m/z 193 (M+H)



Etapa 2: Preparación de 4-(pirrolidin-1-il)anilina.

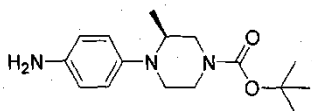
- 30 Se disolvió 1-(4-nitrofenil)pirrolidina en acetato de etilo (0,05 M) y se redujo con un aparato H-Cube a 50 °C, 10 bar. La reducción se completó en 2 ciclos. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo bruto se purificó mediante el uso de cromatografía en columna para proporcionar el producto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,49 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,34 (d, J=8,4 Hz), 4,24 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 1,87 (m, 4H). LC-MS: m/z 163 (M+H).

Síntesis de (S)-4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1: Preparación de (S)-3-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 - 8,12 (m, 2H), 6,79 - 6,77 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 4,13 - 3,96 (m, 3H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 363 ($M+H+41$).

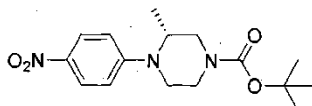


5

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 3,53 (s ancho, 3H), 3,26 (s ancho, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,87 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 292 ($M+H$).

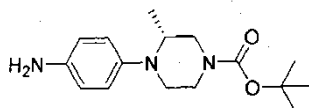
Síntesis de (R)-4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



10

Etapa 1: Preparación de (R)-3-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 - 8,13 (m, 2H), 6,79 - 6,77 (m, 2H), 4,12 (s ancho, 2H), 4,02 (s ancho, 1H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 363 ($M+H+41$).



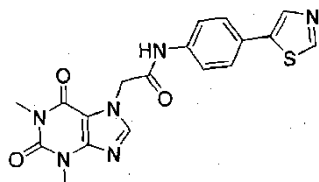
15

Etapa 2: Preparación de (R)-4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,65 - 6,63 (m, 2H), 3,53 (s ancho, 3H), 3,26 (s ancho, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,87 (d, $J=6$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 292 ($M+H$).

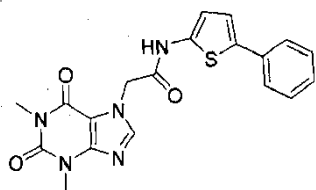
Método A de acoplamiento de amida: A una disolución agitada de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético disponible comercialmente, se le añadió 1 (1 equiv.) en diclorometano (0,01 M), HATU (1,3 equiv.), trietilamina (1,5 equiv.) y la amina respectiva (1 equiv.). Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna.

25 Compuesto 1: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiazol-5-il)fenil)acetamida.



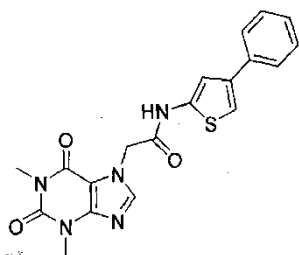
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Compuesto 2: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-feniltiofen-2-il)acetamida.



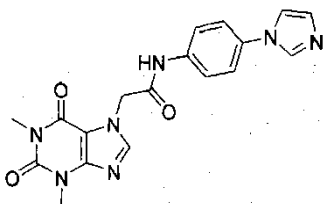
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,71 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38-7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,73-6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 396,03 (M+H) con una pureza del 99,02%. HPLC: A 254 nm con una pureza del 95%.

- 5 Compuesto 3: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-feniltiofen-2-il)acetamida.



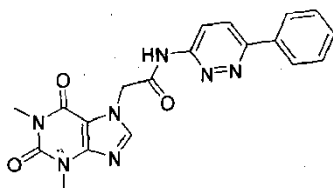
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,38 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,08-7,07 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 396,11 (M+H) con una pureza del 99%.

- 10 Compuesto 4: N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



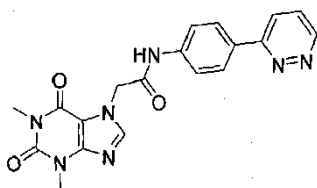
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 3H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 380 (M+H) con una pureza del 99%.

- 15 Compuesto 5: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida (denominado alternativamente 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida).



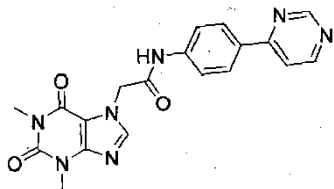
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,77 (s, 1H), 8,32-8,25 (m, 2H), 8,12-8,10 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 390,1 (M+H) con una pureza del 99%.

- Compuesto 6: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida.



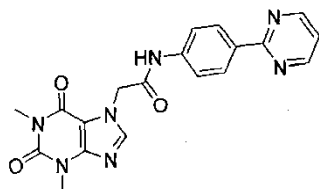
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,66 (s, 1H), 9,17-9,16 (d, J = 4,4, 1H), 8,20-8,14 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z a 392 [M+H] al 99%.

Compuesto 7: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida.



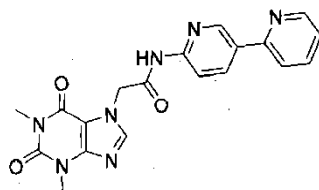
- 5 ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 10,65 (s ancho, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). MS (ESI): m/z 392 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 97%.

Compuesto 8: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(pirimidin-2-il)fenil)acetamida.



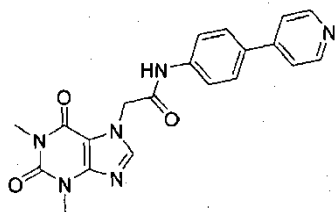
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,66 (s, 1H), 8,87-8,86 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 8,37-8,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z a 392 [M+H] al 99%.

Compuesto 9: N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



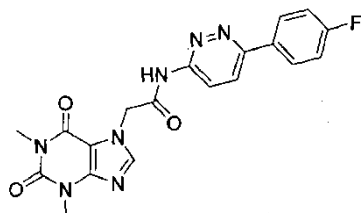
- 15 ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 11,21 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,9 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). MS (ESI): m/z 392,13 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 97%.

Compuesto 10: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida.



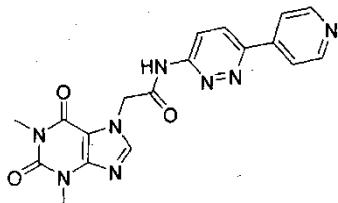
- 20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8,55 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,992 (s, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 4H), 7,71 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 11: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)acetamida.



^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 11,65 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). MS (ESI): m/z 410,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 99%.

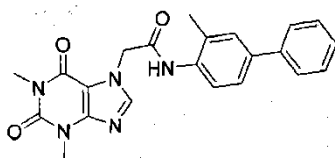
Compuesto 12: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)acetamida.



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,88 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,15-8,09 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 393,20 (M+H) con una pureza del 98,93%. HPLC: A 254 nm con una pureza del 98%.

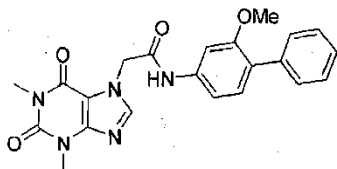
Compuesto 13: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3-metilbifenil-4-il)acetamida.



10

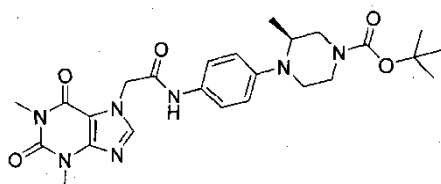
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,54-7,40 (m, 5H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Compuesto 14: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2-metoxibifenil-4-il)acetamida.



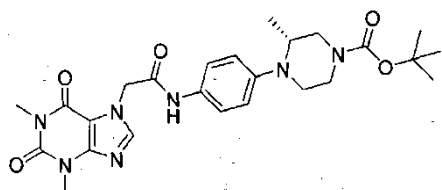
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 5H), 7,28-7,17 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Compuesto 15: (S)-4-(4-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamido)fenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,00 - 3,78 (s ancho, 1H), 3,71 - 3,69 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,21 (s ancho, 1H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 512 (M+H) con una pureza del 97%.

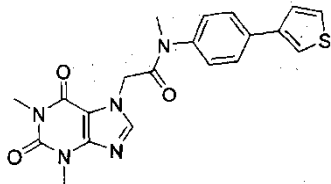
Compuesto 16: (R)-4-(4-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamido)fenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,35 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 6,90 (s ancho, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,89 (s ancho, 1H), 3,70 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,32 - 3,25 (s ancho, 1H), 3,09 (s ancho, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 512 (M+H) con una pureza del 97%.

Compuesto 17: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-metil-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



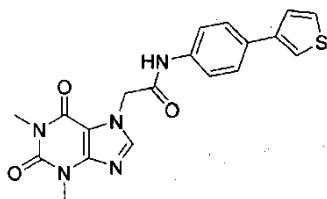
5

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,74-7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54-7,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,43-7,26 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). MS (ESI) m/z 410 [M+1].

10

Método B de acoplamiento de amida: A una disolución agitada de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético disponible comercialmente, se le añadió 1 en N,N-dimetilformamida (0,2 M), base de Hunig (1,5 equiv.), HATU (1,5 equiv.) y la amina respectiva (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras el consumo del material inicial, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna.

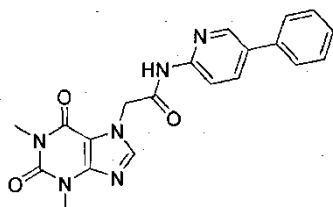
Compuesto 18: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 - 7,77 (m, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,60 (m, 3H), 7,53 - 7,52 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). LC-MS: m/z 396 (M+H) con una pureza del 98%.

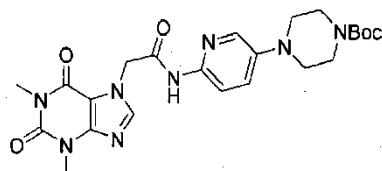
Compuesto 19: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida.



20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,07 (s ancho, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 3H), 7,70 - 7,72 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) con una pureza del 98%.

Compuesto 20: 4-(4-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamido)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

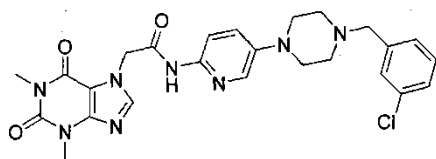


25

¹H RMN (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,53 - 2,40 (m, 4H), 1,45 (s, 10H). LC-MS: m/z 499 (M + H) con una pureza del 99%.

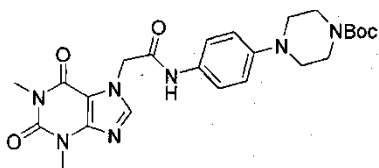
Compuesto 21: N-(5-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.

30



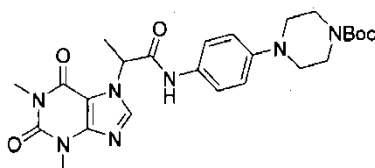
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 12,1, 7,6, 3,3 Hz, 4H), 5,09 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,65 - 2,57 (m, 4H). LC-MS: m/z 523 (M + H), 521 (M-H) con una pureza del 98%.

- 5 Compuesto 22: 4-(4-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamido)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



- 10 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: m/z 498 (M + 1), 496 (M-1) con una pureza del 99%.

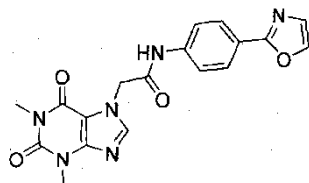
Compuesto 23: 4-(4-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamido)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.



- 15 ¹H RMN (600 MHz, MeOD-d₄) δ (ppm): 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,81 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,64 (s ancho, 7H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 1,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H). LC-MS: m/z 512 (M + 1), 510 (M-1) con una pureza del 98%.

- 20 Método C de acoplamiento de amida: A una disolución agitada de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético disponible comercialmente, se le añadió 1 en diclorometano (0,1 M), la amina respectiva (100 1 equiv.), EDCI (1,2 equiv.) y HOBT (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la finalización del material inicial, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con un 10% de metanol/cloroformo dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna.

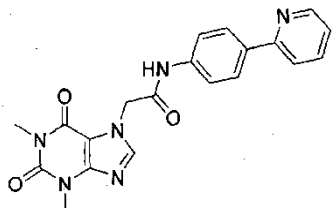
Compuesto 24: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(oxazol-2-il)fenil)acetamida.



- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75-7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 379,3 (M+H) con una pureza del 96,48%. HPLC: A 254 nm con una pureza del 97%.

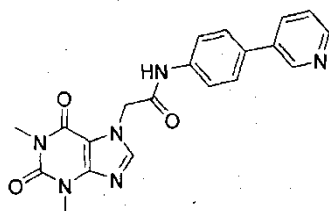
- 30 Método D de acoplamiento de amida: A una disolución agitada de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético disponible comercialmente, 1 (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,18 M), se le añadió base de Hunig (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.), EDCI (1,5 equiv.) y la amina respectiva (1,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras el consumo del material inicial, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto.

Compuesto 25: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida.



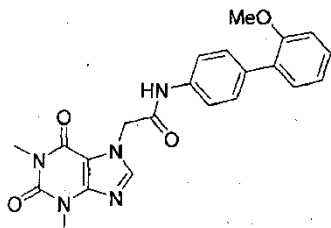
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,61 - 8,62 (m, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 3H), 7,91 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

5 Compuesto 26: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida.



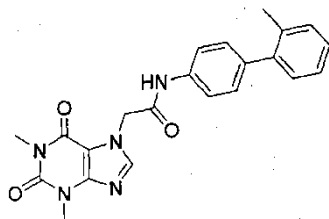
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 - 8,53 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 - 8,06 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 4H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) con una pureza del 97%.

10 Compuesto 27: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-metoxibifenil-4-il)acetamida.



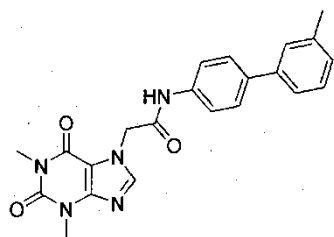
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, J=8 Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 420 (M+H) con una pureza del 98%.

15 Compuesto 28: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(2'-metilobifenil-4-il)acetamida.



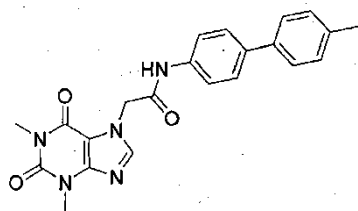
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) con una pureza del 98%.

Compuesto 29: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3'-metilbifenil-4-il)acetamida.



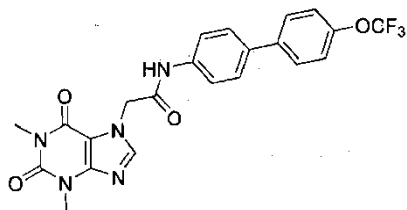
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,58 - 7,56 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (t, $J=7,8$, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) con una pureza del 97%.

5 Compuesto 30: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4'-metilbifenil-4-il)acetamida.



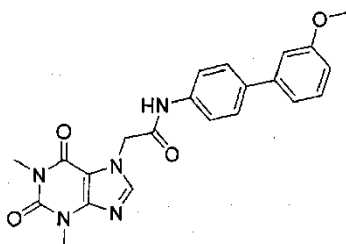
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J=8$ Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) con una pureza del 97%.

Compuesto 31: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)acetamida.



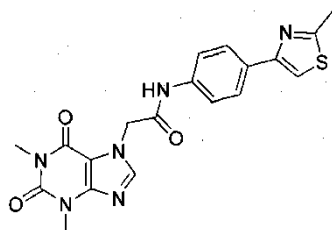
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 474 (M+H) con una pureza del 98%.

Compuesto 32: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3'-metoxibifenil-4-il)acetamida.



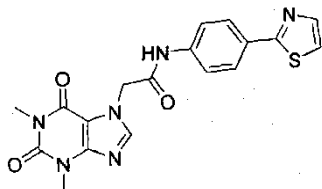
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 4H), 7,35 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 420 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 33: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)acetamida.



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,51 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: m/z 411,5 (M+H) con una pureza del 96%.

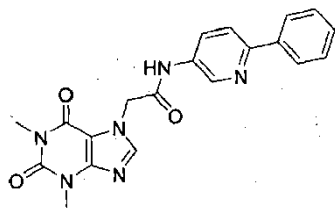
Compuesto 34: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)acetamida.



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,72 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 397 (M+H) con una pureza del 95%.

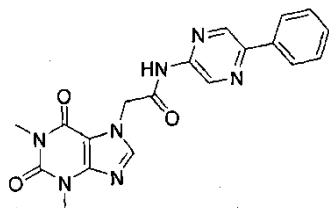
Método E de acoplamiento de amida: Una disolución de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético disponible comercialmente, 1 (1,3 equiv.) y trietilamina (2,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se trató con cloroformiato de isobutilo (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se trató con la amina respectiva (1,0 equiv.) y se llevó suavemente hasta temperatura ambiente durante 2 - 18 h hasta que se consideró completa mediante LC-MS. Se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC preparativa para proporcionar el producto.

Compuesto 35: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida.



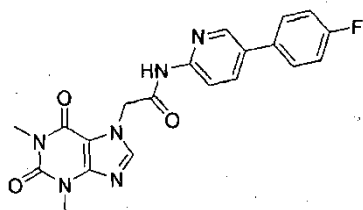
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,74 (s, 1H), 8,81 - 8,82 (m, 1H), 8,09 - 8,12 (m, 2H), 8,03 - 8,05 (m, 2H), 7,94 - 7,96 (m, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) con una pureza del 96%.

Compuesto 36: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida.



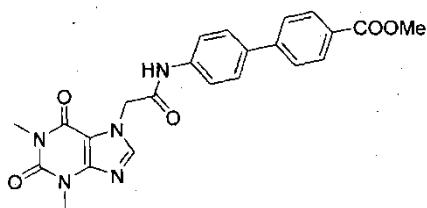
20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 9,35 (s ancho, 1H), 8,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 3H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). LC-MS: m/z 392 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 37: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida.



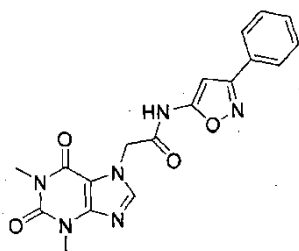
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,08 (s ancho, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 3H), 7,75 - 7,78 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 409 (M+H) con una pureza del 98%.

Compuesto 38: 4'-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamido)bifenil-4-carboxilato de metilo.



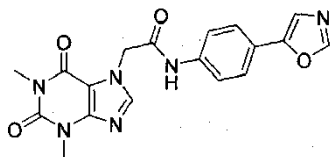
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 448 (M+H) con una pureza del 97%.

5 Compuesto 39: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3-fenilisoxazol-5-il)acetamida.



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,49 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 381 (M+H) con una pureza del 97%.

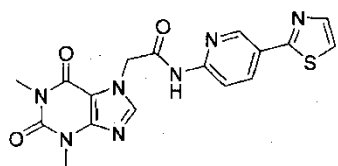
Compuesto 40: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida.



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 381 (M+H) con una pureza del 95%.

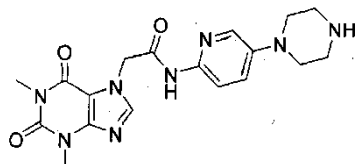
Compuesto 41: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida.



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 8,93 (d, J=2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 398 (M+H) con una pureza del 96%.

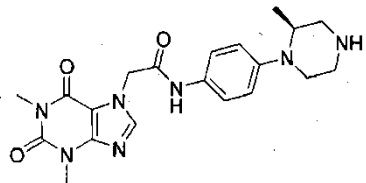
20 Eliminación del grupo protector Boc: A una mezcla de 4-(6-(2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, se le añadió 1 (1 equiv.) en diclorometano (0,1 M), ácido trifluoroacético (10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 2 h, tras lo cual se evaporaron los componentes volátiles. La masa resultante se sometió después a purificación con una TLC preparativa.

Compuesto 42: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 : MeOD (10:1)) δ (ppm): 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (dt, $J = 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 6,2, 3,9$ Hz, 3H), 3,07 - 3,03 (m, 4H). LC-MS: m/z 399 (M + H) con una pureza del 96%.

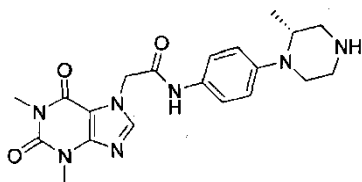
Compuesto 43: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(2-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida.



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 5H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 412 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 44: (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(2-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida.



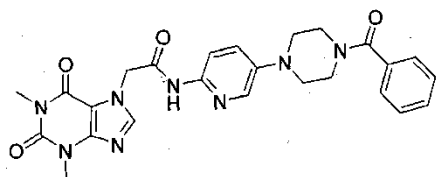
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 5H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 412 (M+H) con una pureza del 99%.

Método A de acilación: A una disolución de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida, 1 (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida seca (0,07 M), se le añadió base de Hunig (2 equiv.) y el cloruro de ácido respectivo (1 equiv.). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se paró mediante la adición de agua destilada. El disolvente se eliminó a vacío, y el material bruto se repartió entre cloroformo y NaHCO_3 saturado. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna.

Compuesto 45: N-(5-(4-benzoilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.

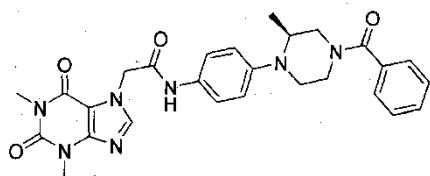
20



^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 5H), 7,27 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s ancho, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,16 (d ancho, $J = 59,6$ Hz, 4H). LC-MS: 503 (M + H), 524 (M+Na) con una pureza del 92%.

Compuesto 46: (S)-N-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.

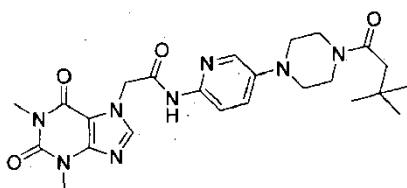
25



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 7H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 5H), 1,55 (s, 7H). LC-MS: m/z 516 (M+H) con una pureza del 98%.

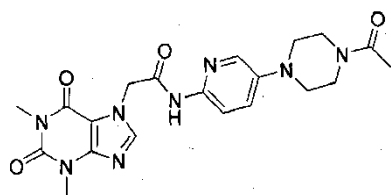
Compuesto 47: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.

30



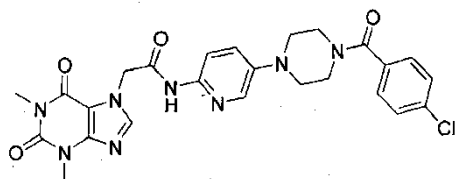
^1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ (ppm): δ 9,97 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,45 (d, $J = 39,6$ Hz, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,10 (s, 9H). LC-MS: m/z 497 (M+H), 495 (M-H) con una pureza del 97%.

- 5 Compuesto 48: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



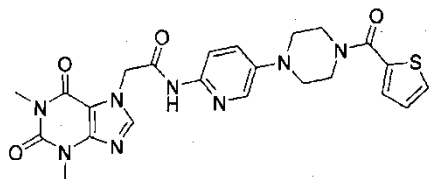
^1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ (ppm): δ 9,50 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,39 - 2,34 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 2H). LC-MS: m/z 439 (M - H), 441 (M+H) con una pureza del 97%.

- 10 Compuesto 49: N-(5-(4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



- 15 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (m, $J = 8,7$ Hz, 4H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,17 (s ancho, 4H). LC-MS: m/z 537 (M+1) y 535 (M-1) con una pureza del 98%.

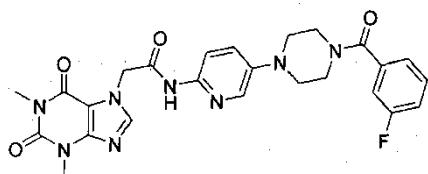
Compuesto 50: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(tiofen-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



- 20 ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,77 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 3,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 5,0, 3,6$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 (M + H), 507 (M-H) con una pureza del 99%.

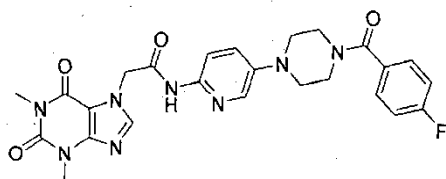
- 25 Método B de acilación: A una mezcla de la 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida, 1 (1 equiv.) y el ácido respectivo (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,06 M), se le añadió HATU (1,2 equiv.) y base de Hunig (3 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 30 min, tras lo cual se paró con una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces, y se evaporó la capa orgánica combinada y los productos brutos se sometieron a purificación en una placa de TLC preparativa.

- 30 Compuesto 51: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,80 (s, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,9, 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 3,76 (s ancho, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,24 (s ancho, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,13 (s ancho, 2H). LC-MS: m/z 521 (M + 1), 519 (M-1) con una pureza del 95%.

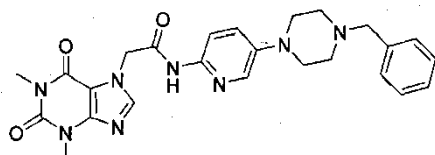
- 5 Compuesto 52: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(4-fluorobenzoyl)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



- 10 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,90 (s ancho, 3H), 3,66 (s ancho, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,17 (s, 4H). LC-MS: m/z 519 (M-H) y una pureza del 98%.

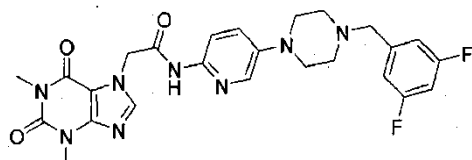
- 15 Procedimiento de alquilación: A una mezcla de la 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida, 1 (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,08 M) y base de Hunig se le añadió el bromuro de arilo respectivo (1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 24 h, seguido de evaporación de los componentes volátiles y adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces, y se evaporó la capa orgánica y los productos brutos se sometieron a purificación en una placa de TLC preparativa.

Compuesto 53: N-(5-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



- 20 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 4H), 2,71 - 2,45 (m, 4H). LC-MS: 489 (M + H) con una pureza del 94%.

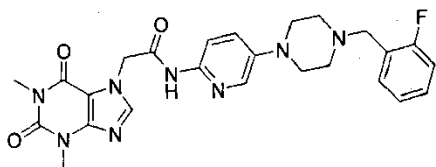
Compuesto 54: N-(5-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



- 25 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,33 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,90 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 14,6, 9,6 Hz, 4H), 2,62 (s, 4H). LC-MS: m/z 525 (M+H), 523 (M-H) con una pureza del 97%.

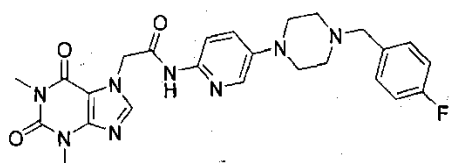
- 30 Procedimiento de aminación reductora: A una mezcla de la 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida, 1 (1 equiv.) y el aldehído respectivo (1 equiv.) en dicloroetano (0,1 M) se le añadió ácido acético (2 equiv.) seguido de triacetoxi borohidruro sódico (1,4 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora y después se paró con NaHCO₃ saturado (1 mL). Los componentes orgánicos se extrajeron en acetato de etilo tres veces, y se secaron las capas orgánicas combinadas. El residuo se purificó mediante el uso de una TLC preparativa.

Compuesto 55: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



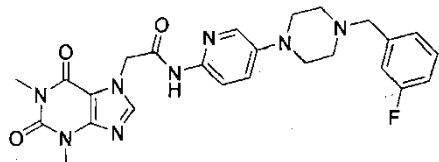
5 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 4H), 2,67 (s, 4H). LC-MS: m/z 507 ($M + 1$), 505 ($M - 1$) con una pureza del 96%.

Compuesto 56: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



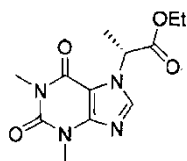
10 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,64 (s ancho, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,25 (s ancho, 4H), 2,70 (s ancho, 4H). LC-MS: m/z 507 ($M + 1$), 505 ($M - 1$) con una pureza del 96%.

15 Compuesto 57: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida.



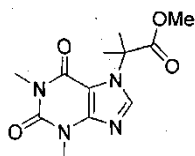
20 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,99 (ddd, $J = 7,8, 5,2, 1,8$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,65 - 3,61 (m, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 4H), 2,66 (m, 4H). LC-MS: m/z 507 ($M + H$), 505 ($M - H$) con una pureza del 95%.

Condiciones de la reacción de Mitsunobu:



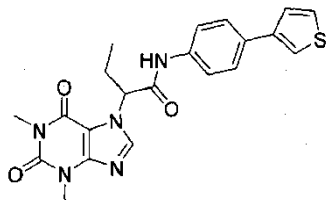
25 A una disolución agitada de 1,3-dimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona disponible comercialmente, 1 (2 equiv.), (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo, 2 (1 equiv.) y trifetil fosfina (1,45 g, 5,555) en tetrahidrofurano (0,14 M) se le añadió DIAD (2 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h. Tras la finalización del material inicial, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto.

Método A de alquilación:



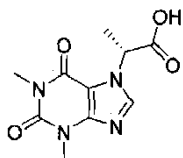
- 5 A una disolución de 1,3-dimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona disponible comercialmente, 1 (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,28 M) se le añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo, 2 (1,2 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.) a temperatura ambiente y se calentó a 80 °C durante 20 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se evaporaron en rotavapor y se secaron a vacío para proporcionar el producto.

Método B de alquilación:



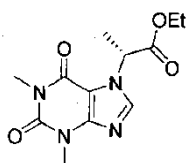
- 10 Una disolución de 1,3-dimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona, 2 (1 equiv.) y 2-bromo-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida, 1 (1,1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,1 M) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con hidruro sódico (2,5 equiv., 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC preparativa para proporcionar el producto final.

- 15 Condiciones de Hidrólisis:



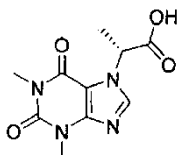
- 20 A una disolución agitada de (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo, 3 (1 equiv.) en tetrahidrofurano (0,18 M), metanol (0,36 M) y agua (0,36 M) se le añadió LiOH.H₂O (1,5 equiv.) a temperatura ambiente y mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización del material inicial, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo dos veces y se acidificó con KHSO₄ ac.; el producto se extrajo con un 10% de metanol/cloroformo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para proporcionar el producto.

Compuesto 58: (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



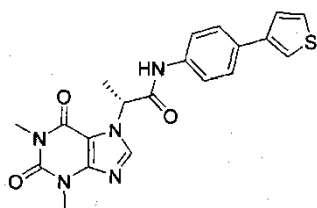
- 25 Etapa 1: Preparación de (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de Mitsunobu como se describió. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 5,63-5,58 (q, J=6,8 Hz, 1H), 4,26-4,24 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,86-1,84 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,29-1,25 (t, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281,3 (M+H) con una pureza del 43%.



- 30 Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

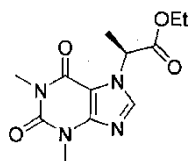
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de hidrólisis como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,25 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,50-5,44 (q, J=7,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, J=7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 250,9 (M+H) con una pureza del 97%.



Etapa 3: Preparación de (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.

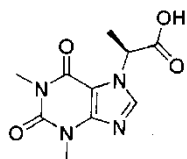
- 5 El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,60 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,53-7,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,71-5,69 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,84-1,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 410,13 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 59: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



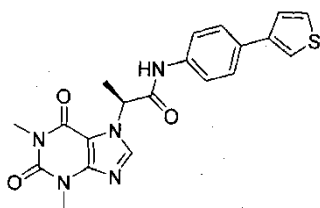
Etapa 1: Preparación de (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

- 10 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de Mitsunobu como se describió. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 5,63-5,58 (q, J=6,8 Hz, 1H), 4,26-4,24 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,86-1,84 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,29-1,25 (t, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281,4 (M+H) con una pureza del 32%.



Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

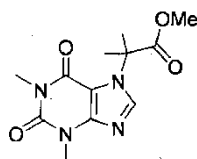
- 15 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de hidrólisis como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13,25 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,50-5,44 (q, J=7,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, J=7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 226,14 (M+H) con una pureza del 95%.



Etapa 3: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.

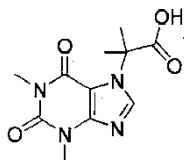
- 20 El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,60 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,53-7,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,71-5,69 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,84-1,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 410,07 (M+H) con una pureza del 99%. ee: 99,67%.

Compuesto 60: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



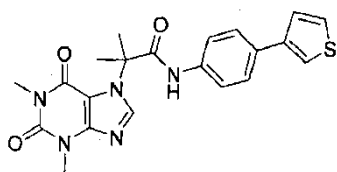
- 25 Etapa 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-2-metilpropanoato de metilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones del método A de alquilación como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 8,24 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,80 (s, 6H). MS (ESI): m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 34%.



- 5 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-2-metilpropanoico.

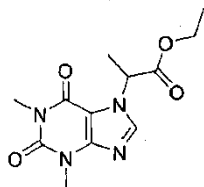
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de hidrólisis como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,10 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,81 (s, 6H). MS (ESI): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 87%.



- 10 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-2-metil-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.

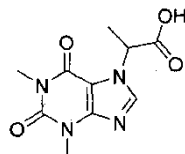
El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,90 (s, 6H). MS (ESI): m/z 424,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 96%.

- 15 Compuesto 61: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



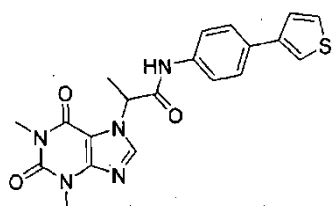
- Etapa 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

- 20 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones del método A de alquilación como se describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,97 (s, 1H), 5,59 (q, J = 7,60 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (d, J = 7,60 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,20 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281 (M+H).



- Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

- 25 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de hidrólisis como se describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 5,46 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,20 Hz, 3H). LC-MS: m/z 253 (M+H).

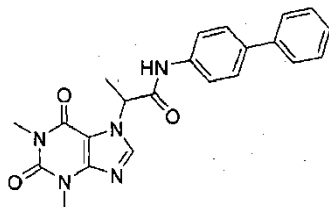


Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.

El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método D de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 5H), 7,52 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,69 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,83 (d, J = 7,20 Hz, 1H). LC-MS: m/z 410 (M+H) con una pureza del 97%.

5

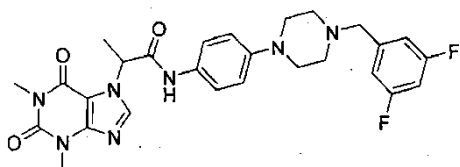
Compuesto 62: N-(bifenil-4-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida.



El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método D de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 6H), 7,43 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 5,70 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,20 Hz, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) con una pureza del 99%.

10

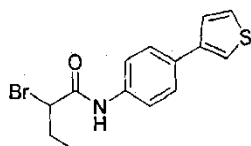
Compuesto 63: N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-il)fenil)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida.



El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,70 (m, 1H), 5,55 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 538 (M + 1) con una pureza de HPLC del 99%.

15

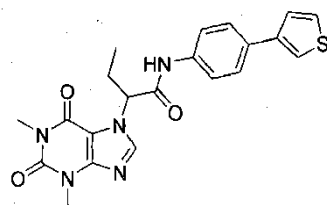
Compuesto 64: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida.



20

Etapa 1: Preparación 2-bromo-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método E de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,58 - 7,59 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 4,43 - 4,48 (m, 1H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,10 - 1,14 (m, 3H).

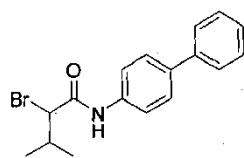


25

Etapa 2: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida. El producto final se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método B de alquilación como se describió. ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ (ppm): 8,26 (s, 1H), 7,61 (s, 4H), 7,56 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 5,67 - 5,71 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,23 - 2,38 (m, 2H), 1,04 - 1,07 (m, 3H). LC-MS: m/z 424 (M+H) con una pureza del 97%.

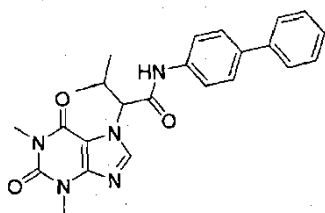
30

Compuesto 65: N-(bifenil-4-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-3-metilbutanamida.



Etapa 1: Preparación de N-(bifenil-4-il)-2-bromo-3-metilbutanamida.

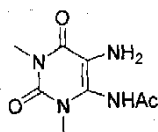
5 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método B de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,40 (s, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 6H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 4,30 - 4,33 (m, 1H), 2,19 - 2,28 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,80 Hz, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H).



Etapa 2: Preparación de N-(bifenil-4-il)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-3-metilbutanamida.

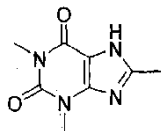
10 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 7,66 - 7,69 (m, 2H), 7,58 - 7,60 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 5,52 - 5,54 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,80 Hz, 3H). LC-MS: m/z 432 (M+H) con una pureza del 99%.

Preparación de 1,3,8-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona.



15 Etapa 1: Preparación de N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)acetamida.

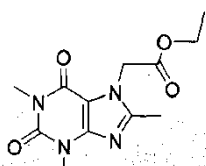
20 A una disolución agitada de 5,6-diamino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona disponible comercialmente, se le añadió 1 (1 equiv.) en ácido acético (4 equiv.) a temperatura ambiente y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua helada y se concentró a presión reducida para conseguir el compuesto bruto, secado a vacío. El producto bruto resultante se precipitó con un 20% de diclorometano en hexano para proporcionar N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)acetamida en forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). MS (ESI): m/z 213 [M+H] $^+$. LC-MS: Pureza del 96%.



Etapa 2: Preparación de 1,3,8-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona.

25 A una disolución agitada de N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)acetamida, se le añadió 2 a temperatura ambiente y se calentó a 250 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se precipitó la mezcla de reacción con un 30% de diclorometano en hexano para proporcionar 1,3,8-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona en forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 12,50 (s ancho, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS (ESI): m/z 195 [M+H] $^+$. LC-MS: Pureza del 96%.

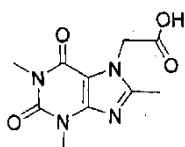
30 Compuesto 66: N-(4-(tiofen-3-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



Etapa 1: Preparación de 2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 5,09 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz), 3,58 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 93%.

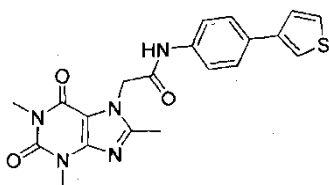
5



Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,34 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (ESI): m/z 251 $[\text{M}-\text{H}]^-$. LC-MS: Pureza del 94%.

10

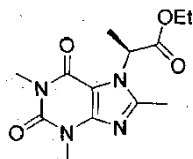


Etapa 3: Preparación de N-(4-(tiofen-3-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.

El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 10,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 5H), 7,53 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (ESI): m/z 408,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$. LC-MS: Pureza del 96%.

15

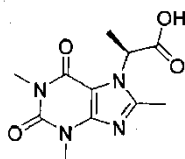
Compuesto 67: (S)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida.



Etapa 1: Preparación de (S)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de Mitsunobu como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 5,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 295,1 (M+H) con una pureza del 57,79% (deseada). LCMS: m/z 279 (M+H) con una pureza del 31%.

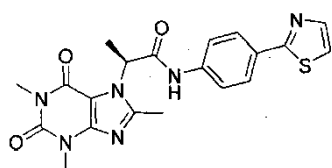
20



Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,03 (s ancho, 1H), 5,43 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 267,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 98%.

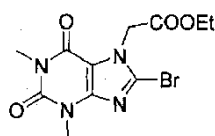
25



Etapa 3: Preparación de (S)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanamida.

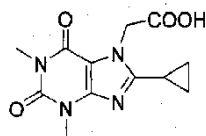
- 5 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 9,99 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,71-7,65 (m, 3H), 5,74 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,77 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 422,9 $[\text{M-H}]^-$ (95%) y 90% de ee.

Preparación de 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo.



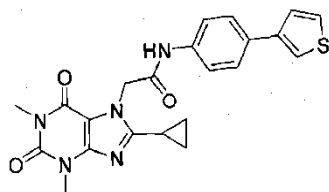
- 10 A una disolución de 8-bromo-1,3-dimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona disponible comercialmente (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,2 M) se le añadió acetato de bromoetilo (1,2 equiv.), K_2CO_3 (2,5 equiv.) a temperatura ambiente y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua helada para precipitar el compuesto bruto. El sólido se filtró y se lavó con agua, y se secó a vacío. El sólido resultante se recrystalizó con isopropanol para proporcionar el producto. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 5,12 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 331 $[\text{M+H}]^+$.
- 15

Compuesto 68: N-(4-(tiofen-3-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



Etapa 1: Preparación de ácido 2-(8-ciclopropil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

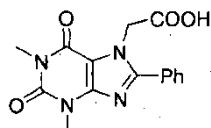
- 20 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del Método C de Suzuki como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,30 (s ancho, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,05 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 2,8 Hz, 2H). MS (ESI): m/z 279 $[\text{M+H}]^+$. LC-MS: Pureza del 88%.



Etapa 2: Preparación de 2-(8-ciclopropil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

- 25 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,52 (m, 5H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 4H). MS (ESI): m/z 436 $[\text{M+H}]^+$. LC-MS: Pureza del 94%.

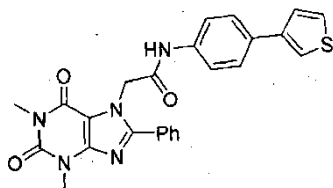
Compuesto 69: N-(4-(tiofen-3-il)fenil)-2-(1,3,8-trimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetamida.



30

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-fenil-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

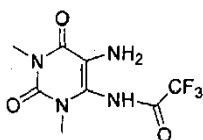
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del Método C de Suzuki como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,38 (s ancho, 1H), 7,67-7,57 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). MS (ESI): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 94%.



- 5 Etapa 2: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-fenil-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

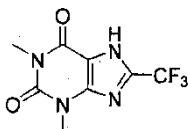
El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 10,53 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 5H), 7,61-7,53 (m, 6H), 5,21 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). MS (ESI): m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: Pureza del 98%.

- 10 Compuesto 70: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



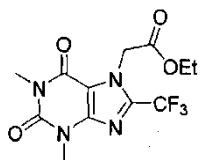
Etapa 1: Preparación de N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

- 15 A una disolución agitada de 5,6-diamino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona disponible comercialmente (1 equiv.) en benceno (0,06 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (1 equiv.), y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Tras la finalización del material inicial, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el intermedio N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,76 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). LC-MS: m/z 264,9 (M-H) con una pureza del 84%.

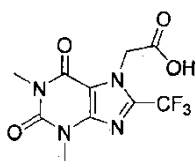


- 20 Etapa 2: Preparación de 1,3-dimetil-8-(trifluorometil)-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona.

- 25 Se mezcló N-(5-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con P_2O_5 (p/p) y se calentó a 200 °C durante 15 h. La masa negra se enfrió a temperatura ambiente y se paró con hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio 1,3-dimetil-8-(trifluorometil)-1H-purin-2,6(3H,7H)-diona en forma de un sólido marrón claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3,34 (s, 3H), 3,26 (s ancho, 1H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 249,0 (M+H) con una pureza del 88%.

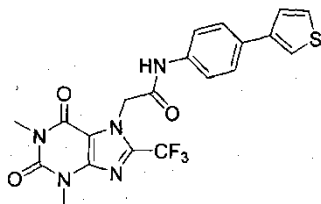


- 30 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de etilo.
- El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,28 (s, 2H), 4,31-4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,29-1,21 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).



Etapa 4: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. LC-MS: m/z 307,3 (M+H) con una pureza del 41%.



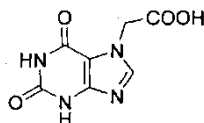
5

Etapa 5: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,52-7,50 (dd, J₁=3,2 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H). LC-MS: m/z 464,02 (M+H) con una pureza del 97%.

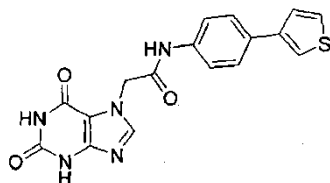
10

Compuesto 71: 2-(2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



Etapa 1: Preparación de ácido 2-(2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

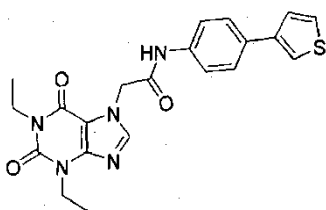
15 A 1H-purin-2,6(3H,7H)-diona (1 equiv.) disponible comercialmente en agua (1,5 M) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de NaOH 2 M (0,65 M) y la disolución resultante se agitó durante 30 min, y se le añadió ácido cloroacético (1 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y agua acidificada con HCl conc. (pH 2). El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con etanol caliente para proporcionar
20 el intermedio ácido 2-(2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,35 (s ancho, 1H), 11,59 (s, 1H), 10,88 (s ancho, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,0 (s, 2H). LC-MS: m/z 211,1 (M+H) con una pureza del 97%.



Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(47(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

25 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método D de acoplamiento de amida como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,60 (s, 1H), 10,88 (s ancho, 1H), 10,43 (s ancho, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,70-7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,53-7,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H). LC-MS: m/z 366,10 (M-H) con una pureza del 95,43%. HPLC: A 278 nm con una pureza del 96%.

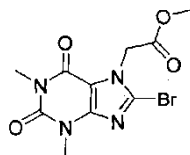
Compuesto 72: 2-(1,3-dietil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



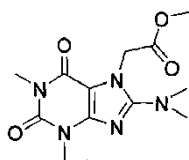
Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dietil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

5 A una disolución agitada de 2-(2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida (1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,03 M) se le añadió K_2CO_3 (2,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió yoduro de etilo (2,5 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente. Tras la finalización, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto 2-(1,3-dietil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62-7,61 (m, 3H), 7,54-7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 1,27-1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11-1,08 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 424,12 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 73: 2-(8-(dimetilamino)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

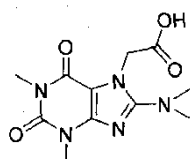


15 Etapa 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3'-metoxibifenil-4-il)acetamida. El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



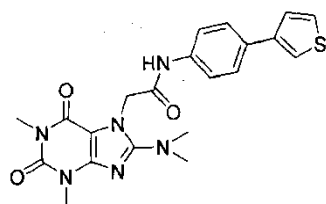
20 Etapa 2: Preparación de 2-(8-(dimetilamino)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo.

Una disolución de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(3'-metoxibifenil-4-il)acetamida (1 equiv.) en un 11% de dimetilamina en una disolución de etanol 2 M (1 equiv.) se sometió a reflujo durante 18 h. Tras el consumo del material inicial, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano dos veces. 25 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el intermedio 2-(8-(dimetilamino)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5,00 - 4,98 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,93 (s, 6H). LC-MS: m/z 297 (M+H+41).



30 Etapa 3: Preparación de ácido 2-(8-(dimetilamino)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

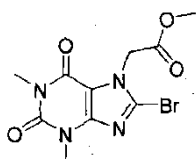
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. LC-MS: m/z 282 (M+H).



Etapa 4: Preparación de 2-(8-(dimetilamino)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

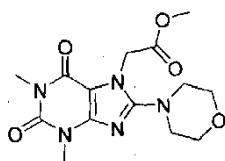
- 5 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,42 (s, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,52 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,97 (s, 6H). LC-MS: m/z 439 (M+H) con una pureza del 97%.

Compuesto 74: 2-(1,3-dimetil-8-morfolino-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



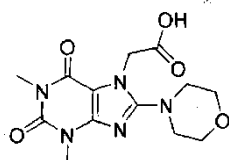
- 10 Etapa 1: Preparación de 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 5,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



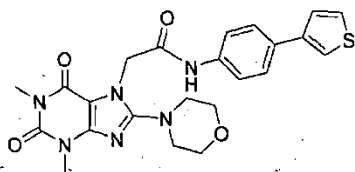
- 15 Etapa 2: Preparación de 2-(1,3-dimetil-8-morfolino-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo.

Una disolución agitada de 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en DMF (0,4 M) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras el consumo del material inicial, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio 2-(1,3-dimetil-8-morfolino-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,94 (s, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,16 - 3,13 (m, 5H). LC-MS: m/z 338 (M+H).



Etapa 3: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-8-morfolino-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

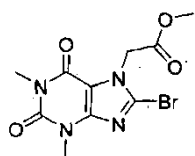
- 25 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,83 (s, 2H), 3,72 - 3,70 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 5H). LC-MS: m/z 324 (M+H).



Etapa 4: Preparación de 2-(1,3-dimetil-8-morfolino-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

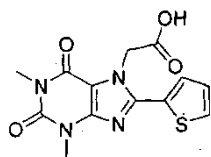
- 5 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,70 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,21 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 481 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 75: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



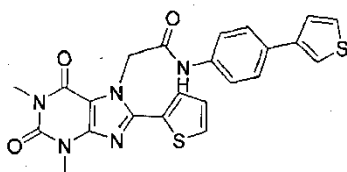
- 10 Etapa 1: Preparación de 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



- 15 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)ácetico.

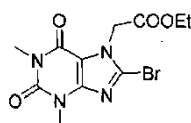
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método C de acoplamiento de Suzuki como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 321 (M+H).



- 20 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

- 25 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=5,0$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 4H), 7,54 (dd, $J=15,8$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 478 (M+H) con una pureza del 98%.

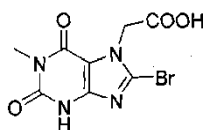
Compuesto 76: 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.



Etapa 1: 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acetato de metilo.

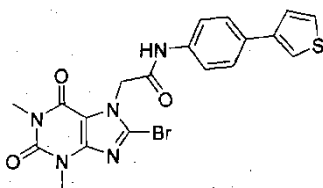
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se

describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 5,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



Etapa 2: Ácido 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)acético.

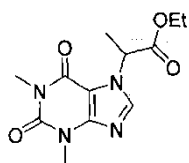
- 5 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 13,60 (s ancho, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 316,94, 318,94 M-H, M-H+2) con una pureza del 99%.



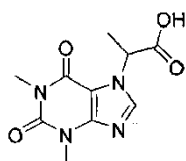
Etapa 3: 2-(8-bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)acetamida.

- 10 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 10,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). LC-MS: m/z 474,20 (M+H) con una pureza del 96,04%. HPLC: A 279 nm con una pureza del 97%.

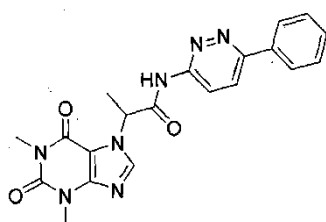
Compuesto 77: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida.



- 15 Etapa 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de Mitsunobu como se describió. LC-MS: m/z 281 (M+H) con una pureza del 46%.



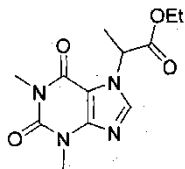
- 20 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,27 (s ancho, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,49-5,44 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, J = 7,5 Hz, 3H).



- 25 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida.
El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como

se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 11,78 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,02-8,00 (dd, $J = 6,8, 3,2$ Hz, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 6,02-5,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,97-1,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 406,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

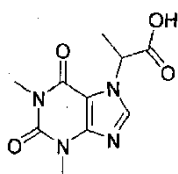
Compuesto 78: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)propanamida.



5

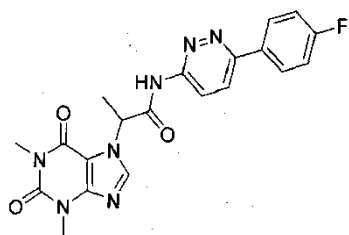
Etapa 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de Mitsunobu como se describió. LC-MS: m/z 281 (M+H) con una pureza del 46%.



10 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 13,27 (s ancho, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,49-5,44 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

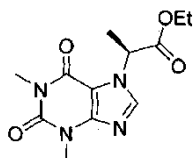


15 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)propanamida.

El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,21-7,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,91-5,87 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,96-1,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

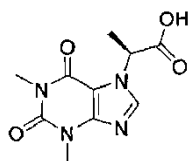
Compuesto 79: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



Etapa 1: Preparación de (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de Mitsunobu como se describió. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 7,76 (s, 1H), 5,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LC-MS: m/z 281 (M+H) con una pureza del 48%.

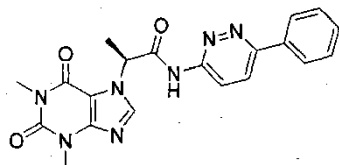
25



Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 13,28 (s ancho, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,47 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,75 (d, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 253,3 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 99%.

5

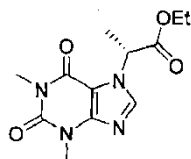


Etapa 3: Preparación de (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida.

El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 11,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 9,2 Hz, J = 9,2 Hz, 2H), 8,1 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 5,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,9 (d, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 406,21 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 97%.

10

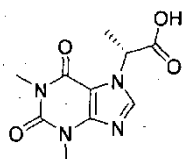
Compuesto 80: (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



15 Etapa 1: Preparación de (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de Mitsunobu como se describió. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7,76 (s, 1H), 5,62 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 281 [M+H]⁺. LC-MS: m/z 281 (M+H) con una pureza del 48%.

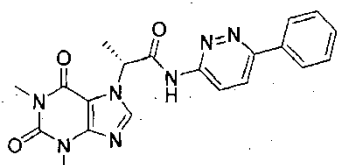
20



Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 13,28 (s ancho, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,47 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,75 (d, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 253,3 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 99%.

25

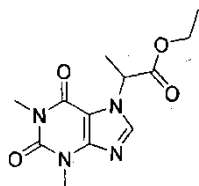


Etapa 3: Preparación de (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida.

El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,96 (d,

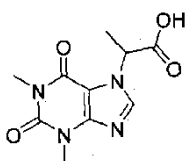
J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 406,21 [M+H]⁺. LC-MS: Pureza del 97%.

Compuesto 81: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)propanamida.



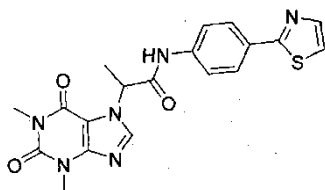
Etapas 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

- 5 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 5,55 (q, J=7,2 Hz, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,75 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281 (M+H)



Etapas 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

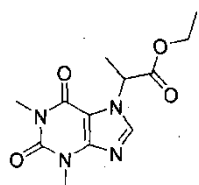
- 10 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 5,47 (q, J=7,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,75 (d, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 253 (M+H)



Etapas 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)propanamida.

- 15 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método D de acoplamiento de amida como se describió. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,72 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 5,73 - 5,68 (q, J=7,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,85 (d, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 411 (M+H) con una pureza del 99%.

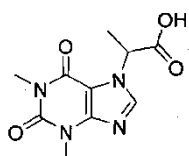
Compuesto 82: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(tiazol-2-il)piridin-3-il)propanamida.



20

Etapas 1: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoato de etilo.

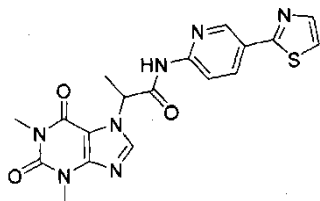
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de alquilación como se describió. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,97 (s, 1H), 5,59 (q, J = 7,60 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (d, J = 7,60 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,20 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281 (M+H).



25

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)propanoico.

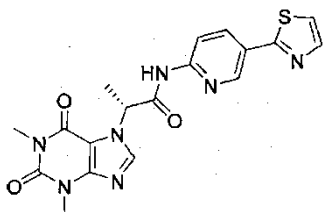
El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción de hidrólisis como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 5,46 (q, $J = 7,20$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 253 (M+H).



5 Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(6-(tiazol-2-il)piridin-3-il)propanamida.

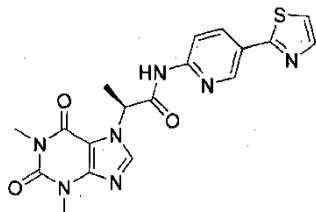
El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método E de acoplamiento de amida como se describió. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 - 8,32 (m, 2H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 5,80 (q, $J = 7,20$ Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 412 (M+H) con una pureza del 97%.

Compuesto 83: (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)propanamida.



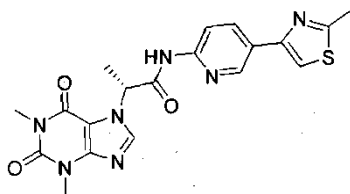
15 El producto se preparó mediante el uso de una separación quiral del racemato. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 - 8,32 (m, 2H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 5,80 (q, $J = 7,20$ Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H).

Compuesto 84: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)propanamida.



20 El producto se preparó mediante el uso de una separación quiral del racemato. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 - 8,32 (m, 2H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 5,80 (q, $J = 7,20$ Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H).

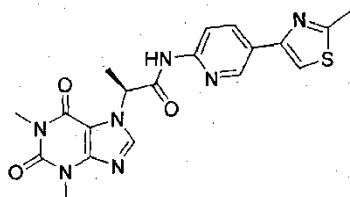
Compuesto 85: (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)propanamida



25 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. Los isómeros se separaron mediante una HPLC preparativa quiral para proporcionar (R)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)propanamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,18 (1H, s), 8,94-8,93 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,30-8,27 (1H, dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz), 8,05-8,03 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 5,80-5,78 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,72 (3H, s), 1,86-1,84 (3H, d, $J = 7,6$ Hz). LC-MS: m/z 426,12 (M+H) con una pureza del 97,84%. HPLC: A 254 nm con una pureza del 97%. HPLC quiral: 99%. Rotación específica: + 137 grad.

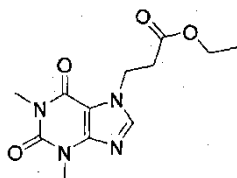
30

Compuesto 86: (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)propanamida.



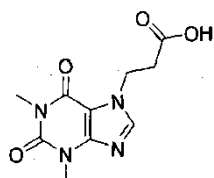
5 El producto se preparó mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida como se describió. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral para proporcionar 100 mg de (S)-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-6-1H-purin-7(6H)-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)propanamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 8,94-8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30-8,27 (dd, J₁=2,4 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,80-5,78 (q, J = 7,5 Hz, 1H) 3,45 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,86-1,84 (d, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 426,12 (M+H) con una pureza del 98,38%. HPLC: A 254 nm con una pureza del 97%. HPLC quiral: 99%. Rotación específica: -127 grad.

Compuesto 87: 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.



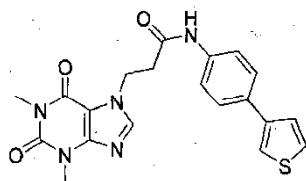
Etapa 1: Preparación de 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propanoato de etilo.

15 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de alquilación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,03 (s, 1H), 4,46 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,05 (q, t=6,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281 (M+H).



Etapa 2: Preparación de ácido 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propanoico.

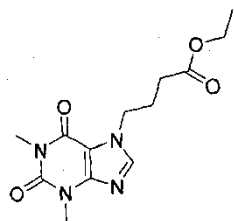
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,01 (s, 1H), 4,43 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (t, J=6,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 253 (M+H)



Etapa 3: Preparación de 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)propanamida.

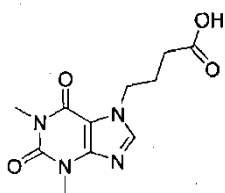
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,99 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 5H), 7,51 - 7,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,54 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,96 (t, J=6,4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 410 (M+H) con una pureza del 99%.

25 Compuesto 88: 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida.



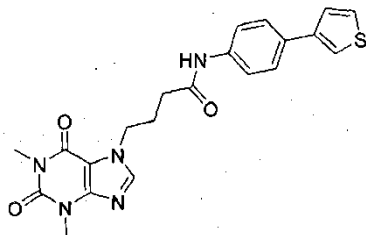
Etapa 1: Preparación de 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)butanoato de etilo.

5 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de alquilación. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7,55 (s, 1H), 4,37 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,32 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,21 (p, J = 6,80 Hz, 2H), 1,25 (q, J = 7,20 Hz, 3H). LC-MS: m/z 295 (M+H) con una pureza del 98%.



Etapa 2: Preparación de ácido 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)butanoico.

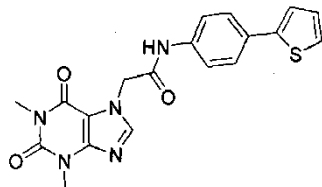
10 El intermedio se preparó mediante el uso de las condiciones de hidrólisis. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,19 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 2,01 (q, J = 7,20 Hz, 2H). LC-MS: m/z 267 (M+H).



Etapa 3: Preparación de 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-3-il)fenil)butanamida.

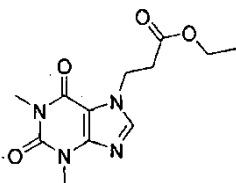
15 El producto final se prepara mediante el uso de las condiciones de reacción del método A de acoplamiento de amida. ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,92 (s, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 3H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,41 (m, 1H), 4,45 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,43 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,31 (p, J = 6,80 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z 424 (MH+) con una pureza del 97%.

Compuesto 89: 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-2-il)fenil)acetamida.



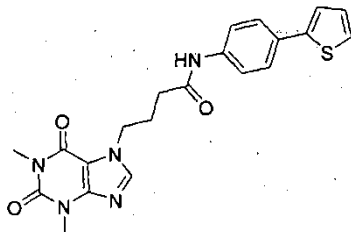
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (s, 4H), 7,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). LC-MS: m/z 396 (M+H) con una pureza del 97%.

Compuesto 90: 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-2-il)fenil)propanamida.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 7,47 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J=4,2 Hz, 1H), 4,54 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (t, J=6,4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 410 (M+H) con una pureza del 97%.

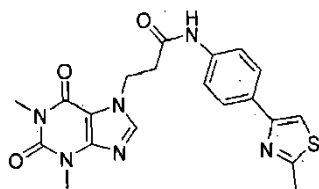
Compuesto 91: 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiofen-2-il)fenil)butanamida.



5

¹H RMN (Metanol-d₄) δ 7,92 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 4H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 7,06 (t, J = 4,40 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,43 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,30 (p, J = 6,80 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z 424 (MH⁺). LCMS (ESI) m/z 424 (MH⁺) con una pureza del 98%.

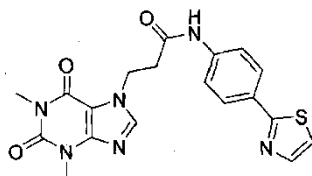
Compuesto 92: 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)propanamida.



10

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,92 (s, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 7,54 - 7,55 (m, 3H), 4,67 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 4,55 (s ancho, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H). LC-MS: m/z 425 (M+H) con una pureza del 99%.

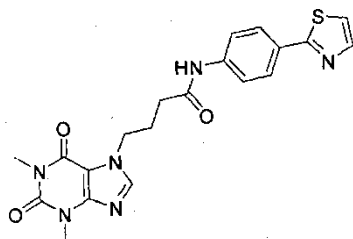
Compuesto 93: 3-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)propanamida.



15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 3H), 7,65 - 7,70 (m, 3H), 4,54 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,99 (t, J = 6,40 Hz, 2H). LC-MS: m/z 411 (M+H) con una pureza del 99%.

Compuesto 94: 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)butanamida.



¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,45 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,31 (p, J = 6,80 Hz, 2H). LC-MS: m/z 425 (M+H) con una pureza del 96%.

Ejemplo de aplicación 1

Materiales y Métodos:

25 Líneas celulares y condiciones de cultivo:

La línea celular HEK293-STF se modificó a partir de la línea celular renal embrionaria humana HEK293 transfectada

con el indicador STF. La línea celular HEK293-STF3A se modificó adicionalmente a partir de la línea celular HEK293-STF para que expresase Wnt3A. Se usó esta línea celular para identificar los compuestos que regulan los componentes de señalización tempranos o tardíos de la ruta de Wnt. Se usó la línea celular L-Wnt3A (ATCC, n° CRL-2647) para proporcionar medios acondicionados de Wnt3A. Las tres líneas celulares se cultivaron en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) con un 10% de FBS (suero bovino fetal) incubado a 37 °C con un 5% de CO₂.

5

Ensayo de viabilidad celular:

Se sembraron 5000 células en 75 µl de medio de cultivo en cada pocillo de placas negras de 96 pocillos (Greiner, n° 655090) y se incubaron durante la noche a 37 °C. Se añadieron 25 µl del compuesto diluido en serie a las células, lo que proporcionó una concentración final de 50 µM a 1,5 nM. Después de 1 día de tratamiento, se añadieron 100 µl del reactivo de ensayo de la viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (n° G7571, Promega) a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia mediante el uso de un lector de microplacas Tecan Safire2®.

10

Ensayo de STF3A:

Se sembraron 2x10⁴ células HEK293-STF3A en 75 µl de medio de cultivo en cada pocillo de placas blancas de 96 pocillos (Greiner, n° 655098) y se incubó durante la noche a 37 °C. Se añadieron 25 µl del compuesto diluido en serie a las células, para proporcionar una concentración final de 50 µM a 1,5 nM. Después de 1 día de tratamiento, se añadieron 100 µl de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (n° E2520, Promega) a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia mediante el uso de un lector de placas Tecan Safire2®.

15

20 Ensayo de STF/medio acondicionado de WNT3A (STF/WNT3A CM):

Se cultivaron células L-Wnt3A en tres matraces T-175 a 3x10⁴ células/ml en 30 ml de medio de cultivo por matraz. Después de 4 días de incubación, se recogieron los medios acondicionados de Wnt3A y después se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 minutos para eliminar los restos. Los medios acondicionados de Wnt3A se almacenaron a -20 °C si no se usaron inmediatamente.

25

Se añadieron células 2x10⁴ HEK293-STF en 25 µl de medio de cultivo en cada pocillo de placas blancas de 96 pocillos (Greiner, n°655098). Se añadieron 25 µl del compuesto diluido en serie a las células. Después de 4 horas de incubación, se añadieron 100 µl de medio acondicionado de Wnt-3A a las células. La concentración final del compuesto osciló de 33 µM a 1 nM. Después de una incubación durante 1 día a 37 °C, se añadieron 100 µl de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (n°E2520, Promega) a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

30

Resultados:

Compuesto	STF3A CI50 µM
1	<0,1
2	<0,1
3	<1
4	<1
5	<0,1
6	<1
7	>10
8	<5
9	<0,1
10	<1
11	<0,1
12	<5
13	>10
14	<1

Compuesto	STF3A CI50 µM
48	<1
49	<1
50	<1
51	<1
52	<1
53	<0,1
54	<0,1
55	<5
56	<1
57	<0,1
58	>10
59	<0,1
60	<1
61	<0,1

ES 2 802 923 T3

15	<0,1
16	<1
17	>10
18	<0,1
19	<0,1
20	<0,1
21	<0,1
22	<0,1
23	<0,1
24	<1
25	<0,1
26	<0,1
27	>10
28	>10
29	<0,1
30	<0,1
31	<5
32	<0,1
33	<0,1
34	<0,1
35	<0,1
36	<0,1
37	<0,1
38	<0,1
39	>10
40	<1
41	<0,1
42	>10
43	>10
44	>10
45	<0,1
46	<1
47	<1

62	<0,1
63	<1
64	<0,1
65	>10
66	<0,1
67	<1
68	<0,1
69	<0,1
70	<0,1
71	>10
72	<0,1
73	<0,1
74	<1
75	<1
76	<0,1
77	<0,1
78	<1
79	<0,1
80	>10
81	<0,1
82	<0,1
83	<10
84	<0,1
85	<5
86	<0,1
87	<0,1
88	<0,1
89	<0,1
90	<0,1
91	<0,1
92	<1
93	<1
94	<1

Modelo de Tumor MMTV-WNT1:

Para ensayar la eficacia *in vivo* del Compuesto 5 para prevenir el crecimiento de tumores controlados por Wnt, se trasplantaron ortotópicamente fragmentos de dos tumores MMTV-WNT1 independientes en ratones hembra atímicos. Los ratones se trataron con vehículo o Compuesto 5, 30 mg/kg una vez al día durante 19 días. Se midieron los volúmenes tumorales en días alternos. El tratamiento con el Compuesto 5 disminuyó el crecimiento tumoral en todos los ratones tratados. También se observó una disminución significativa en los pesos tumorales recogidos en el momento del sacrificio. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

Experimento de β -catenina citoplasmática y nuclear

Resultado: El Compuesto 5 disminuyó la β -catenina citoplasmática y nuclear en los tumores. La tinción de los cortes de tumor para β -catenina mostró que los tumores tratados con el vehículo tuvieron abundante β -catenina en el citoplasma y el núcleo. Se muestran dos muestras representativas de cada grupo de tratamiento en la Fig. 2.

Ensayo de fosfo-LRP6 como marcador de la eficacia objetivo para el Compuesto 5

La palmitoilación de Wnts es esencial para la señalización de Wnt/Catenina. Una vez que los Wnts se palmitoilan mediante la O-acil transferasa-porcupina, se secretan y posteriormente se unen al complejo receptor, que consiste en Frizzled (receptores afines) y el co-receptor LRP5 o LRP6 (Cadigan y Peifer, 2009). LRP5 y LRP6 son proteínas con un único dominio transmembrana sumamente homólogas de la familia de proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Tras la unión de Wnt, LRP se fosforila en múltiples sitios (que incluyen Thr 1479, Ser 1490 y Thr 1493) mediante quinasas tales como la caseína quinasa 1 CCK1, glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) o MEK1 (Cervenka et al., 2011; Tamai et al., 2004; Zeng et al., 2005). El LRP fosforilado incorpora después axina en la membrana y posteriormente activa la señalización de β -Catenina.

El presente ensayo con biomarcador de la eficacia objetivo mide una disminución de los niveles de p-LRP6 (es decir, LRP-6 fosforilado) (Ser1490) tras el tratamiento con un inhibidor de porcupina (Compuesto 5). Las células tratadas con 2 μ M del compuesto de ensayo *in vitro* mostraron una reducción mayor del 50% en p-LRP6 a partir de 4 h en adelante, y no se observó una disminución en los niveles totales de LRP (Fig. 3). El efecto inhibitorio permanece hasta 72 h (datos no mostrados) en presencia del compuesto y hasta 12 h después de retirar el compuesto (datos no mostrados).

Mientras una concentración 2 μ M condujo a una inhibición del 50-60% después de 6 h de tratamiento *in vitro*, una concentración de 3,3 nM de Compuesto 5 todavía inhibió p-LRP6 (Ser1490) alrededor del 20% en este ensayo (Fig. 4). Las concentraciones inferiores a 3,3 nM no inhibieron p-LRP6 en células de adenocarcinoma pancreático HPAF-II (datos no mostrados).

Los inventores han validado que este ensayo funciona por igual para células cancerosas y tejido tumoral (datos no mostrados).

Referencias:

Cadigan, K.M., y Peifer, M. (2009). Wnt signaling from development to disease: insights from model systems. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 1, a002881.

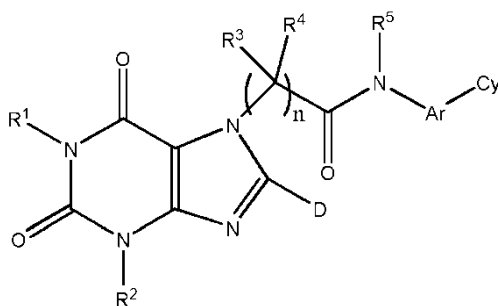
Cervenka, I., Wolf, J., Masek, J., Krejci, P., Wilcox, W.R., Kozubik, A., Schulte, G., Gutkind, J.S., y Bryja, V. (2011). Mitogen-activated protein kinases promote WNT/beta-catenin signaling via phosphorylation of LRP6. *Molecular and cellular biology* 31, 179-189.

Tamai, K., Zeng, X., Liu, C., Zhang, X., Harada, Y., Chang, Z., y He, X. (2004). A mechanism for Wnt coreceptor activation. *Molecular cell* 13, 149-156.

Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., Okamura, H., Woodgett, J., y He, X. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature* 438, 873-877.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura (I)



(I)

o una sal del mismo;

5 en el que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, H o un grupo alquilo;

D se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, y dialquilamino;

Ar es un anillo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno que no tiene sustituyentes distintos de Cy y el átomo de nitrógeno de la amida, y estos están en una relación 1,4 en el anillo; y

10 Cy es un arilo, heteroarilo o un anillo saturado que contiene al menos un heteroátomo, y cada uno está sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces, la sustitución opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, metilo, metoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, bencilo, clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, metilcarbonilo, dimetilpropilcarbonilo, fenilcarbonilo, clorofenilcarbonilo, fluorofenilcarbonilo y tiofenilcarbonilo;

15 en el que al menos uno de Ar y Cy es heteroaromático; y

n es un número entero de 1 a 2.

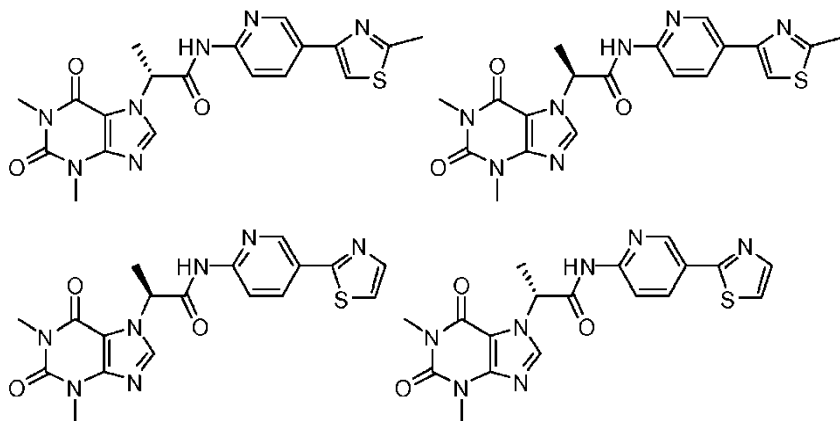
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0 y 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de azufre y 0 o 1 átomos de oxígeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que n es 1.

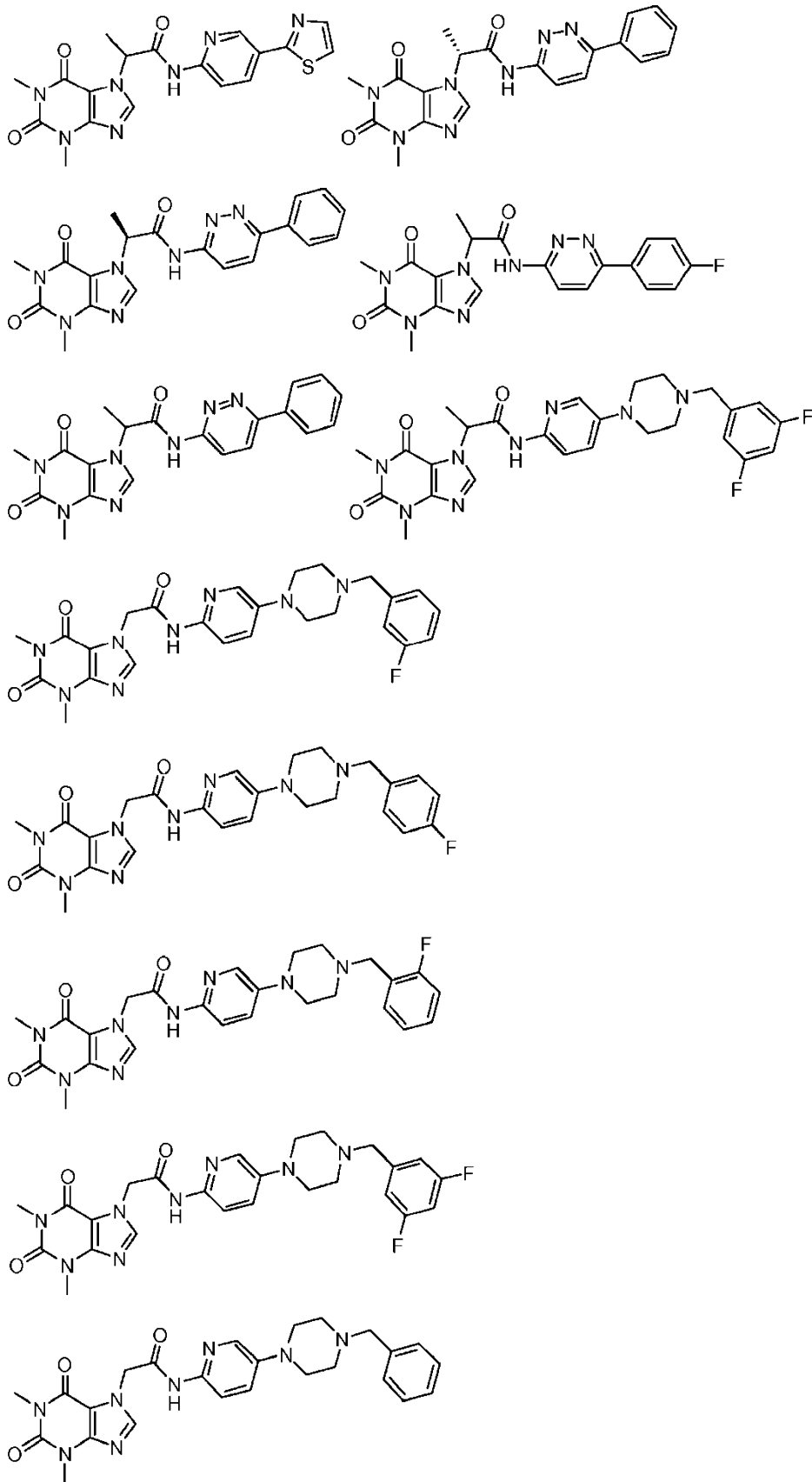
20 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que D es H.

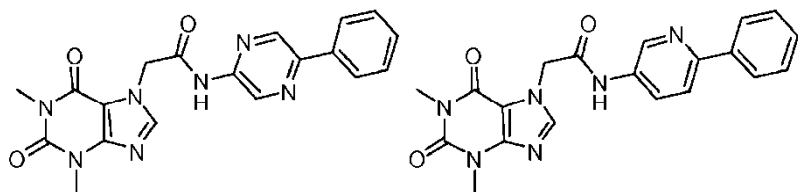
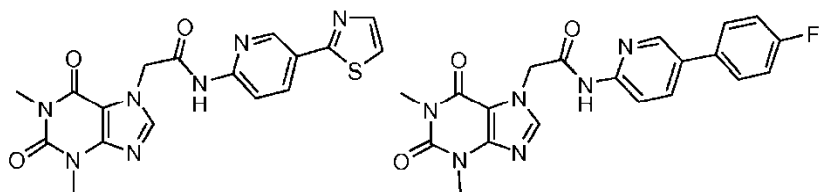
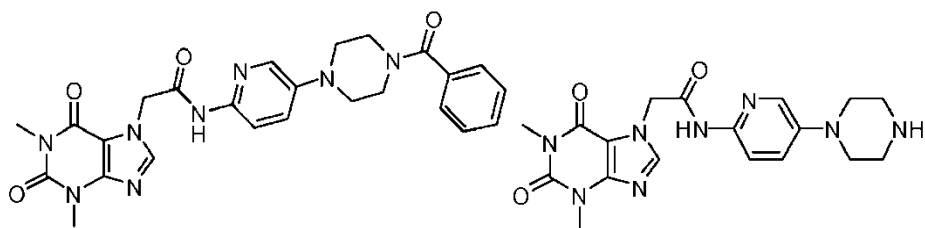
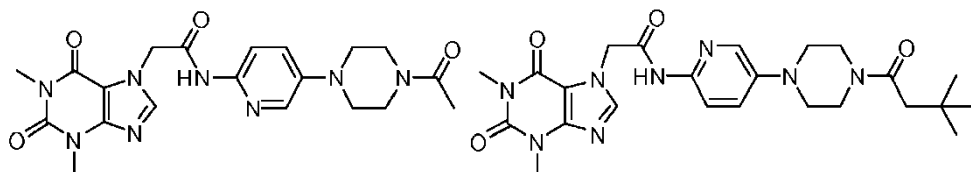
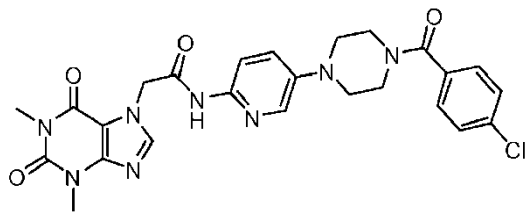
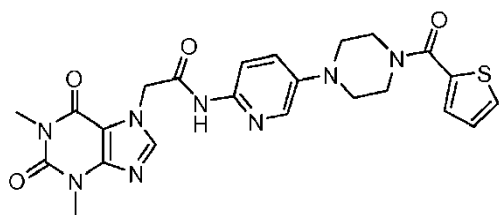
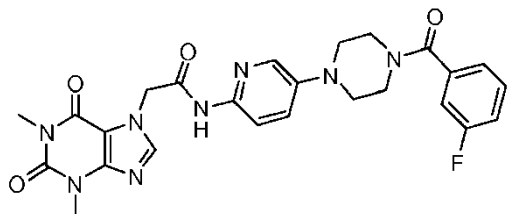
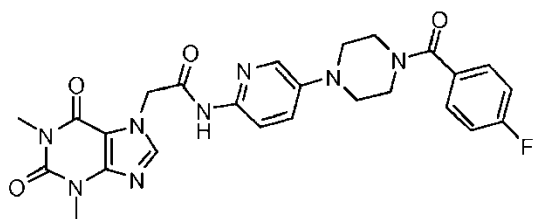
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ y R² son ambos metilo, R³, R⁴, R⁵ y D son todos H y n es 1.

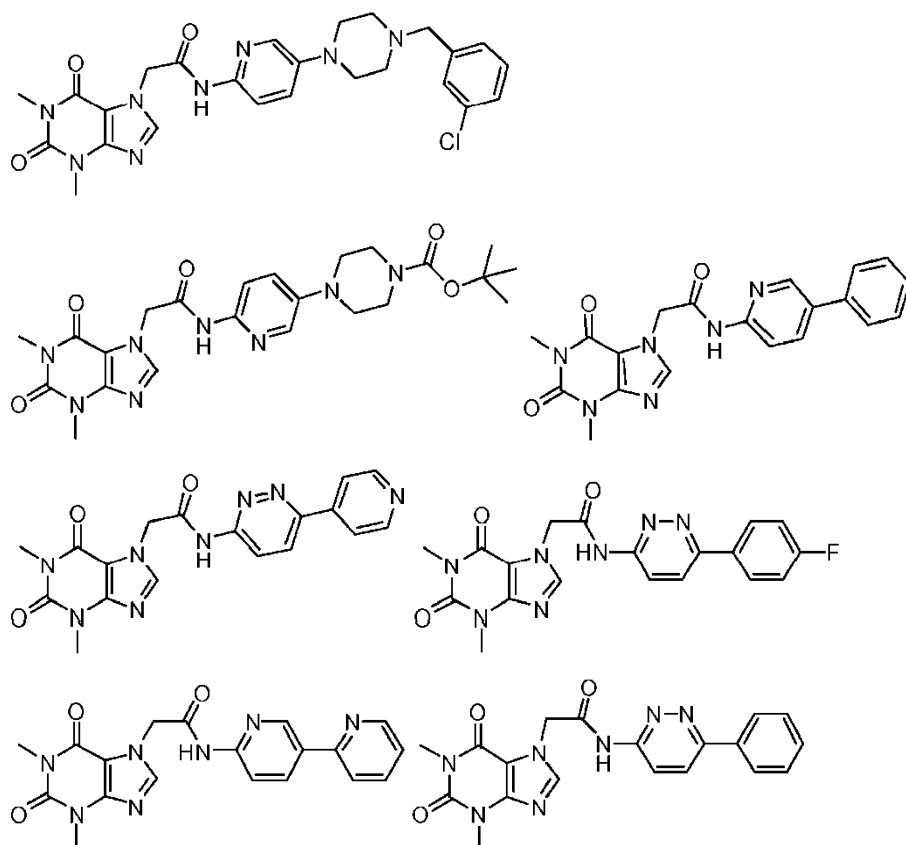
6. El compuesto de la reivindicación 1 a 5, que es uno de los siguientes:



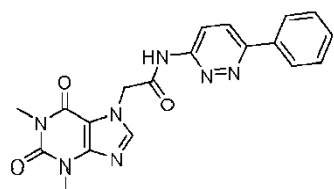
25







5 7. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



8. El compuesto de la reivindicación 1, que es una forma anhidra de la base libre de 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida.

9. La forma anhidra de la reivindicación 8 que es un único polimorfo no hidratado.

10 10. La forma anhidra de la reivindicación 8 o la reivindicación 9 que es cristalina.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la ruta de Wnt, en el que la enfermedad o afección es un cáncer, tal como cáncer de cuello uterino, colon, mama, vejiga, cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, tiroides, de pulmón de células no microcíticas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm o meduloblastoma, o una enfermedad fibrótica, tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis renal, o una enfermedad degenerativa, o una enfermedad metabólica tal como retinopatía diabética.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 junto con uno o más vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

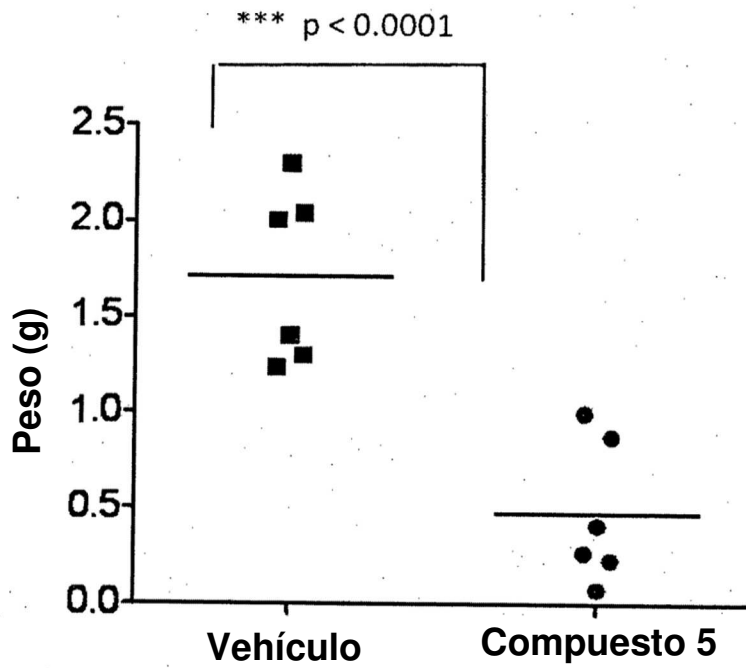
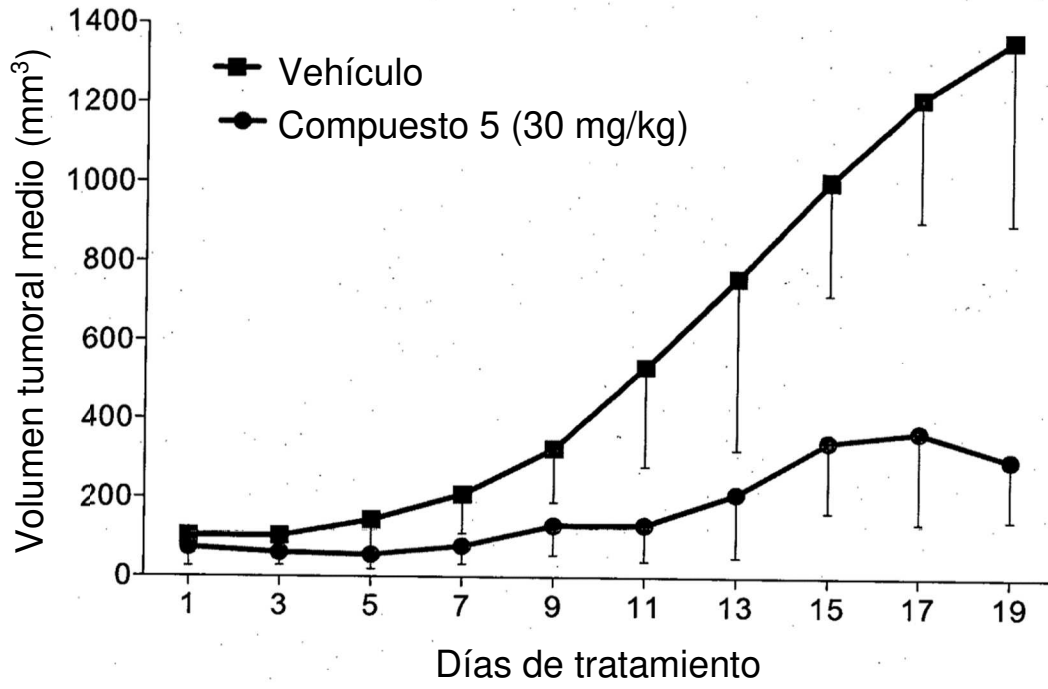
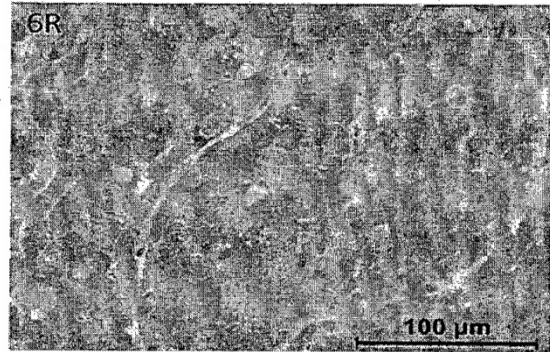
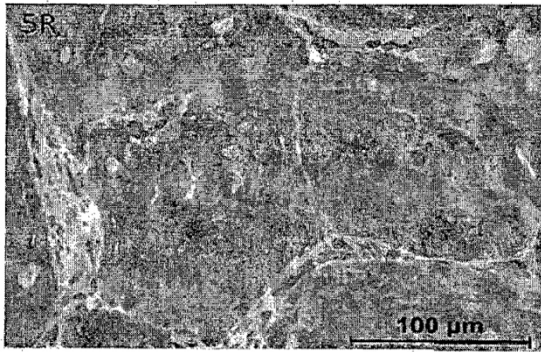


Fig. 1

Vehículo



Tratado con Compuesto 5

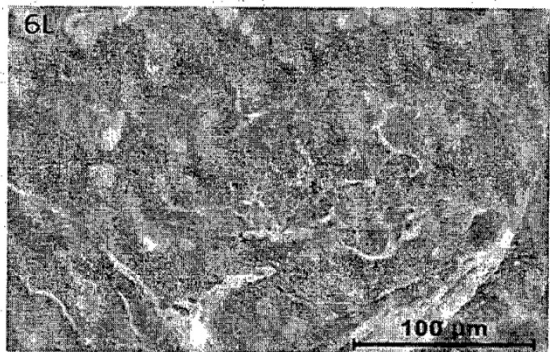
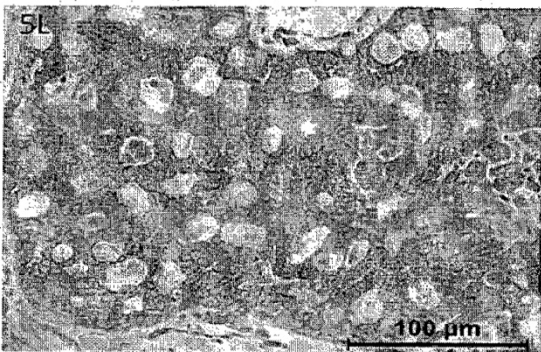
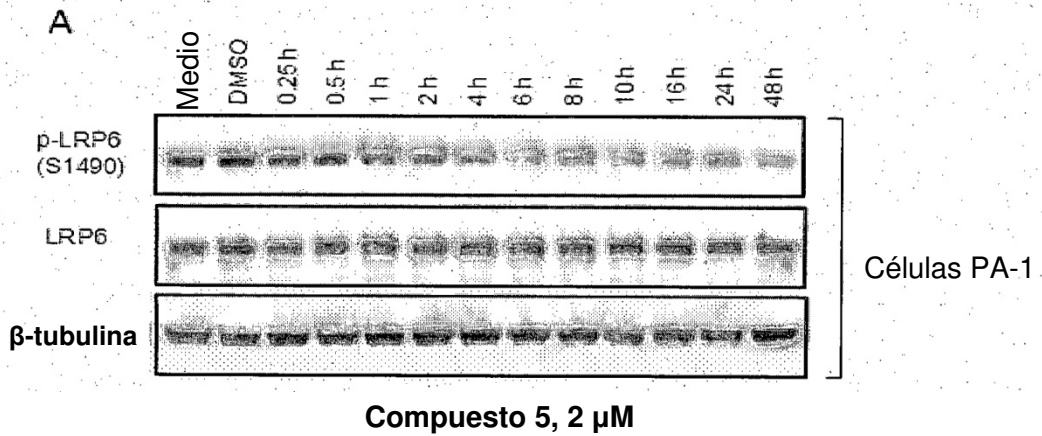


Fig. 2



B

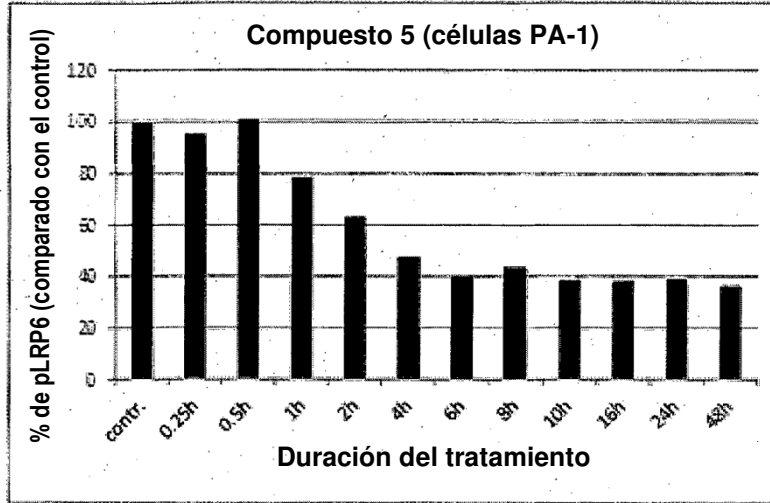
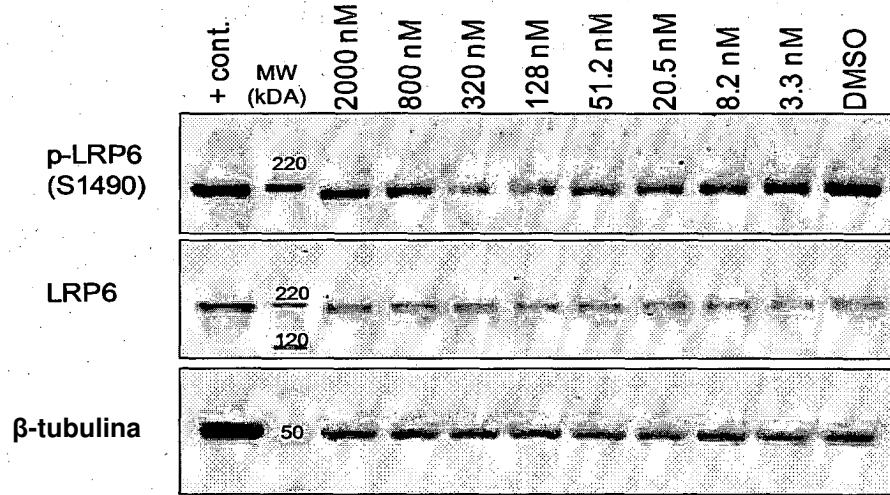


Fig. 3

A



B

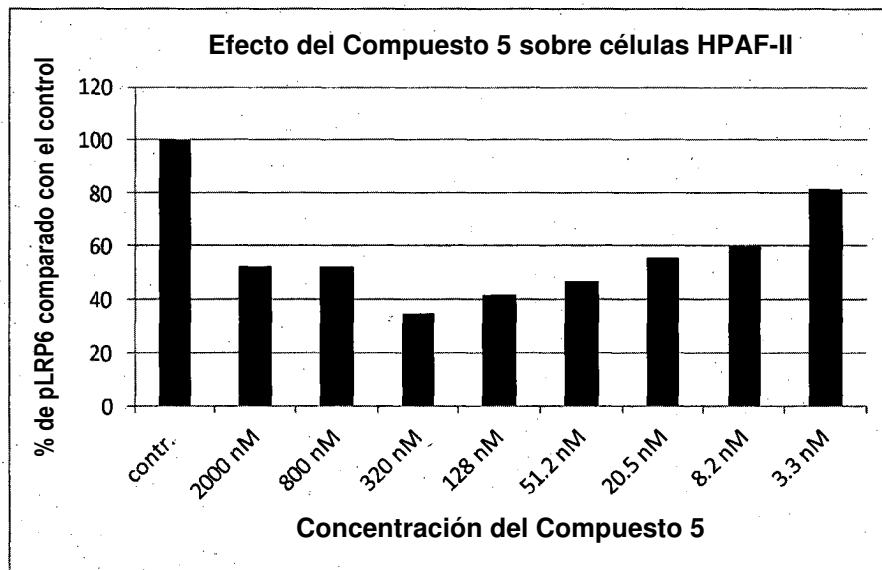


Fig. 4