

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 370**

51 Int. Cl.:  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**C07D 475/00** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07861468 .2**  
 96 Fecha de presentación: **18.10.2007**  
 97 Número de publicación de la solicitud: **2078018**  
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo, sus composiciones y uso de los mismos como inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:  
**19.10.2006 US 853135 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2012**

73 Titular/es:  
**SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC  
4550 TOWNE CENTRE COURT  
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:  
**MORTENSEN, Deborah Sue;  
MEDEROS, Maria Mercedes Delgado;  
SAPIENZA, John Joseph;  
ALBERS, Ronald J.;  
LEE, Branden G.;  
HUANG, Dehua;  
SCHWARZ, Kimberly Lyn;  
PARNES, Jason Simon;  
RIGGS, Jennifer R. y  
PAPA, Patrick William**

74 Agente/Representante:  
**de Elizaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 383 370 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo, sus composiciones y uso de los mismos como inhibidores de proteína quinasa

## 1. CAMPO

5 En la presente se proporcionan ciertos compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos y dichos compuestos para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas.

## 2. ANTECEDENTES

10 La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de las enfermedades se conoce hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han vuelto un grupo muy importante de dianas de fármacos. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de las proteínas quinasas se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, como el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

15 Las proteínas quinasas son una gran y diversa familia de enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, en función de su proteína diana. Las proteínas quinasas se encuentran implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares como, a modo no taxativo, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. El funcionamiento defectuoso de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales son el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señales por las citocinas y la asociación de moléculas de señalización con protooncogenes y genes supresores de tumores han sido bien documentadas. De forma similar, se demostró la conexión entre la diabetes y las afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteínas quinasas. Véase, por ejemplo, Sridhar et al., *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas a estas también se han asociado con la regulación de proteínas quinasas. Park et al., *Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

25 Las proteínas quinasas pueden dividirse en grandes grupos en virtud de la identidad de los aminoácidos a los que se dirigen (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosina quinasas incluyen tirosinas quinasas receptoras (RTK), como los factores de crecimiento, y tirosinas quinasas no receptoras, como la familia de quinasas src. Existen asimismo proteínas quinasas de especificidad dual que se dirigen a tirosina y serina/treonina, como las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

30 Las quinasas I $\kappa$ B (IKK), son moléculas de señalización reguladoras clave que coordinan la activación de NF- $\kappa$ B. La IKK-1 e IKK-2 son quinasas estructuralmente únicas que contienen un dominio de quinasa N-terminal con un bucle de activación de serina dual, un dominio cremallera de leucina y un dominio hélice-bucle-hélice C-terminal y un grupo de serina. Muchos mediadores inmunes e inflamatorios incluidos TNF $\alpha$ , lipopolisacáridos (LPS), IL-1, anti-CD28, CD40L, FasL, infección viral y estrés oxidativo han demostrado conducir a la activación de NF- $\kappa$ B. A pesar de que los complejos de receptores que transducen estos diversos estímulos son muy diferentes en sus componentes proteínicos, se entiende que cada uno de estos eventos de estimulación conduce a la activación de las IKK y NF- $\kappa$ B.

35 Los datos sugieren que los inhibidores de la IKK-2 de molécula pequeña tienen propiedades antiinflamatorias. Catley et al. *Mol. Pharmacol.* 70: 697-705 (2006). La IKK-2 se activa en respuesta a múltiples estímulos inflamatorios y vías de señalización, muchos de los cuales cumplen un papel importante en la enfermedad respiratoria incluidos IL-1 $\beta$ , LPS, TNF $\alpha$ , CD3/CD28 (presentación antigénica), CD40L, infección viral y estrés oxidativo. La expresión ubicua de NF- $\kappa$ B, junto con su respuesta a múltiples estímulos significa que la mayoría de los tipos celulares presentes en los pulmones son un blanco potencial para la terapia anti-NF- $\kappa$ B/IKK-2. Esto incluye epitelio alveolar, mastocitos, fibroblastos, endotelio vascular y leucocitos de infiltración; heterófilos, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Se cree que mediante la inhibición de la expresión de los genes como ciclooxigenasa-2 y 12-lipoxigenasa (síntesis de mediadores de inflamación), transportador de péptidos TAP-1 (procesamiento de antígenos), cadenas invariables de MHC clase I y clase II (presentación antigénica), E-selectina y moléculas de adhesión celular vascular (reclutamiento de leucocitos), interleucinas- 1, 2, 6, 8 (citocinas), RANTES, eotaxina, GM-CSF (quimiocinas), y superóxido dismutasa y NADPH quinona oxidoreductasa (especies de oxígeno reactivas), inhibidores de IKK-2, se mostrará una actividad antiinflamatoria más amplia.

40 La mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos, también denominada FRAP, RAFTI o SEPT) es una proteína quinasa de serina/treonina de 2549 aminoácidos, que ha demostrado ser una de las proteínas más críticas en la vía de PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes, 2006, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140. Debido a que la PI3K y la Akt se encuentran implicadas en la regulación de varias funciones celulares, puede haber toxicidades asociadas con la inhibición de estas quinasas, lo que hace que la inhibición de la mTOR sea el enfoque más prometedor. Id. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con tres inhibidores de mTOR para el tratamiento del cáncer. Estos son: CCI-779 (cáncer renal, cáncer de mama, linfoma de células del manto, glioblastoma multiforme y melanoma metastásico), RAD001 (tumores sólidos refractarios, tumores

hematológicos avanzados, GIST y cáncer de pulmón no microcítico avanzado) y AP23573 (tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas y sarcoma). Id. El éxito preclínico de estos compuestos demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y la necesidad de compuestos adicionales con actividad inhibidora de mTOR.

- 5 Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluido el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica en varios estados de enfermedades. Por ejemplo, el control y la angiogénesis del ciclo celular, en el cual las proteínas quinasas juegan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosas afecciones como, a modo no taxativo, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas a esta, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

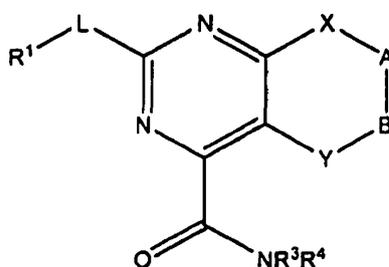
10 Las proteínas quinasas se han vuelto objetivos atractivos para el tratamiento del cáncer. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Se propuso que la intervención de las proteínas quinasas en el desarrollo de los cánceres humanos puede ocurrir mediante: (1) reorganizaciones genómicas (por ejemplo, BCR-ABL en leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a la actividad constitutivamente activa de quinasas, como la leucemia mielógena aguda y los tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad de quinasas mediante la activación de oncogenes o la pérdida de funciones supresoras de tumores, como en los cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad de las quinasas mediante sobreexpresión, como en el caso de EGFR, y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002).

20 La elucidación de la complejidad de las vías de proteínas quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y vías de quinasas destaca la importancia del desarrollo de agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteínas quinasas que presentan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples vías de quinasas. Por consiguiente, aún existe la necesidad de nuevos moduladores de quinasas.

25 La mención o identificación de cualquier referencia anterior no debe interpretarse como reconocimiento de que la referencia es una técnica anterior de la presente invención.

### 3. SUMARIO

En la presente se proporcionan compuestos que presentan la siguiente fórmula (I):



(I)

30 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, L, X, Y, A y B son como se define en la presente.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables (cada una denominada en la presente como "compuestos de heteroarilo"), son útiles para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas. En una realización, la vía de la quinasa es la vía de IKK-2, mTOR, PI3K, SYK o TYK2.

35 En otra realización, la vía de la quinasa es la vía de PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ , Aurora, Abl, KDR, MLK1, CaMKIV, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , ATM, ATX o DNA-PK.

Se proporcionan asimismo en la presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de IKK-2, mTOR, PI3K, SYK o TYK2.

45 Se proporciona asimismo en la presente un compuesto de heteroarilo para su uso en métodos para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de IKK-2, mTOR, PI3K, SYK o TYK2.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse más profundamente mediante la referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, con los que se pretende ejemplificar realizaciones no limitativas.

#### 4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

##### 4.1 DEFINICIONES

5 Un grupo “alquilo $C_{1-8}$ ” es un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los alquilos  $-(C_{1-8})$  representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo y -n-octilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Un grupo alquilo  $-(C_{1-8})$  puede ser sustituido o no sustituido. Por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  puede sustituirse con fenilo para formar un grupo bencilo.

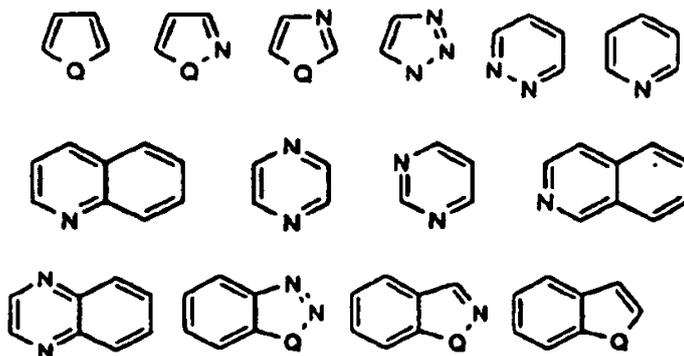
10 Un grupo “alqueno $C_{2-8}$ ” es un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los alquenos  $(C_2-C_8)$  de cadena recta o ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo y similares. El enlace doble de un grupo alqueno puede encontrarse no conjugado o conjugado a otro grupo no saturado. Un grupo alqueno puede ser sustituido o no sustituido.

15 Un grupo “alquino $C_{2-8}$ ” es un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Los alquinos  $-(C_2-C_8)$  de cadena recta o ramificada representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo y similares. Un grupo alquino puede ser sustituido o no sustituido.

Los términos “halógeno” y “halo” significan flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático no saturado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono con un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido.

25 Un grupo “heteroarilo” es un sistema de anillo de arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos (por ejemplo, O, S o N) como átomos del anillo en un sistema de anillo heteroaromático, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo heterocíclico es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen grupos aromáticos que se seleccionan de los siguientes:



35 donde Q es  $CH_2$ ,  $CH=CH$ , O, S o NH. Otros ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, benzopirazolilo, cumarinilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, 1H-indolilo, 1H-indazolilo, benzo[d]tiazolilo y pirazinilo. Otros ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen los de los compuestos divulgados en la presente. Los heteroarilos pueden unirse en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heteroarilo). Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo  $C_{3-10}$ .

40 Un grupo “cicloalquilo” es un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo y ciclooctadienilo. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ .

Un grupo “heterocicloalquilo” es un cicloalquilo no aromático en el cual de uno a cuatro de los átomos de carbono del

anillo se reemplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos representativos de un grupo heterocicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperizinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, (1,4)-dioxano, (1,3)-dioxolano, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo y tetrazolilo. Los heterocicloalquilos pueden asimismo unirse en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heteroarilo). Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros.

Cuando se dice que los grupos descritos en la presente son “sustituidos o no sustituidos”, cuando son sustituidos pueden sustituirse con uno o más de cualquier sustituyente. Los ejemplos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y las realizaciones ejemplares divulgados en la presente, así como halo (por ejemplo, cloro, yodo, bromo o fluro); alquilo C<sub>1-8</sub>; alqueno C<sub>2-8</sub>; alquino C<sub>2-8</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1-8</sub>; amino; nitro; tior; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; carbamoilo; carbamato; acetil; urea; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; sulfínico; cetona; aldehído; éster; acetilo; acetoxi; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); aminoalquilo y aminoalquilo sustituido; cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotienilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); —O-alquilo inferior; —O-arilo; arilo; arilo-alquilo inferior; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; NHC(O)C<sub>1-4</sub>alquilo; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquilo; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; y tales porciones pueden asimismo sustituirse opcionalmente por una estructura de anillo fusionada o puente, por ejemplo —OCH<sub>2</sub>O— o —O-alquileo inferior-O—. Estos sustituyentes pueden opcionalmente sustituirse además con un sustituyente seleccionado de tales grupos.

Como se utiliza en la presente, el término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluido un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, málico, mandélico, metansulfónico, múico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Por consiguiente, los ejemplos de sales específicas incluyen sales de hidrocloreuro y de mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Como se utiliza en la presente, el término “polimorfo(s)” y los términos relacionados utilizado en la presente se refieren en la presente a formas sólidas de los compuestos de heteroarilo que tienen diferentes propiedades físicas como resultado del orden de las moléculas en el entramado de cristal. Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por las formas sólidas afectan parámetros farmacéuticos como la estabilidad, compresibilidad y densidad de almacenamiento (importante en la formulación y fabricación del producto) y las velocidades de disolución (un factor importante en la determinación de la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de los cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma tal que la forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando consiste en una forma sólida que cuando consiste en otra forma sólida), de cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmoronan en el almacenamiento a medida que el polimorfo favorecido cinéticamente se convierte a una forma sólida termodinámicamente más estable) o de ambos (por ejemplo, los comprimidos de una forma sólida son más susceptibles a la división a humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/ disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de la forma sólida pueden resultar en una falta de eficacia o, en el otro extremo, en toxicidad. Asimismo, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento. Por ejemplo, puede ser más probable que una forma sólida forme solvatos o puede ser más difícil que se filtre y lave libre de impurezas (es decir, la forma y la distribución de tamaño de las partículas puede ser diferente entre una forma sólida y otra).

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “clatrato” significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, en la forma de un entramado de cristal que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro o un entramado de cristal donde el compuesto de heteroarilo es la molécula huésped.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “hidrato” significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “solvato” significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente ligada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

5 Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” o “estereoméricamente puro” significa un estereoisómero de un compuesto de heteroarilo que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral se encontrará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales se encontrará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de 10 aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y sus mezclas. Todas esas formas isoméricas se incluyen en las realizaciones divulgadas en la presente, incluidas sus mezclas.

20 Varios compuestos de heteroarilo contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereoisómeros o compuestos enantioméricamente u ópticamente puros. El uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos de heteroarilo, así como el uso de mezclas de dichas formas, se encuentra comprendido por las realizaciones divulgadas en la presente. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de heteroarilo particular pueden utilizarse en procedimientos y composiciones divulgados en la presente. Estos isómeros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente mediante el uso de técnicas estándar como las columnas quirales o los agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972).

30 Asimismo, debe notarse que los compuestos de heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z, o sus mezclas, e isómeros cis y trans, o sus mezclas. En ciertas realizaciones, los compuestos de heteroarilo se aíslan como el isómero E o Z. En otras realizaciones, los compuestos de heteroarilo son una mezcla de los isómeros E y Z.

35 El término “cantidad eficaz” con relación a un compuesto de heteroarilo puede significar una cantidad capaz de tratar o prevenir una enfermedad divulgada en la presente, como el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de IKK-2, mTOR o PI3K.

El término “paciente” incluye un animal, incluido, a modo no taxativo, un animal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o un cobayo, en una realización un mamífero, en otra realización un humano.

#### 40 4.2 COMPUESTOS DE HETEROARILO

En la presente se proporcionan compuestos de heteroarilo, composiciones farmacéuticas, compuestos para su uso y métodos in vitro como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH-.

45 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-.

50 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)CH=N-.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -C(R<sup>2</sup>)=CHNH-.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde L es un enlace directo.

- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.
- 5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo.
- 10 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido, como  $-CH_2C_6H_5$ .
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  no sustituido, como metilo no sustituido.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido, como halo, haloalquilo o fenilo sustituido por alcoxi.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.
- 25 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^2$  es heterocicloalquilo sustituido, como piperidina sustituida.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^2$  es arilo no sustituido, como fenilo no sustituido.
- 30 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida y  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida,  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido y  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- 35 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ , L es un enlace directo,  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida,  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido y  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido, y  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.
- 40 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido,  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido y  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- 45 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ , L es un enlace directo,  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido,  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido y  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-H-Y- juntos forman - $N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.
- 50

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) son aquellos donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

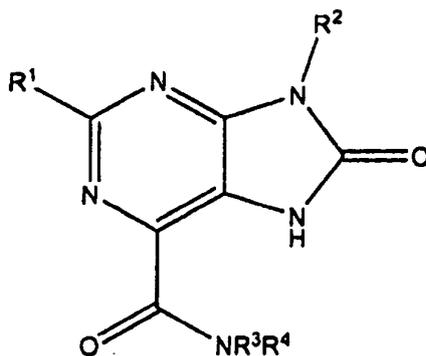
5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) no incluyen compuestos donde R<sup>2</sup> es furanosida sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) no incluyen compuestos donde R<sup>2</sup> es una furanosida sustituida o no sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (I) no incluyen (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos.

20 En una realización adicional, en la presente se proporcionan compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define para la fórmula (I).

25 En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>1</sup> heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

30 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>1</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido, como -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> no sustituido, como metilo no sustituido.

35 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde R<sup>2</sup> es arilo sustituido, como halo, haloalquilo o fenilo sustituido por alcoxi.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde  $R^2$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde  $R^2$  es heterocicloalquilo sustituido, como piperidina sustituida.

5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) son aquellos donde  $R^3$  y  $R^4$  son H.

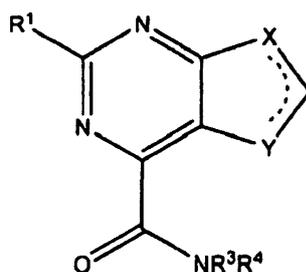
En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purina-2,6-dicarboxamida o 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es una furanosida sustituida.

15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es una furanosida sustituida o no sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (II) no incluyen nucleósidos (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil.

En una realización adicional, en la presente se proporcionan compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (III):



(III)

20 y sus sales farmacéuticamente aceptables

donde:



es  $-C(R^2)=CH-NH-$  o  $-N(R^2)-CH=N-$ ; y

25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se define para la fórmula (I).

En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

30 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quimolina sustituida o no sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es  $C_{1-8}$ alquilo sustituido, como  $-CH_2C_6H_5$ .

35 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo  $C_{1-8}$  no sustituido, como metilo no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido, como halo, haloalquilo o fenilo sustituido por alcoxi.

- 5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^2$  es heterocicloalquilo sustituido, como piperidina sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^3$  y  $R^4$  son H.

- 10 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde



es  $-C(R^2)=CH-NH-$  y  $R^2$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde



- 15 es  $-N(R^2)-CH=N-$  y  $R^2$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) son aquellos donde  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo y  $R^2$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

- 20 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

- 25 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es ciclobutilo sustituido cuando



es  $-N(R^2)-CH=N-$ .

- 30 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es una furanosida sustituida cuando



es  $-N(R^2)-CH=N-$ .

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es pirimidina sustituida cuando

- 35
- 
- A chemical structure fragment showing a carbon atom double-bonded to a CH group, which is single-bonded to an NH group. The carbon atom is also bonded to an X group, and the nitrogen atom is bonded to a Y group. The carbon atom has a dashed bond to an R<sup>2</sup> group.

es  $-C(R^2)=CH-NH-$ .

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es oxetano sustituido cuando



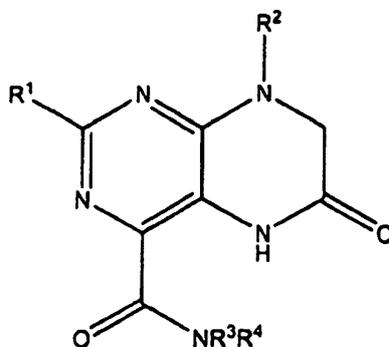
- 40 es  $-N(R^2)-CH=N-$ .

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (III) no incluyen compuestos donde  $R^2$  es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando



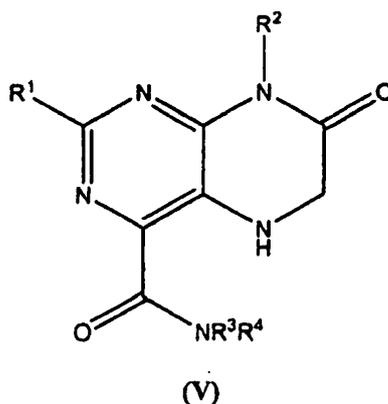
es  $-N(R^2)-CH=N-$ .

En una realización adicional, en la presente se proporcionan compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

- 5 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se define para la fórmula (I).
- En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.
- 10 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina heteroarilo sustituida o no sustituida, indol heteroarilo sustituido o no sustituido o quinolina heteroarilo sustituida o no sustituida.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido, como  $-CH_2C_6H_5$ .
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  no sustituido, como metilo no sustituido.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido, como halo, haloalquilo o fenilo sustituido por alcoxi.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.
- 25 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^2$  es heterocicloalquilo sustituido, como piperidina sustituida.
- En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (IV) son aquellos donde  $R^3$  y  $R^4$  son H.
- En una realización adicional, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo que tienen la siguiente fórmula (V):



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se define para la fórmula (I)

En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^1$  es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

- 5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 10 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido, como  $-CH_2C_6H_5$ .

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  no sustituido, como metilo no sustituido.

- 15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es arilo sustituido, como halo, haloalquilo o fenilo sustituido por alcoxi.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

- 20 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^2$  es heterocicloalquilo sustituido, como una piperidina sustituida.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (V) son aquellos donde  $R^3$  y  $R^4$  son H.

Los compuestos de heteroarilo representativos se muestran en la tabla 1, a continuación.

**Tabla 1**

Compuesto	Compuesto
9-bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 1	N-metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 2
8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 3	2-(2-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 4
2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 5	N,N-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 6
9-metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 7	2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 8
2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 9	2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 10

Compuesto	Compuesto
2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 11	2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 12
2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 13	9-(2-chlorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 14
9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 15	9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 16
9-cicloheptil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 17	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 18
2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 19	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 20
9-(2-metoxifenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 21	2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 22
9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 23	2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 24
9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 25	9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 26
2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 27	9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 28
9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 29	2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 30
2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 31	bencil4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidina-1-carboxilato 32
9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 33	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 34
9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purina-6-carboxamida 35	6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida 36
6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida 37	2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 38
2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida 39	9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 40
9-terc-Butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihido-7H-purina-6-carboxamida 41	[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida 42
2-fenil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-carboxamida 43	[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetil carboxamida 44
2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 45	2-(4-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 46
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 47	9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 48
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 49	9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 50
2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida 51	9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihido-7H-purina-6-carboxamida 52
4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo 53	2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 54

Compuesto	Compuesto
2-(3-Cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 55	2-(2-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 56
2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 57	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 58
2-(4-Ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 59	Ácido 4-[6-Carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]- benzoico 60
3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo 61	Ácido 3-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoico 62
2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 63	2-(1H-Indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 64
2-(4-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 65	9-(2-Etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 66
9-(2,5-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 67	2-(3-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 68
9-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 69	2-(2-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida 70
2-(1H-Indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 71	9-(2,3-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 72
2-[4-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 73	2-[3-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 74
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 75	2-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 76
2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 77	2-[4-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 78
2-[3-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 79	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 80
9-(2-Metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 81	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 82
9-(2,4-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 83	9-(2-Metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 84
9-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 85	9-(2-Clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida 86
8-Oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida 87	9-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 88
9-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 89	9-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 90
2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 91	2-[3-(Acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 92
2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida 93	9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida 94
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida 95	9-(4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 96
2-[3-(Difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 97	2-[5-(Difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 98

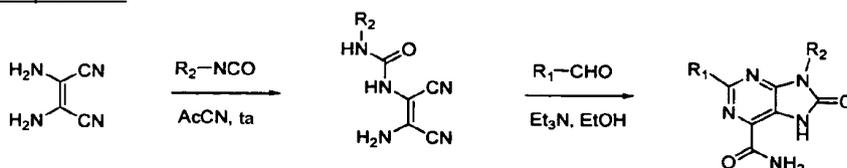
Compuesto	Compuesto
2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 99	2-(6-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 100
2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 101	2-Bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida 102
2-(5-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 103	Carbamato de trans-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexilo 104
(R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 105	(S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 106
Carbamato de (cis)-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexilo 107	2-(trans-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 108
2-(4-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 109	2-(cis-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 110
2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 111	2-(4-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 112
(R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 113	(S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 114
2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 115	2-(2-Hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 116
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 117	2-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 118
9-(Bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 119	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 120
2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 121	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 122
2-(3-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 123	2-(2-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 124
9-(2-terc-Butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 125	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 126
2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 127	2-(1H-Indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 128
2-(2-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 129	2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 130
2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 131	9-(2-Ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 132
2-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 133	2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 134
2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 135	9-(2-Isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 136
2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 137	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 138
2-(1H-Indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 139	9-(Ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 140
9-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 141	2-(3-Hidroxifenil)-9-itobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 142

Compuesto	Compuesto
9-(trans-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 143	9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 144
2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 145	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 146
2-(3-Hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 147	9-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 148
9-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 149	9-Ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 150
2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 151	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 152
9-(2-Ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 153	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 154
9-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 155	2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 156
2-Bencimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida 157	2-(4-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 158
2-(3-Hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 159	9-(trans-4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 160
2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 161	(R)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 162
(S)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 163	2-(3-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 164
2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 165	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 166
2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 167	2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 168
2-(3-Hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 169	9-(2-Isopmpilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida 170

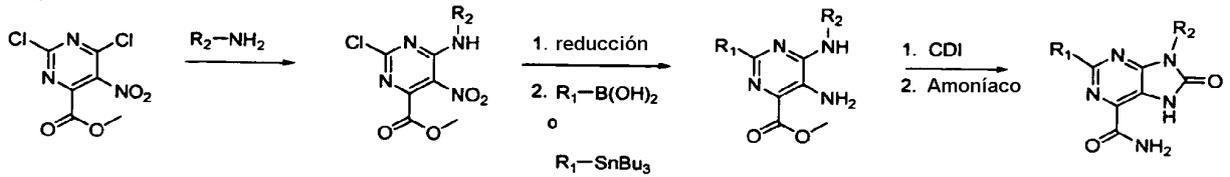
#### 4.3 PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE HETEROARILO

Los compuestos de heteroarilo pueden ser preparados por el entendido en la técnica mediante el uso de síntesis orgánicas convencionales y materiales disponibles comercialmente. A modo de ejemplo no taxativo, un compuesto de heteroarilo puede prepararse como se describe en los esquemas 1-8 mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos en la sección 5.1. Debe notarse que el entendido en la técnica puede modificar los procedimientos expuestos en los esquemas ilustrativos y los ejemplos para obtener el producto deseado.

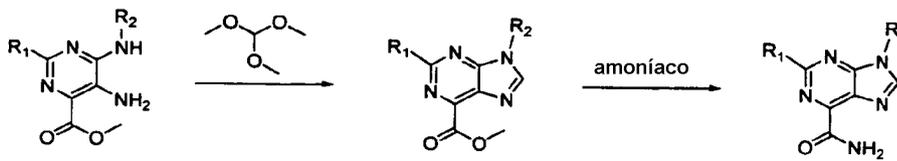
Esquema 1:



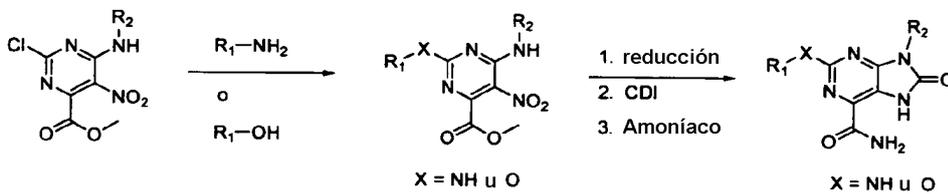
Esquema 2:



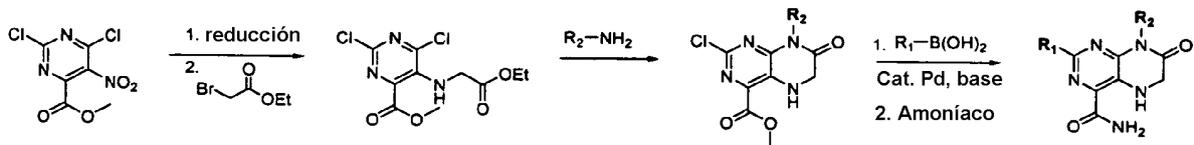
Esquema 3:



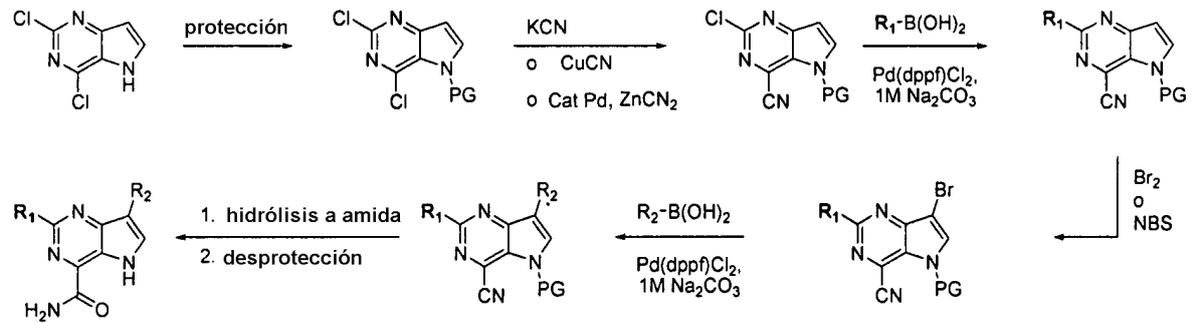
5 Esquema 4:



Esquema 5:

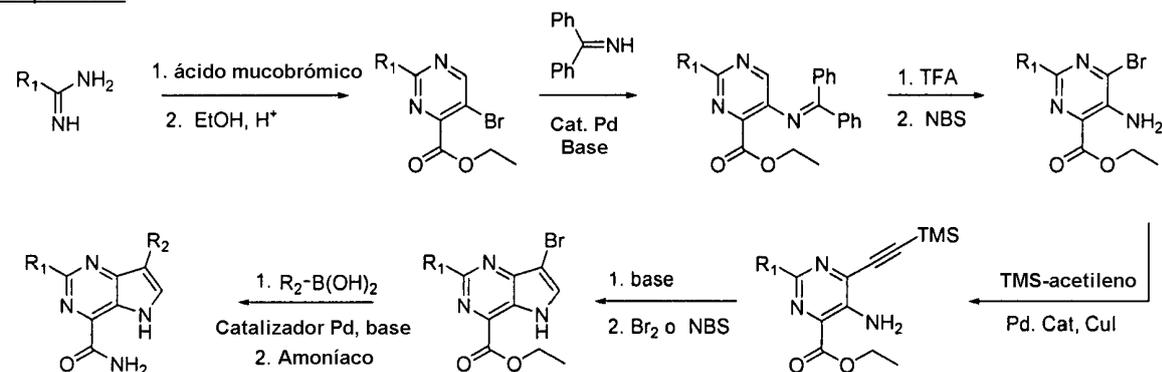


Esquema 6:



10

Esquema 7:



Esquema 8:



Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de heteroarilo pueden formarse mediante técnicas convencionales y conocidas, como mediante la reacción de un compuesto de heteroarilo con un ácido adecuado como se divulgó anteriormente. Dichas sales generalmente se forman en altos rendimientos a temperaturas moderadas y a menudo se preparan mediante el mero aislamiento del compuesto de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, o un disolvente orgánico acuoso, como alcohol, cetona o éster. Por otra parte, si se desea el compuesto de heteroarilo en forma de base libre, puede aislarse de una etapa de lavado básico final, de conformidad con las técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal de hidrocioruro es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar muy bien la solución, como mediante tamiz molecular, antes de burbujear el gas de cloruro de hidrógeno a través de esta.

#### 4.4 USOS EN MÉTODOS

Los compuestos de heteroarilo descritos en la presente presentan utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir enfermedades en animales o humanos. Además, los compuestos de heteroarilo descritos en la presente son activos contra las quinasas (por ejemplo, proteínas quinasas), incluidas las implicadas en el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares y las afecciones metabólicas. Sin restringirse con ninguna consideración teórica, se considera que los compuestos de heteroarilo son eficaces para tratar y prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares y las afecciones metabólicas debido a su capacidad de modular (por ejemplo, inhibir) las quinasas que se encuentran implicadas en la etiología de estas afecciones. Por consiguiente, en la presente se proporcionan varios usos de los compuestos de heteroarilo, incluido el tratamiento o la prevención de las enfermedades expuestas a continuación.

Las afecciones inmunológicas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, artrosis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Grave y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I).

Las afecciones inflamatorias representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, psoriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, reestenosis, apoplejía, infarto de miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las afecciones metabólicas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II).

Las enfermedades neurodegenerativas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y encefalitis asociada al VIH.

En una realización particular, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II).

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del síndrome X o síndrome metabólico.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de inicio lento, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes

insípida gestagénica), diabetes melitus, diabetes melitus gestacional, síndrome del ovario poliquístico, diabetes del adulto, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada a la desnutrición, diabetes propensa a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo reducido de la glucosa), diabetes relacionada a la fibrosis quística, diabetes resistente a la hemocromatosis y a la cetosis.

- 5 En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

10 Los cánceres representativos en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, el cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, útero, cuello del útero, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central. Los compuestos de heteroarilo son además útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

15 Los cánceres particulares dentro del alcance de los usos proporcionados en la presente incluyen los asociados con las quinasas IKK-2, mTOR, PI3K, SYk o TYk2 y sus mutantes e isoformas. Otros cánceres dentro del alcance de los usos proporcionados en la presente incluyen los asociados a las vías de las siguientes quinasas: PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ , Aurora, Abl, KDR, MLK1, CaMKIV, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , ATM, ATX o quinasas DNA-PK y sus mutantes e isoformas.

20 Más particularmente, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los usos y composiciones proporcionados en la presente incluyen, a modo no taxativo, los siguientes: leucemias como, a modo no taxativo, leucemia aguda, leucemia linfocítica, leucemias mielocíticas agudas, como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monolíticas y eritroleucemias, y síndrome mielodisplásico (o un síntoma de estas, como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos en anillo (RARS), RA con blastos en exceso (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias crónicas, como, a modo no taxativo, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células vellosas; policitemia vera; linfomas como, a modo no taxativo, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de no Hodgkin; mielomas múltiples como, a modo no taxativo, mieloma múltiple ardiente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de cadena pesada; sarcomas de hueso y de tejido conectivo como, a modo no taxativo, sarcoma de huesos, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de huesos, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejido blando, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomyosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales como, a modo no taxativo, glioma, astrocitoma, glioma del tallo cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama, incluidos, a modo no taxativo, adenocarcinoma, carcinoma lobular (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer adrenal como, a modo no taxativo, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides como, a modo no taxativo, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático como, a modo no taxativo, insulino ma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor que secreta somatostatina y tumor celular carcinoideo o en islote; cánceres pituitarios como, a modo no taxativo, enfermedad de Cushing, tumor que secreta prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres de ojo como, a modo no taxativo, melanoma ocular, como melanoma de iris, melanoma coroidal y melanoma de cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales como, a modo no taxativo, carcinoma, adenocarcinoma y melanoma de células escamosas; cáncer vulvar como carcinoma, melanoma y adenocarcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres cervicales como, a modo no taxativo, carcinoma y adenocarcinoma de células escamosas; cánceres uterinos como, a modo no taxativo, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres de ovarios como, a modo no taxativo, carcinoma epitelial de ovarios, tumor marginal, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres esofágicos como, a modo no taxativo, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de célula en avena (microcítico); cánceres de estómago como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, propagación superficial fungosa (polipoide), ulcerosa, linfoma, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma maligno de propagación difusa; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres de hígado como, a modo no taxativo, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de vesícula biliar como adenocarcinoma; colangiocarcinomas como, a modo no taxativo, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cánceres testiculares como, a modo no taxativo, tumor germinal, carcinoma seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma y embrionario, carcinoma de teratoma, coriocarcinoma (tumor de saco vitelino), cánceres de próstata como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomyosarcoma; cánceres de pene; cánceres

orales como, a modo no taxativo, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de glándulas salivales como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico; cánceres de faringe como, a modo no taxativo, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel como, a modo no taxativo, carcinoma de células basales, carcinoma y melanoma de células escamosas, melanoma de propagación superficial, melanoma nodular, melanoma de lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón como, a modo no taxativo, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uretra); tumor de Wilms; cánceres de vejiga como, a modo no taxativo, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Asimismo, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (véase una revisión de estos trastornos en Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América).

Por consiguiente, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles en el tratamiento o la prevención de una variedad de cánceres u otras enfermedades proliferativas anormales, incluidas (a modo no taxativo) las siguientes: carcinoma, incluido el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovarios, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel; incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluidos leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluidas leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores sólidos y de transmisión hemática; tumores de origen mesenquimal, incluidos fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluidos melanoma, xenodermia pigmentosa, queratoactantoma, seminoma, cáncer de tiroides folicular y teratocarcinoma. Se contempla además que los cánceres causados por aberraciones en apoptosis se tratarían asimismo mediante los procedimientos y las composiciones divulgadas en la presente. Estos cánceres pueden incluir, a modo no taxativo, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones en p53, tumores de seno, próstata y ovarios dependientes de hormonas, y lesiones precancerosas como poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. En algunas realizaciones específicas, se tratan o previenen los cambios malignos o disproliferativos (como metaplasias y displasias), o los trastornos hiperproliferativos, en ovarios, vejiga, mama, colon, pulmón, piel, páncreas, riñón o útero. En otras realizaciones específicas, se previenen o tratan sarcomas, melanomas o leucemias.

En una realización particular, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles para tratar, prevenir o manejar varios tipos de linfomas (es decir, un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendoteliales y linfáticos), como el linfoma de no Hodgkin (NHL) (es decir, una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluidos ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los NHL en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico poco diferenciado difuso (PDL), linfoma centrocítico, linfoma de células de pequeñas hendiduras difuso (DSCCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que pueda observarse con microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

En otra realización, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles para la administración a pacientes que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad maligna (por ejemplo, pacientes que padecen leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico ("preleucemia"), síndrome de monosomía 7, linfoma de no Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de células germinales testiculares, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, melanoma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), aquellos que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad no maligna (por ejemplo, pacientes que padecen trastornos hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipodosis, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhan, síndrome de Lesch-Nyhan o enfermedades de almacenamiento de glicógeno), los que están recibiendo quimioterapia o radioterapia, los que se preparan para recibir quimioterapia o radioterapia, y los que han recibido quimioterapia o radioterapia.

En otra realización, en la presente se proporcionan usos para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos. En ciertas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es policitemia rubra vera, trombocitemia primaria, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica aguda o crónica, leucemia mielomonocítica aguda o crónica, mielofibroeritroleucemia o metaplasia mieloide agnógena.

En otra realización, se proporcionan en la presente usos para el tratamiento de cánceres o tumores resistentes a otros inhibidores de quinasas como el tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 o Gleevec™). En una realización particular, se proporcionan en la presente usos para el tratamiento de leucemias, incluidos, a modo no taxativo, tumor estromal gastrointestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente al tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 o Gleevec™).

En una realización particular, se proporcionan en la presente usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de IKK-2, mTOR, PI3K, SYK o TYK2. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de IKK-2, mTOR, PI3K, SYK o TYK2 incluyen, a modo no taxativo, artritis reumatoidea; espondilitis reumatoidea; artrosis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad intestinal inflamatoria; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes tipo II; obesidad; aterosclerosis; reestenosis post angioplastia; hipertrofia del ventrículo izquierdo; infarto de miocardio; apoplejía; daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo agudo o crónico al trasplante de órganos; conservación del órgano para el trasplante; insuficiencia orgánica o pérdida de extremidades (por ejemplo, incluidas, a modo no taxativo, las que resultan de la lesión por isquemia-reperusión, traumatismo, lesiones corporales graves, accidente automovilístico, lesión por aplastamiento o insuficiencia de trasplante); enfermedad injerto contra huésped; choque de endotoxinas; insuficiencia multiorgánica; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; trastornos isquémicos asociados con la cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente automovilístico, herida por disparo de bala o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas; tumores sólidos; y cánceres de una variedad de tejidos como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello del útero, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovarios o útero.

En una realización específica, se proporcionan en la presente usos para tratar o prevenir la leucemia (es decir, neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre) incluidas, a modo no taxativo, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la cual los pacientes que han presentado una remisión de la leucemia después del tratamiento presentan una reaparición de las células de leucemia en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una situación en la cual los pacientes, aun después de un tratamiento intensivo, presentan células residuales de leucemia en la médula.

Los varios tipos de cánceres se describen en la solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos No. 60/380,842, presentada el 17 de mayo de 2002, la cual se incorpora en la presente en su totalidad a modo de referencia (véase, por ejemplo, la sección 2.2 Tipos de cánceres). Los cánceres específicos incluyen, a modo no taxativo, leucemias como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda; cánceres avanzados, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica de carotipo agudo, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo extirpable, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata en etapa IV no metastásico dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular y leiomioma. En una realización, el cáncer es primario o metastásico. En otra realización, el cáncer es recidivante, refractario o resistente a la quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.

Asimismo, se proporcionan en la presente los usos para tratar pacientes que ya han recibido tratamiento para el cáncer, pero que no responden a las terapias estándar, así como los que no han sido tratados anteriormente. También se proporcionan en la presente usos para tratar a pacientes independientemente de la edad del paciente, a pesar de que algunos cánceres son más comunes en ciertas franjas etarias. Además se proporcionan en la presente usos para tratar pacientes que se han sometido a cirugía en un intento por tratar el cáncer en cuestión, así como los que no lo hicieron. Debido a que los pacientes con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un paciente puede variar, en función de su pronóstico. El médico especializado podrá determinar fácilmente, sin demasiada experimentación, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no basada en fármacos que pueden utilizarse de forma eficaz para tratar a un determinado paciente con cáncer.

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, un cáncer o tumor) asociado con la inhibición de PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ , Aurora, Abl, KDR, MLK1, CaMKIV, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , ATM, ATX o DNA-PK.

En una realización particular, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la mTOR, incluidos, a modo no taxativo, síndromes tumorales que resultan directamente o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa STK11 dependiente de AMP, serina/treonina quinasa 11) y LKB1. Sin restringirse con ninguna consideración teórica, se considera que los defectos genéticos asociados con estas proteínas resultan en la hiperactivación de la vía de la mTOR. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la vía de la mTOR incluyen, a modo no taxativo, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome como de Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma de endometrio, carcinoma de próstata y melanoma maligno, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, cardiomiopatía hipertrófica familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de células renales y enfermedad del riñón poliquístico.

En una realización particular, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición, de una quinasa, incluida, a modo no taxativo, tirosina proteína quinasa (ZAP-70), proteína tirosina quinasa 2 beta (PYK2), quinasa 1 de adhesión focal (FAK), quinasa en linfocitos B (BLK), quinasa en células hemopoyéticas (HCK), sarcoma viral v-yes-1 Yamaguchi relacionado al homólogo del oncogen (LYN), proteína tirosina quinasa específica de células T (LCK), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (YES), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (SRC), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FYN), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FGR), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FER), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FES), C-SRC quinasa, proteína tirosina quinasa (CYL), proteína tirosina quinasa (CSK), proteína tirosina quinasa asociada a megacariocitos (CTK), receptor de proteína tirosina quinasa (EPH), receptor 1 de efrina de tipo A, receptor 4 de efrina de tipo A (EPHA4), receptor 3 de efrina de tipo B (EPHB3), receptor 8 de efrina de tipo A (EPHA8), receptor de tirosina quinasa neurotrófico, tipo 1 (NTRK1), proteína tirosina quinasa (PTK2), tirosina quinasa relacionada con syk (SRK), proteína tirosina quinasa (CTK), proteína tirosina quinasa tyro3 (TYRO3), agammaglobulinemia tirosina quinasa de Bruton (BTK), leucocito tirosina quinasa (LTK), proteína tirosina quinasa (SYK), proteína tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa tek (TEK), tirosina quinasa relacionada con elk (ERK), tirosina quinasa con dominios de homología con inmunoglobulina y factor egf (TIE), proteína tirosina quinasa (TKF), receptor de tirosina quinasa neurotrófica tipo 3 (NTRK3), proteína quinasa 3 de linaje mixto (MLK3), proteína quinasa, proteína quinasa activada por mitógenos 4 (PRKM4), tirosina quinasa activada por mitógeno 1 (PRKM1), proteína tirosina quinasa (PTK7), proteína tirosina quinasa (EEK), homólogo de minicerebro (drosófila) (MNBH), quinasa de la médula ósea, tirosina quinasa 1 (ETK1) unida por x (BMX) como eph, receptor 1 estimulante de macrófagos (MST1R), proteína asociada a btk, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos 135 kd (LCK), receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), proteína tirosina quinasa 3 (TYK3), proteína tirosina quinasa (TXK), proteína tirosina quinasa tec (TEC), proteína tirosina quinasa 2 (TYK2), ligando 1 de la tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG1), tirosina quinasa de células t (EMT), tirosina quinasa 1 de eph (EPHT1), tirosina quinasa receptora de zona pellucida, proteína quinasa 95 kd (ZRK), quinasa 1 activada por mitógenos (PRKMK1), tirosina quinasa de eph (EPHT3), gen específico de detención de crecimiento 6 (GAS6), receptor que contiene un dominio de inserto de quinasa (KDR), tirosina quinasa receptora axl (AXL), receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), homólogo 2 del oncogen viral de leucemia eritoblástica aviaria v-erb-b2 (ERBB2), tirosina quinasa 3 de tipo fms (FLT3), tirosina quinasa neuroepitelial (NEP), tirosina quinasa neurotrófica relacionada al receptor 3 (NTRKR3), ligando 5 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG5), receptor de tirosina quinasa neurotrófica tipo 2 (NTRK2), tirosina quinasa de tipo receptora (RYK), tirosina quinasa específica de linfocitos b (BLK), tirosina quinasa 2 de eph (EPHT2), ligando 2 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG2), enfermedad de almacenamiento de glicógeno VIII, ligando 7 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG7), quinasa janus 1 (JAK1), tirosina quinasa 1 relacionada a fms (FLT1), proteína quinasa, dependiente de camp, reguladora, tipo I, alfa (PRKAR1A), tirosina quinasa wee-1 (WEE1), tirosina quinasa 2 de tipo eph (ETK2), amizcle de tirosina quinasa receptora, receptor de insulina (INSR), quinasa janus 3 (JAK3), ligando de tirosina quinasa 3 relacionada a fms, proteína quinasa c, beta 1 (PRKCB1), receptor de superficie celular de tipo tirosina quinasa (HER3), quinasa janus 2 (JAK2), dominio lim quinasa 1 (LIMK1), fosfatasa 1 de especificidad dual (DUSP1), quinasa en células hemopoyéticas (HCK), tirosina 3-monooxigenasa/proteína de activación de triptófano 5 monooxigenasa, polipéptido eta (YWHAH), proto-oncogen ret (RET), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta (YWHAZ), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido beta (YWHAB), quinasa transmembrana hepatoma (HTK), map quinasa quinasa 6, polipéptido alfa catalítico de fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK3CA), inhibidor 3 de quinasa dependiente de ciclina (CDKN3), diacilglicerol quinasa, delta, 130 kd, proteína-tirosina fosfatasa, de tipo no receptora, 13 (PTPN13), homólogo 1 del oncogen viral de leucemia murina de Abelson (ABL1), diacilglicerol quinasa, alfa (DAGK1), quinasa de adhesión focal 2, receptor 1 del dominio de discoidina epitelial (EDDR1), quinasa en linfoma anaplásico (ALK), polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítico, gamma (PIK3CG), subunidad reguladora de fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3R1), quinasa de homología de eph 1 (EHK1), homólogo del oncogen viral de sarcoma felino v-kit de Hardy-Zuckerman 4 (KIT), receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), factor de crecimiento vascular endotelial c (VEGFC), receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), oncogen (TRK), proteína 7 ligada al receptor del factor de crecimiento (GRB7), activador de proteínas ras p21 (RASA2), proto-oncogen met (MET), adaptador de tipo src (SLA), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), receptor del factor de crecimiento de nervios (NGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de

crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFRB), quinasa 2 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK2), quinasa 3 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK3), quinasa 4 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK4), quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1A), quinasa 1B regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1B), quinasa 1 de tipo CDC (CLK1), proteína tirosina quinasa STY, quinasa 4 de tipo CDC (CLK4), quinasa 2 de tipo CDC (CLK2) o quinasa 3 de tipo CDC (CLK3).

En otra realización, se proporcionan en la presente los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición de serina/treonina quinasa o moléculas relacionadas, incluidas, a modo no taxativo, Akt/proteína quinasa B, proteína quinasa A (PKA), CK2, quinasa 7 dependiente de ciclina (CDK7), rac serina/treonina proteína quinasa, serina-treonina proteína quinasa n (PKN), serina/treonina proteína quinasa 2 (STK2), proteína quinasa de cremallera (ZPK), proteína-tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa agammaglobulinemia de Bruton (BTK), mkn28 quinasa, proteína quinasa, unida a x (PRKX), tirosina quinasa relacionada a elk (ERK), proteína ribosomal s6 quinasa, 90 kd, polipéptido 3 (RPS6KA3), enfermedad de almacenamiento de glicógeno VIII, proteína quinasa asociada con la muerte 1 (DAPK1), proteína quinasa pctaie 1 (PCTK1), proteína quinasa, inducible por interferón, de doble hebra ma (PRKR), receptor de activina a, quinasa 1 como de tipo II (ACVRLK1), proteína quinasa, dependiente de camp, catalítica, alfa (PRKACA), proteína quinasa, unida a y (PRKY), quinasa 2 receptora acoplada a la proteína G (GPRK21), proteína quinasa c, forma teta (PRKCQ), dominio lim quinasa 1 (LIMK1), fosfoglicerato quinasa 1 (PGK1), dominio lim quinasa 2 (LIMK2), quinasa c-jun, quinasa 2 como de tipo II del receptor de activina a (ACVRLK2), quinasa janus 1 (JAK1), quinasa de motivo elk1 (EMK1), quinasa asociada a las células germinativas masculinas (MAK), caseína quinasa 2, subunidad alfa-principal (CSNK2A2), polipéptido beta de caseína quinasa 2 (CSNK2B), polipéptido alfa 1 de caseína quinasa 2 (CSNK2A1), proto-oncogen ret (RET), quinasa 1 progenitora hematopoyética, quinasa ubicua hélice-lazo-hélice conservada (CHUK), caseína quinasa 1, delta (CSNK1D), caseína quinasa 1, epsilon (CSNK1E), homólogo 1 del oncogen viral de timona v-akt murina (AKT1), proteína tumoral p53 (TP53), proteína fosfatasa 1, subunidad 2 reguladora (inhibidor) (PPP1R2), oncogen pim-1 (PIM1), receptor del factor de crecimiento beta transformador, tipo II (TGFB2), receptor del factor de crecimiento beta transformador, tipo I (TGFB1), homólogo b1 del oncogen viral de sarcoma v-raf murino (BRAF), receptor morfogenético de huesos tipo II (BMP2), homólogo 1 del oncogen viral de sarcoma 3611 v-raf murino (ARAF1), homólogo 2 del oncogen viral de sarcoma 3611 v-raf murino (ARAF2), proteína quinasa C (PKC), homólogo del oncogen viral de sarcoma felino 4 v-kit de Hardy-Zuckerman (KIT) o receptor de c-KIT (KITR).

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición de una MAP quinasa, incluidas, a modo no taxativo, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAPK3), p44erk1, p44mapk, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAP quinasa 3; p44), ERK1, PRKM3, P44ERK1, P44MAPK, proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MAPK1), proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MEK1), MAP2K1 proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, ERK, p38, p40, p41, ERK2, ERT1, MAPK2, PRKM1, PRKM2, P42MAPK, p41mapk, proteína quinasa 7 activada por mitógenos (MAPK7), BMK1 quinasa, quinasa 5 regulada por señales extracelulares, BMK1, ERK4, ERK5, PRKM7, quinasa tipo nemo (NLK), quinasa de tipo nemo como ortólogo de ratón, proteína quinasa 8 activada por mitógenos (MAPK8), proteína quinasa JNK1, JNK1 beta proteína quinasa, JNK1 alfa proteína quinasa, quinasa 1 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK1, JNK, JNK1, PRKM8, SAPK1, JNK1A2, JNK21B1/2, proteína quinasa 10 activada por mitógenos (MAPK10), c-Jun quinasa 3, JNK3 alfa proteína quinasa, quinasa 3 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK3, proteína quinasa activada por tensión beta, proteína quinasa 9 activada por mitógenos (MAPK9), MAP quinasa 9, c-Jun quinasa 2, quinasa 2 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK2, JNK2, JNK2A, JNK2B, PRKM9, JNK-55, JNK2BETA, p54aSAPK, JNK2ALFA, proteína quinasa 14 activada por mitógenos (MAPK14), p38 MAP quinasa, MAP quinasa Mxi2, proteína de unión a Csaiids, proteína 2 que interactúa con MAX, proteína quinasa 2A activada por tensión, proteína quinasa activada por mitógenos p38, proteína de unión de fármaco antiinflamatorio supresora de citocina, RK, p38, EXIP, Mxi2, CSBP1, CSBP2, CSPB1, PRKM14, PRKM15, SAPK2A, p38ALFA, proteína quinasa 11 activada por mitógenos (MAPK11), proteína quinasa 2 activada por tensión, proteína quinasa 2B activada por tensión, proteína quinasa p38-2 activada por mitógenos, proteína quinasa p38-beta activada por mitógenos, P38B, SAPK2, p38-2, PRKM11, SAPK2B, p38Beta, P38BETA2, proteína quinasa 13 activada por mitógenos (MAPK13), proteína quinasa 4 activada por tensión, proteína quinasa p38 delta activada por mitógenos, SAPK4, PRKM13, p38delta, proteína quinasa 12 activada por mitógenos (MAPK12), p38gamma, proteína quinasa 3 activada por tensión, proteína quinasa 3 activada por mitógenos, ERK3, ERK6, SAPK3, PRKM12, SAPK-3, P38GAMMA, proteína quinasa 6 activada por mitógenos (MAPK6), MAP quinasa isoforma p97, proteína quinasa 5 activada por mitógenos, proteína quinasa 6 activada por mitógenos, quinasa 3 regulada por señales extracelulares, quinasa regulada por señales extracelulares, p97, ERK3, PRKM6, p97MAPK, proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAPK4), proteína quinasa relacionada a Erk3, proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAP quinasa 4; p63), PRKM4, p63MAPK, relacionada a ERK3 o quinasa 8 regulada por señales extracelulares (ERK7).

Un compuesto de heteroarilo puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("agentes activos secundarios") en los usos y composiciones descritos en la presente. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de determinados tipos de enfermedades o trastornos, y

afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto de heteroarilo puede funcionar además para mitigar los efectos adversos asociados con ciertos tipos de agentes activos secundarios y viceversa.

5 Pueden utilizarse uno o más ingredientes activos o agentes secundarios en los usos y composiciones descritos en la presente. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos secundarios de moléculas grandes incluyen, a modo no taxativo, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de desacetilasa de histona (como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1; inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa I $\kappa$ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores C-Met (como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ . Los ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, a modo no taxativo, agentes anticancerígenos de molécula pequeña y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los compuestos activos secundarios específicos que pueden combinarse con un compuesto de heteroarilo varían en función de la indicación específica que se deba tratar, prevenir o manejar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el manejo del cáncer, los agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrón; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitricina; enloplatina; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sodio; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; ilfosfina; ioproplato; irinotecán; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de meclorotamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido mifofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfomicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puomicina; hidrocloreto de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sodio; taxotere; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricitabina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreto de tubulozol; uracil mostaza; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina, y hidrocloreto de zorubicina.

Otros ejemplos de agentes secundarios incluyen, a modo no taxativo: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminlevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrélico; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-morfolización 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico;

5 inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina;

10 inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;

15 criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina;

20 dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemen; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno;

25 etanidazol; etoposida fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrociluro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina;

30 inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifén; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1; agonistas de interferón;

35 interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplacina; calahalida F; lamelarina-N triacetato; lanreotida; leinamicina; leonograstima; lentinan sulfato; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos;

40 leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutetio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A;

45 marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saponina de factor de crecimiento de fibroblastos de

50 mitoxantina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; lípido A de monofosforil+pared celular de miobacterias sk; mopidamol; agente anticancerígeno mostaza; micaperoxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina;

55 nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstima; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de la

60 citosina oral; ormplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; paluamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazileptina; pegaspargaso; peldesina; pentosán polisulfato sodio; pentoestatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; perill alcohol; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrociluro de pilocarpina; pirarubicina;

65 piritrexima; plactina A; plactina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores

70 de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de farnesil proteína transferasa ras; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex;

75 rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado por senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; esculamina; estipiamida;

80 inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina;

85 timotrinán; hormona estimulante de tiroides; estaño etil etiopurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turoesterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor de inhibición de

90 crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb, y estimalámero de zinoestatina.

95 Los agentes activos secundarios específicos incluyen, a modo no taxativo, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en múltiples células de mieloma (como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina,

doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina sodio fosfato (Emcyt®), sulindac y etoposida.

5 De forma similar, los ejemplos específicos de agentes secundarios de conformidad con las indicaciones que se deben tratar, prevenir o manejar pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente en su totalidad: patentes de los Estados Unidos No. 6,281,230 y 5,635,517; solicitudes de los Estados Unidos No. de serie 10/411,649, 10/483,213, 10/411,656, 10/693,794, 10/699,154 y 10/981,189; y solicitudes provisionales de los Estados Unidos No. 60/554,923, 60/565,172, 60/626,975, 60/630,599, 60/631,870 y 60/533,862.

10 Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, agentes terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ceterolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, cetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofén, nortriptilina (Pamator®), amitriptilina (Etavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zalof®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, cetamina, dextrometorfán, benzodiazepinas, baclofén, tizanidina y fenoxibenzamina.

25 Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neutrotrofico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénesis, o una combinación de estos. Los ejemplos específicos, a modo no taxativo, verteporfina, purilitina, un esteroide angioestático, rhuFab, interferón-2γ, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, lutecio de motexafina, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidino bis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de los Estados Unidos No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de los Estados Unidos No. 6,218,369 y 6,015,803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O—Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O—Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de los Estados Unidos No. 6,001,368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente de los Estados Unidos No. 5,770,589), talidomida, glutatión (Patente de los Estados Unidos No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento de transformación b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente en su totalidad a modo de referencia.

40 Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, ceratolíticos, retinoides ácidos hidroxil α, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, dermalógeno, AloDerm, Fascia, Cymetra, autológeno, ziderm, Ziplast, Resoplast e Isolagen.

50 Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes de reducción de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Rernodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

60 Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, antraciclina, platino, agente de alquilación, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazona, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina

y gemcitabina.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxyclorequina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, stiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

Otros ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) como, a modo no taxativo, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, canamicina y eritromicina; antivirales como, a modo no taxativo, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos como, a modo no taxativo, levamisol e isoprinosina; biológicos como, a modo no taxativo, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas como, a modo no taxativo, tóxicas; y otros agentes inmunológicos como, a modo no taxativo, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-3), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- $\beta$ ), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), motivos CpG no metilados que contienen oligonucleótidos y vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas virales y tumorales).

Los ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: un agonista o antagonista de dopamina, como, a modo no taxativo, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenoldolpam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclocloruro de amantadina, hidroclocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, como, a modo no taxativo, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, como, a modo no taxativo, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, como, a modo no taxativo, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, como, a modo no taxativo, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune Rho-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, como, a modo no taxativo, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxyzina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, biantanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tieliperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de estos.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes que presentan lesión/daño del CNS y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, como, a modo no taxativo, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluidos, a modo no taxativo, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune RHo-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, a modo no taxativo, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de estos; y un agente diurético como, a modo no taxativo, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, un agente antidepressivo tricíclico, un inhibidor de recaptación de serotonina selectivo, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo del canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un compuesto inmunomodulador secundario, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina,

tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenoldolpam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune Rho-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ceterolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, betametazona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tieliperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de estos.

Otros ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: interleucinas, como IL-2 (incluida IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la patente de los Estados Unidos No. 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos, como clotrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de heteroarilo y un agente activo secundario a un paciente puede realizarse en forma simultánea o secuencial por las mismas vías de administración o por vías distintas. La adecuación de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Una vía preferida de administración para los compuestos de heteroarilo es la oral. Las vías de administración preferidas para los agentes o ingredientes activos secundarios de la invención son conocidas por los entendidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56° ed., 2002).

En una realización, el agente activo secundario se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico utilizado, del tipo de enfermedad que se está tratando o manejando, de la gravedad y etapa de la enfermedad, y de la(s) cantidad(es) del compuesto de heteroarilo y de cualquier agente activo adicional opcional administrado en forma simultánea al paciente.

Se proporcionan asimismo en la presente los usos para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o indeseados asociados con la terapia convencional, incluidas, a modo no taxativo, la terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de heteroarilo y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

#### 4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los compuestos de heteroarilo pueden administrarse a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de las preparaciones, como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, grageas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante procedimientos comúnmente empleados, con el uso de aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, lauril sulfato de talco o sodio), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabén o propilparabén), un estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinil pirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua) y cera base (por ejemplo, manteca de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad eficaz del compuesto de heteroarilo en la composición farmacéutica puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente en una dosificación unitaria para la administración oral y parenteral.

La dosis de un compuesto de heteroarilo que puede administrarse a un paciente es ampliamente variable y puede estar sujeta al juicio del médico. En general, los compuestos de heteroarilo pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente en un paciente, pero las dosis anteriores pueden variar de forma adecuada en función de la edad, el peso corporal y la condición clínica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso, la cantidad de compuesto de heteroarilo administrada dependerá de factores como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos de heteroarilo para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita. En una realización particular, los procedimientos divulgados en la presente comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día u 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosis unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de heteroarilo.

En una realización particular, se proporciona en la presente una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 100 mg o 400 mg de un compuesto de heteroarilo.

En otra realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1.000 mg o 1.400 mg de un compuesto de heteroarilo.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una realización particular, las dosis de 600 mg o menos se administran como una dosis diaria única y las dosis de más de 600 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, un compuesto de heteroarilo se administra con una comida y agua. En otra realización, el compuesto de heteroarilo se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse además en forma intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, mediante inhalación o tópicamente a orejas, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a la discreción del médico y puede depender, en parte, del sitio de la afección médica.

En una realización, se proporcionan en la presente cápsulas que contienen un compuesto de heteroarilo sin un vehículo, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, se proporcionan en la presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de estos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, grageas, supositorios, suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un comprimido o cápsula simple o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las

soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, como la sal de hidrocioruro. En general, todas las composiciones se preparan de conformidad con procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de heteroarilo con un vehículo o diluyente adecuado y el llenado de las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, a modo no taxativo, sustancias en polvo inertes como almidón de diferentes tipos, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión directa, mediante granulación húmeda o mediante granulación seca. Sus formulaciones generalmente incluyen diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica es una composición libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluidas acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

Puede ser necesario incluir un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y las perforaciones se adhieran al molde. El lubricante puede seleccionarse de sólidos escurridizos como estearato de talco, magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites de vegetales hidrogenados. Los desintegradores de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para partir el comprimido y liberar el compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden utilizarse, por ejemplo, almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio de cationes, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellante o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones pueden formularse asimismo como comprimidos masticables, por ejemplo, mediante el uso de sustancias como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un compuesto de heteroarilo como un supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar levemente su punto de fusión. Se utilizan ampliamente las bases de supositorios miscibles en agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto del compuesto de heteroarilo puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación adecuada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del compuesto de heteroarilo e incorporarse en un comprimido o una cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica incluye además preparar gránulos de diferentes velocidades de disolución y llenar las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que es resistente a la disolución por un período de tiempo predecible. Aun las preparaciones parenterales pueden prepararse como de acción prolongada mediante la disolución o suspensión del compuesto de heteroarilo en vehículos oleosos o emulsificados que permiten que se disperse lentamente en el suero.

Procedimiento General A. En un recipiente de fondo redondo, se disolvió 2,3-diaminomaleonitrilo en acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó el isocianato deseado y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto resultante se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo seguido de éter dietílico. El material filtrado se secó bajo alto vacío a 60°C durante la noche para proporcionar la urea deseada.

Procedimiento General B. El material de partida urea se disolvió en metanol y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. El aldehído y trietilamina deseados se agregaron secuencialmente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento General C. En un recipiente de fondo redondo, se disolvió 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo en tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente. La amina deseada se agregó a la reacción a -78 °C bajo una atmósfera inerte. Se agregó por goteo disopropiletilamina durante varios minutos. La reacción se agitó durante la noche. El producto resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando las técnicas cromatográficas apropiadas.

Procedimiento General D. La 5-nitropirimidina sustituida y dihidrato de cloruro de estaño (II) se disolvieron en una mezcla de etanol y DMF. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 a 48 h. La mezcla heterogénea resultante se concentró bajo presión reducida y se trituró con acetato de etilo para proporcionar el producto resultante.

Procedimiento General D2. La 5-nitropirimidina sustituida, ácido acético y hierro(s) se combinaron y se calentaron hasta 65 °C. La mezcla de reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. La mezcla heterogénea resultante se concentró bajo presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de potasio. Los elementos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Procedimiento General E. La 5-aminopirimidina sustituida, ácido borónico, potasio fosfato, acetato de dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina y paladio (II) se agregaron a tetrahidrofurano y agua en un recipiente para microondas. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó utilizando las técnicas cromatográficas apropiadas. Las fracciones que contenían producto se neutralizaron con carbonato de potasio (solución acuosa saturada), se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio para proporcionar el compuesto del título.

Procedimiento General F. La diamina se disolvió en cloruro de metileno y se agregó 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se calentó termalmente a reflujo durante 2 a 48 horas o utilizando un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 30 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante las técnicas cromatográficas apropiadas para proporcionar el compuesto del título.

Procedimiento General G. Una solución del carboxilato deseado se agregó a metanol anhidro y se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se suspendió en metanol y se filtró. El precipitado se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título, que se purificó adicionalmente utilizando las técnicas cromatográficas apropiadas.

#### 5.1.1 Ejemplo 1: Síntesis de 9-bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 1-((Z)-2-Amino-1, 2-diciano-vinil)-3-bencil-urea. Se hicieron reaccionar isocianato de bencilo (1,3 g, 9,7 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,3 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se trituró a partir de acetonitrilo/éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0,83 g, 4,4 mmol, 37% de rendimiento); MS (ESI)  $m/z$  242,1  $[M+1]^+$ .

B. 9-Bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-Amino-1,2-diciano-vinil)-3-bencil-urea (0, g, 0,4 mmol) y 3-piridina carboxaldehído (0,1 g, 0,9 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,082 g, 0,24 mmol, 59% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 9,70 (d, *J*=1,6, 1H), 8,86 (dt, *J*=8,2, 2,0, 1H), 8,67 (dd, *J*=4,7, 1,6, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=7,8, 5,1, 1H), 7,44 (d, *J*=7,0, 2H), 7,35 (t, *J*=7,4,2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 5,12 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  347,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 334-335 °C.

#### 5.1.2 Ejemplo 2: Síntesis de 2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea. En un recipiente de fondo redondo, se disolvió 2,3-diaminomaleonitrilo (3,41 g, 31,62 mmol) en acetonitrilo (60 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó 2-metoxifenilisocianato (5,0 g, 33,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto urea resultante se recogió por filtración, se lavó con porciones pequeñas de acetonitrilo, seguido de éter dietílico. El material filtrado se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (4,10 g, 51%). MS (ESI)  $m/z$  258,0  $[M+1]^+$ .

B. 2-(4-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamina. Se disolvió (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (0,200 g, 0,778 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. Se agregaron secuencialmente trietilamina (0,15 mL) y 4-hidroxibenzaldehído (0,208 g, 1,71 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,091 g, 31%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=8,7, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (t, *J*=7,99, 1H), 7,47 (d, *J*=7,59, 1H), 7,28 (d, *J*=7,9, 1H), 7,15 (t, *J*=7,59, 1H), 6,78 (d, *J*=8,79,2H); MS (ESI)  $m/z$  378,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 362-363 °C.

#### 5.1.3 Ejemplo 3: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-O-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea. Se hicieron reaccionar diaminomaleonitrilo (600 mg, 5,55 mmol) y isocianato de o-tolilo (0,729 mL, 5,88 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A para proporcionar el compuesto del título (604,8 mg, 42%). MS (ESI)  $m/z$  242,2  $[M+1]^+$ .

B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (0,2 g, 0,83 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,221 g, 1,81 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 95% de pureza (0,188 g, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,00, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,43 (m superpuesta, 4H), 7,22 (t, *J*=8,00, 1H), 6,81 (d, *J*=6,05, 1H), 2,16 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 362,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 366-367 °C.

#### 5.1.4 Ejemplo 4: Síntesis de 2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,78 mmol), indol-4-carboxaldehído (0,246 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 98,8% de pureza (0,122 g, 39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, *J*=8,20, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 401,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 312-313 °C.

#### 5.1.5 Ejemplo 5: Síntesis de 2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,78 mmol), indol-6-carboxaldehído (0,246 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 97,5% de pureza (0,116 g, 37%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (dd, *J*= 9,76, 1,37, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (t, *J*= 2,6, 1H), 7,31 (d, *J*=8,2,1H), 7,18 (t, *J*=7,7, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 401,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 203-204 °C.

#### 5.1.6 Ejemplo 6: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(4-metoxifenil)urea. En un recipiente de fondo redondo, se disolvió 2,3-diaminomaleonitrilo (2,0 g, 18,50 mmol) en acetonitrilo (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó 4-metoxifenilisocianato (2,92 g, 19,61 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto urea resultante se recogió por filtración, se lavó con porciones pequeñas de acetonitrilo seguido de éter dietílico. El material filtrado se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (4,39 g, 92%). MS (ESI) *m/z*258,3 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (0,250 g, 0,972 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. Se agregaron secuencialmente trietilamina (0,2 mL) y 3-hidroxibenzaldehído (0,261 g, 2,13 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional seguido de éter dietílico para proporcionar el producto bruto ciclizado. El sólido resultante se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. Este sólido se trituró nuevamente con metanol/agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar el compuesto del título (0,087 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=7,99, 1H), 7,25 (t, *J*=7,99, 1H), 7,15 (t, *J*=7,99, 2H), 6,83 (d, *J*=7,99, 1H); MS (ESI) *m/z* 378,5 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 386-388 °C.

#### 5.1.7 Ejemplo 7: Síntesis de 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(2-Hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,78 mmol), 2-hidroxiisonicotinaldehído (0,209 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 97,6% de pureza (0,2 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (t, *J*= 7,9, 1H), 7,49 (d, *J*= 7,8, 1H), 7,40 (d, *J*= 6,4, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 379,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 360-362 °C.

#### 5.1.8 Ejemplo 8: Síntesis de 9-(2-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-clorofenil)urea. Se hicieron reaccionar 2-clorofenil-isocianato (1,0 g, 9,2 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,5 g, 9,7 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El sólido resultante se filtró y se secó bajo alto vacío (1,1 g, 4,2 mmol, 45% de rendimiento); MS (ESI) *m/z* 262,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(2-Clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-clorofenil)urea (0,25 g, 1,0 mmol) y 3-hidroxi benzaldehído (0,13 g, 1,1 mmol) de

conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,030 g, 0,079 mmol, 8% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=7,8, 1H), 7,79 (dd, *J*=7,4, 2,0, 1H), 7,74 (dd, *J*=7,0, 2,3, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,23 (t, *J*=8,0, 1H), 6,82 (dd, *J*=8,0, 2,5, 1H); MS (ESI) *m/z* 382,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 360-364 °C.

#### 5.1.9 Ejemplo 9: Síntesis de 9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

10 A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluorofenil)urea. Se hicieron reaccionar diamino-maleonato (1,0 g, 9,25 mmol) e isocianato de 2-fluorofenilo (1,10 mL, 9,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. El material se secó en el horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,34 g, 19%). MS (ESI) *m/z* 234,2 [M+1]<sup>+</sup>.

15 B. 9-(2-Fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluorofenil)urea (0,25 g, 1,24 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,33 g, 2,72 mmol), y trietilamina (0,2 mL) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituró con agua desionizada. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua desionizada y se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,55 (td, *J*=9,3, 1,0, 1H), 7,46 (td, *J*=7,6, 1,2, 1H), 7,24 (t, *J*=7,8, 1H), 6,85 (d, *J*=1,6, 1H), 6,83 (dd, *J*=2,7, 0,8, 1H); MS (ESI) *m/z* 366,3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.1.10 Ejemplo 10: Síntesis de 9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

25 A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2,6-difluorofenil)urea. Se hicieron reaccionar diaminomaleonitrilo (600 mg, 5,55 mmol) e isocianato de 2,6-difluorofenilo (0,912 mL, 5,88 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 38%); MS (ESI) *m/z* 264,2 [M+1]<sup>+</sup>.

30 B. 9-(2,6-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2,6-difluorofenil)urea (0,2 g, 0,76 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,202 g, 1,66 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 99,7% de pureza (0,135 g, 46%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,81, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (t, *J*=8,0, 2H), 7,25 (t, *J*=8,00, 1H), 6,84 (d, *J*=8,2, 1H); MS (ESI) *m/z* 384,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 355-358 °C.

#### 5.1.1 Ejemplo 11: Síntesis de 9-cicloheptil-9-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida

35 A. (Z)-1-(Z-amino-1,2-dicianovinil)-3-cicloheptilurea. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) e isocianato cicloheptilo (1,29 mL, 9,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a 50 °C de conformidad con el Procedimiento General A. El material se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,80 g, 35%). MS (ESI) *m/z* 248,4 [M+1]<sup>+</sup>.

40 B. 9-Cicloheptil-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-cicloheptilurea (0,25 g, 1,01 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,21 g, 2,22 mmol), y trietilamina (0,2 mL) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituró con agua desionizada. Este precipitado se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O desionizada y se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 7%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 9,70 (d, *J*=1,2, 1H), 8,86 (dt, *J*=8,1, 1,8, 1H), 8,68 (d, *J*=3,5, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,8, 4,7, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 4H), 1,49-1,60 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 353,5 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.1.12 Ejemplo 12: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

50 A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,250 g, 0,972 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. Se agregaron trietilamina (0,2 mL) y quinolina-5-carboxaldehído (0,305 g, 1,945 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con adicional acetonitrilo, seguido de éter dietílico, para proporcionar el producto bruto ciclizado. El sólido se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. Este sólido se trituró nuevamente con metanol/agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar el compuesto del título (0,184 g, 46%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,88 (s, 1H), 9,00 (d, *J*=8,79, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,10 (d, *J*=8,39, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (t, *J*=7,59, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,28 (d, *J*=7,59, 1H), 7,12 (t, *J*=7,60, 1H); MS (ESI) *m/s* 413,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 335-337 °C.

**5.1.13 Ejemplo 13: Síntesis de 2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-Ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. A una solución que contenía (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,250 g, 0,972 mmol) en metanol (15 ml) y trietilamina (0,2 mL) se agregó ciclopentanocarboxaldehído (0,190 g, 1,94 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional seguido de éter dietílico para proporcionar el producto bruto ciclizado. El sólido se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. El sólido se lavó con agua adicional seguido de una pequeña porción de metanol para proporcionar el compuesto del título después de secarse (0,146 g, 42%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,52 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (t, *J*=7,19, 1H), 7,41 (d, *J*=7,99, 1H), 7,23 (d, *J*=8,39, 1H), 7,10 (t, *J*=7,19, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 354,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 244-246 °C.

**5.1.14 Ejemplo 14: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A)(0,40 g, 1,6 mmol) y 3-(trifluorometil) benzaldehído (0,28 g, 1,6 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y después se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,047g, 0,11 mmol, 7% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=7,8, 1H), 7,79 (dd, *J*=7,4, 2,0, 1H), 7,74 (dd, *J*=7,0, 2,3, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,23 (t, *J*=8,0, 1H), 6,82 (dd, *J*=8,0, 2,5, 1H); MS (ESI)*m/z* 430,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 271-275 °C.

**5.1.15 Ejemplo 15: Síntesis de 2-(6-metoxi(3-piridil))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. 2-(6-Metoxi(3-piridil))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,25 g, 0,97 mmol), 6-metoxi-3-piridina carboxaldehído (0,30 g, 2,14 mmol) y trietilamina (0,2 mL) en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituró con agua desionizada. Este precipitado se filtró, se agitó bajo reflujo de metanol durante 15 min, y se filtró en caliente. Este precipitado posteriormente se secó en el horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 9,15 (d, *J*=2,3, 1H), 8,53-8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,49 (dd, *J*=7,6, 1,8, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,4, 1,0, 1H), 7,15 (td, *J*=7,6, 1,2, 1H), 6,87 (d, *J*=9,0, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 393,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**5.1.16 Ejemplo 16: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 1-((Z)-2-Amino-1,2-diciano-vinil)-3-trifluorometil-fenil)-urea. Se hicieron reaccionar 4-(trifluorometil) fenil-isocianato (1,0 g, 9,2 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,5 g, 9,7 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. El compuesto amarillo/verde resultante se filtró y se secó bajo alto vacío (1,1 g, 4,2 mmol, 45% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 262,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-diciano-vinil)-3-trifluorometil-fenil)-urea (0,30 g, 1,0 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (0,13 g, 1,1 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El residuo bruto se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. El producto resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (146 mg, 0,352 mmol, 35% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,90 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 5H), 7,98 (d, *J*=8,2, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,27 (t, *J*=8,0, 1H), 6,86 (dd, *J*=7,6, 2,9, 1H); MS (ESI) *m/z* 382,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 360-364 °C.

**5.1.17 Ejemplo 17: Síntesis de 9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-Bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-diciano-vinil)-3-bencil-urea (véase Ejemplo 1,A) (0,50 g, 2,1 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (0,27 g, 2,2 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional y éter dietílico para proporcionar el producto bruto cristalizado. El sólido se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. El producto se filtró y se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,082 g, 0,24 mmol, 59% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=7,8,1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (t, *J*=7,4, 2H), 7,28 (td, *J*=7,5, 2,9, 2H), 6,87 (dd, *J*=7,4, 2,0, 1H), 5,09 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 362,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 362-366 °C.

**5.1.18 Ejemplo 18: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-[2-(trifluorometoxi)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)urea. Se hicieron reaccionar diamino-maleonato (0,5 g, 4,63 mmol) e isocianato de 2-(trifluorometil)-fenilo (0,73 mL, 4,86 mmol) en acetonitrilo (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. El material se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,94 g, 57%). MS (ESI)  $m/z$  312,2  $[M+1]^+$ .

B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-12-(trifluorometoxi)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)urea (0,25 g, 0,80 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,22 g, 1,78 mmol), y trietilamina (0,2 mL) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituró con agua desionizada. El precipitado resultante se filtró y se secó en el horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 64%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,80 (dd,  $J=7,8$ , 1,6, 1H), 7,64-7,76 (m, 4H), 7,23 (t,  $J=8,0$ , 1H), 6,83 (ddd,  $J=6,6$ , 1,6, 1,2, 1H); MS (ESI)  $m/z$  432,4  $[M+1]^+$ .

**5.1.19 Ejemplo 19: Síntesis de 9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea. En un recipiente de fondo redondo, 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,26 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó 2,4-diclorofenilisocianato (1,82 g, 9,72 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto urea resultante se recogió por filtración y se lavó con porciones pequeñas de acetonitrilo seguido de éter dietílico. El material filtrado se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 79%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,41 (d,  $J=4,8$ , 2H), 8,14 (d, 8,7, 1H), 7,63 (d,  $J=2,1$ , 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (bs, 2H).

B. 9-(2,4-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. A una solución que contenía (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2,4-diclorofenil)urea (0,500 g, 1,69 mmol) en metanol (25 ml) y trietilamina (0,33 mL) se agregó 3-hidroxibenzaldehído (0,413g, 3,38 mmol). La solución se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional seguido de éter dietílico para proporcionar el producto bruto ciclizado. El sólido se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar el compuesto del título después de secarse (0,207 g, 29%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,94 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,10 (d,  $J=7,99$ , 1H), 7,79 (d,  $J=8,79$ , 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,23 (d,  $J=7,99$ , 1H), 6,82 (dd, 1H); MS (ESI)  $m/z$  418,0  $[M+2]^+$ ; p.f. 375-377 °C.

**5.1.20 Ejemplo 20: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,78 mmol), 3-nitrobenzaldehído (0,256 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se agregó agua para inducir la precipitación. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 99,7% de pureza (0,118 g, 37%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,91 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,88 (d,  $J=7,8$ , 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,0$ , 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (t,  $J=8,0$ , 1H), 7,58 (t,  $J=7,9$ , 1H), 7,52 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,32 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,17 (t,  $J=7,6$ , 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  407,3  $[M+1]^+$ ; p.f. 295-296 °C.

**5.1.21 Ejemplo 21: Síntesis de 9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 1-(Z)-2-Amino-1,2-diciano-vinil)-3-(3-fluoro-fenil)-urea. Se hicieron reaccionar 3-fluorofenil-isocianato (1,0 g, 9,3 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,3 g, 9,7 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. El sólido marrón resultante se filtró y se secó bajo alto vacío (2,0 g, 8,2 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  246,1  $[M+1]^+$ .

B. 9-(3-Fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-(Z)-2-amino-1,2-diciano-vinil)-3-(3-fluoro-fenil)-urea (0,50 g, 2,0 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (0,26 g, 2,1 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró, y se trituró con dimetilformamida/agua mientras se sometía a sonicación. El sólido se trituró por segunda vez utilizando dimetilformamida/éter dietílico. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 95 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,27 g, 0,74 mmol, 37% de rendimiento).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (ddd,  $J=8,0$ , 1,2, 1,0, 1H), 7,78 (dd,  $J=2,3$ , 1,6, 1H), 7,62-7,70 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,26 (t,  $J=8,0$ , 1H), 6,85 (ddd,  $J=8,0$ , 2,5, 0,8, 1H); MS (ESI)  $m/z$  366,0  $[M+1]^+$ ; p.f. >375 °C.

**5.1.22 Ejemplo 22: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,50 g, 1,9 mmol) y 2-(trifluorometil)

benzaldehído (0,36 g, 2,0 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 95 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,079 g, 0,18 mmol, 9% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,65 (t, *J*=7,2, 1H), 7,50 (dd, *J*=7,0, 1,2, 1H), 7,44 (dd, *J*=7,8, 1,6, 1H), 7,24 (dd, *J*=8,4, 1,0, 1H), 7,09 (td, *J*=7,6, 1,2, 1H), 3,73 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 430,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 237-240 °C.

#### 5.1.23 Ejemplo 23: Síntesis de 2-(5-fluoro(3-piridil))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

10 A. 2-(5-Fluoro(3-piridil))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,25 g, 1,00 mmol), 3-fluoro-5-formilpiridina (0,27 g, 2,14 mmol) y trietilamina (0,2 mL) en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituroó con agua desionizada. El precipitado  
15 producto se recogió en DMSO y se calentó hasta volverse una solución homogénea y se dejó reposar durante la noche. Los cristales se filtraron y se lavó con DMSO enfriado con hielo para proporcionar el compuesto del título. (0,01 g, 2%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 9,29 (t, *J*=1,6, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (dd, *J*=2,9, 1,8, 1H), 8,64-8,67 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J*=8,7, 7,3, 1,6, 1H), 7,51 (dd, *J*=7,8, 1,6, 1H), 7,31 (dd, *J*=8,4, 1,0, 1H), 7,16 (td, *J*=7,6, 1,2, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 381,1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 20 5.1.24 Ejemplo 24: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-[1-bencil(4-piperidil)]-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-[1-bencil(4-piperidil)]-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,5 g, 1,95 mmol), N-bencilpiperidina-4-carboxialdehído (0,85 mL, 4,28 mmol) y trietilamina (0,5 mL) en metanol (20 mL) de conformidad con el  
25 Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en DMF (3 mL) y se trituroó con agua desionizada. Este precipitado se filtró, se agitó mientras se sometía a reflujo con metanol durante 15 min, y se filtró en caliente para proporcionar el compuesto del título. (0,08 g, 10%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,41 (dd, *J*=7,8, 1,6, 1H), 7,21 -7,32 (m, 6H), 7,11 (t, *J*=7,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,81-2,87 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,80 (d, *J*=2,0, 2H), 1,78 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 459,6 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 30 5.1.25 Ejemplo 25: Síntesis de bencil 4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidina-1-carboxilato

A. (Z)-Bencil-4-(3-(2-amino-1,2-dicianovinil)ureido)piperidina-1-carboxilato. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (0,28 g, 2,60 mmol) y carboxilato de bencil-4-isocianato-tetrahidropiridina (0,7 g, 2,69 mmol) en acetonitrilo (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. El material se secó bajo alto vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,36 g, 37%). MS (ESI) *m/z* 369,3 [M+1]<sup>+</sup>.  
35 B. -Bencil-4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidina-1-carboxilato. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-bencil 4-(3-(2-amino-1,2-dicianovinil)ureido)piperidina-1-carboxilato (0,35 g, 0,95 mmol), 3-piridinacarboxialdehído (0,2 mL, 2,09 mmol) y trietilamina (0,3 mL) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en metanol, se calentó durante 10 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 44%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 9,69 (d, *J*=1,6, 1H), 8,83 (dt, *J*=7,8, 2,0, 1H), 8,69 (dd, *J*=4,9, 1,8, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (dd, *J*=8,2, 5,1, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H), 4,58 (tt, *J*=12,1, 4,1, 1H), 4,19 (d, *J*=12,9, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,83 (d, *J*=10,9, 2H); MS (ESI) *m/z* 474,4 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.1.26 Ejemplo 26: Síntesis de 9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

45 A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-ciclohexilurea. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (1,00 g, 9,25 mmol) y ciclohexilisocianato (1,33 mL, 9,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. La reacción necesitó calentarse a 50 °C durante la noche para convertir aproximadamente 70% (monitor LC-MS) del material de partida en el producto deseado. Se ejecutó según el Procedimiento General A. El material se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,17 g, 55%). MS (ESI) *m/z* 234,4 [M+1]<sup>+</sup>.

50 B. 9-Ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar una solución de (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-ciclohexilurea (0,25 g, 1,08 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,28 mL, 2,36 mmol), y trietilamina (0,3 mL) en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto resultante se recogió en una mezcla de acetato de etilo:metanol (3:1), se calentó durante 10 minutos, se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 21%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=7,8, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,29 (t, *J*=7,8, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 4,26 (tt, *J*=12,3, 3,8, 1H), 2,32,2,43 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=12,9, 2H), 1,80 (d, *J*=10,5, 2H), 1,73 (d, *J*=12,1, 1H), 1,35-1,45 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 354,4 [M+1]<sup>+</sup>.

**5.1.27 Ejemplo 27: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometilfenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,50g, 1,9 mmol) y 3-(trifluorometoxi) benzaldehído (0,52 g, 2,0 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró, y se trituró con metanol/éter dietílico mientras se sometía a sonicación. El sólido marrón, se recogió por filtración, se trituró por segunda vez utilizando metanol/éter dietílico para proporcionar un polvo amarillo que posteriormente se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 0,43 mmol, 22% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=8,2, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, *J*=7,6, 1,4, 1H), 7,44 (d, *J*=8,2, 1H), 7,30 (d, *J*=8,2, 1H), 7,16 (t, *J*=7,4, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 446,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 269-272 °C.

**5.1.28 Ejemplo 28: Síntesis de 9-fenil-2-(3-pyr1dil)purina-6-carboxamida**

A. 2,6-Dihidroxi-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Este compuesto se puede preparar como se describe en J. Med. Chem., 42(11), 1951-1964, 1999, que se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

B. 2,6-Dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Este compuesto se puede preparar como se describe en J. Med Chem., 42(11), 1951-1964, 1999, que se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

C. 2-Cloro-5-nitro-6-(fenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Una solución de 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo (0,72 g, 2,87 mmol) en THF anhidro (14 mL) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno. Una solución de anilina (0,288 mL, 3,16 mmol) y diisopropiletilamina (1,50 mL, 8,61 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo, agitándose durante 10 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, el solvente se evaporó y el residuo resultante se purificó utilizando cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,545 g, 1,76 mmol, 61% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 309,4 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 5-Amino-2-cloro-6-(fenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. A una solución de 2-cloro-5-nitro-6-(fenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,259 g, 0,839 mmol) en DMF (3,0 mL) y etanol (13 mL) se agregó dihidrato cloruro de estaño (11) (0,568 g, 2,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos, se filtró y los extractos volátiles se evaporaron. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (1-10 % metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,190 g, 0,683 mmol, 82% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 279,3 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 5-Amino-6-(fenilamino)-2-(3-piridil)pirimidina-4-carboxilato de metilo. A una solución de 5-amino-2-cloro-6-(fenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,189 g, 0,68 mmol) en DMF anhidro (3,5 mL) se agregó 3-(tributilestanil)piridina (1,252 g, 3,4 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,239 g, 0,34 mmol). La solución se purgó con nitrógeno y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer durante 30 minutos a 120 °C. Los extractos volátiles se evaporaron y el residuo resultante se purificó utilizando cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (1-10 % metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó. El material se volvió a purificar utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 minutos). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (0,125 g, 0,389 mmol, 57% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 322,4 [M+1]<sup>+</sup>.

F. 5-Amino-6-(fenilamino)-2-(3-piridil)pirimidina-4-carboxamida. Una solución de 5-amino-6-(fenilamino)-2-(3-piridil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,123 g, 0,383 mmol) en metanol anhidro (15 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y los sólidos resultantes se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,117 g, 0,383 mmol, 100% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,50 (d, *J*=1,6, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (dt, *J*=8,0, 2, 0, 1H), 8,58 (dd, *J*=4,8, 1,6, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=8,4, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H) 7,23 (s, 2H), 7,11 (t, *J*=7,6, 1H); MS (ESI) *m/z* 307,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 285-288 °C.

G. 9-Fenil-2-(3-piridil)purina-6-carboxamida. Una suspensión de 5-amino-6-(fenilamino)-2-(3-piridil)pirimidina-4-carboxamida (0,061 g, 0,199 mmol) en ortoformato de trietilo (6 mL) se agitó a 130 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter etílico y se secaron al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 0,177 mmol, 89% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,70 (d, *J*=1,6, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,84 (dt, *J*=8,0, 2,0, 1H), 8,72 (dd, *J*=4,8, 1,6, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=8,4, 2H), 7,71 (t, *J*=6,4, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 317,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 298-299 °C.

**5.1.29 Ejemplo 29: Síntesis de 6-oxo-8-fenil-2-(3-piridil)-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxamida**

A. 2-[[2-Cloro-6-(etoxicarbonil)-5-nitropirimidin-4-il]fenilamino]acetato de etilo. Una solución de 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,67 mmol) en THF anhidro (20 mL) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno. Una solución de 2-(fenilamino)acetato de etilo (1,11 g, 6,22 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 mL, 17,01 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo, agitándose durante 10 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 6 horas seguido de la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 2,89 mmol, 41% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  409,5  $[M+1]^+$ .

B. 2-cloro-6-oxo-8-fenil-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-[[2-cloro-6-(etoxicarbonil)-5-nitropirimidin-4-il]fenilamino]acetato de etilo (1,7 g, 4,16 mmol) en ácido acético helado (20,0 mL) se agregó polvo de hierro (1,2 g, 20,8 mmoles). La suspensión gris se calentó hasta 60 °C durante 12 horas. Se agregó polvo de hierro adicional (total de 3,4 g) durante las siguientes 24 horas. El ácido acético se eliminó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en metanol, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite y se concentró bajo presión reducida a un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (20-40 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,595 g, 1,78 mmol, 43% de rendimiento); MS (ESI)  $m/z$  333,2  $[M+1]^+$ .

C. 6-Oxo-8-fenil-2-(3-piridil)-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-oxo-8-fenil-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxilato (0,150 g, 0,45 mmol) en DMF anhidro (3,0 mL) se agregó 3-(triButilestanil)piridina (0,828 g, 2,25 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,158 g, 0,225 mmol). La solución se purgó con nitrógeno y se calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer durante 30 minutos a 120 °C. Los extractos volátiles se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (1-10 % metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó. El material se volvió a purificar utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) que se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio (saturado, 10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró y el sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (0,082 g, 0,12 mmol, 48% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  376,4  $[M+1]^+$ .

D. 6-Oxo-8-fenil-2-(3-piridil)-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxamida. Una solución de 6-oxo-8-fenil-2-(3-piridil)-5,7,8-trihidropteridina-4-carboxilato de etilo (0,038 g, 0,101 mmol) en metanol anhidro (15 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y los sólidos resultantes se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 0,078 mmol, 76% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,4 (s, 1H), 9,33 (d, *J*=1,2, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (dd, *J*=4,9, 1,6, 1H), 8,52 (dt, *J*=8,0, 3,9, 1 H), 8,23 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 2H), 4,67 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  347,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 294-296 °C.

**5.1.30 Ejemplo 30: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida**

A. 1-Cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se colocó 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (2 g, 7,52 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de 2-metoxianilina (0,763 mL, 6,77 mmol) y diisopropiletil amina (1,313 mL, 7,52 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano se agregó por goteo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 90 % nHexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (2,42 g, 6,86 mmol, 91% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  353,3  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (622 mg, 1,763 mmol) se suspendió en una mezcla de etanol (13 mL) y DMF (3 mL) y se agregó dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,19 g, 5,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y los extractos volátiles se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (50% nHexanos en acetato de etilo). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,465 g, 1,441 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  323,3  $[M+1]^+$ .

C. 5-Amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. En un recipiente para microondas se colocó 5-amino-2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (404 mg, 1,252 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (259 mg, 1,878 mmol), fosfato de potasio (531 mg, 2,504 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (77 mg, 0,188 mmol) y acetato de paladio (II) (42,2 mg, 0,188 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla de

reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 80-60% n-hexanos en acetato de etilo) y HPLC semi prep. (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se neutralizaron con carbonato de potasio (solución acuosa saturada), se extrajeron con acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de magnesio para proporcionar el compuesto del título (57,8 mg, 0,152 mmol, 12% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 381,4 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 5-Amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxamida. Una solución de 5-amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (57,8 mg, 0,152 mmol) en metanol anhidro (5 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2% a 5% de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título con 98,3% de pureza (53 mg, 0,15 mmol, 99% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (m, 1H), 7,79 (dt, *J*=8,00, 1,20, 1 H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (t, *J*=8,00, 1 H), 7,06 (m, 3H), 6,79 (ddd, *J*=8,00, 2,54, 0,98, 1H), 3,94 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 352,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f.: 230-231 °C.

E. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida. Se suspendió 5-amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxamida (30 mg, 0,085 mmol) en ortoformato de trietilo (3 mL) y se agitó a 130 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter etílico y se secaron al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título con 98,3% de pureza (20 mg, 0,054 mmol, 64% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,81, 1 H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=7,81, 1H), 7,61 (t, *J*=8,20, 1H), 7,39 (d, *J*=8,20, 1H), 7,31-7,223 (m superpuesta, 2H), 6,87 (d, *J*=7,61, 1H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 362,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 257-259 °C.

### 5.1.31 Ejemplo 31: Síntesis de 9-ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-Cloro-6-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se colocó 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,64 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de ciclopentilamina (0-501 mL, 5,07 mmol) y diisopropil etil amina (0,985 mL, 5,64 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano se agregó por goteo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-2% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 4,00 mmol, 71% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 315,2 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-2-cloro-6-(ciclopentilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se suspendió 2-cloro-6-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (283 mg, 0,899 mmol) en una mezcla de etanol (8 mL) y DMF (1,85 mL) y se agregó cloruro dihidrato de estaño (11) (609 mg, 2,70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y los extractos volátiles se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (212,7 mg, 0,747 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 285,2 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-(ciclopentilamino)-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo. En un recipiente para microondas se colocó 5-amino-2-cloro-6-(ciclopentilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (212 mg, 0,745 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (154 mg, 1,12 mmol), fosfato de potasio (316 mg, 1,49 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (45,8 mg, 0,112 mmol) y acetato de paladio (II) (25,1 mg, 0,112 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (0,3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (25-43% de acetato de etilo en hexanos y una segunda cromatografía utilizando 0-2% de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título (76,3 mg, 0,223 mmol, 30% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 343,2 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se disolvió 5-amino-6-(ciclopentilamino)-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (76,3 mg, 0,223 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (361,6 mg, 2,23 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 1h y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (49,7 mg, 0,135 mmol, 60% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 369,4 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Una solución de 9-ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (49,7 mg, 0,135 mmol) en metanol anhidro (5 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se volvió a suspender en metanol y se filtró. El precipitado se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título con 100% de pureza (33 mg, 0,151 mmol, 72% de

rendimiento).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,48 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=7,81$ , 1H), 7,89 (d,  $J=12,88$ , 1H), 7,28 (t,  $J=8,00$ , 1H), 6,87 (dd,  $J=8,00$ , 1,66, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,69 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  340,0  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 360-361 °C.

### 5.1.32 Ejemplo 32: Síntesis de 9-terc-butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

5 A. 6-terc-butilamino-2-cloro-5-nitro-pirimidina-4-carboxilato. Se hicieron reaccionar terc-butilamina (0,26 g, 3,6 mmol), 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato (1,0 g, 3,8 mmol) y diisopropiletamina (1,5 g, 11 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,73 g, 2,4 mmol, 91% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  303,5  $[\text{M}+1]^+$ , 304,5  $[\text{M}+2]^+$ .

10 B. 5-Amino-6-terc-butilamino-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato. Se suspendió 6-terc-butilamino-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato (0,73 g, 2,4 mmol) en etanol (40 mL) y DMF (4 mL) y se hizo reaccionar con dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,6 g, 7,5 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D. El residuo bruto (0,46 g, 1,69 mmol, 70% de rendimiento) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  273,4  $[\text{M}+1]^+$ .

15 C. 5-Amino-6-terc-butilamino-2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-carboxilato. En un recipiente para microondas se colocó 5-amino-6-terc-butilamino-2-cloropirimidina-4-carboxilato (0,46 g, 1,69 mmol), ácido 3-hidroxiifenilborónico (0,35 g, 2,53 mmol), fosfato de potasio (0,72 g, 3,4 mmol), dicitlohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,10 g, 0,25 mmol) y acetato de paladio (II) (0,06 g, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (17 mL) y agua (1,7 mL). La mezcla se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General E. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 0,79 mmol, 36% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  331,4  $[\text{M}+1]^+$ .

20 D. 9-terc-butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-terc-butilamino-2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-carboxilato (0,26 g, 0,79 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,64 g, 4,0 mmol) de conformidad con el Procedimiento General F. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 0,36 mmol, 46% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  357,4  $[\text{M}+1]^+$ .

25 E. 9-Terc-butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-terc-butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato (0,13 g, 0,36 mmol) y gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. El residuo bruto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El residuo resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en 100% de pureza (0,013 g, 0,040 mmol, 11 % de rendimiento).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,33 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,28 (t,  $J=8,0$ , 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 1,82 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  328,1  $[\text{M}+1]^+$ .

### 5.1.33 Ejemplo 33: Síntesis de [2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida

30 A. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxilato de metilo. Se disolvió 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida (0,49 g, 1,27 mmol) en una mezcla de etanol (20 mL) y DMSO (10 mL). A esta mezcla de reacción se agregó NaOH 1N (10 mL) y se calentó durante 2 días a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles, y el residuo se disolvió en una mezcla de etanol y  $\text{Et}_2\text{O}$ , y el pH se ajustó a -4 con 3N HCl. Los elementos orgánicos se eliminaron mediante filtración al vacío y el sólido recogió. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar ácido 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxílico como un sólido blanco (0,005 g, 0,01 mmol, 1% de rendimiento).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,53 (t,  $J=8,0$ , 1H), 7,46 (d,  $J=6,8$ , 1H), 7,28 (s,  $J=8,4$ , 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,75 (d,  $J=6,4$ , 1H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  379,4  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 229-230 °C. Se disolvió ácido 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxílico (0,6 g, 1,6 mmol) en MeOH (20 mL) y se agregó una solución al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,75 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el material de partida se había consumido, los volátiles de la reacción se eliminaron y la mezcla restante se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. El precipitado formado se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  desionizada. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de metanol en diclorometano (0% a 7% MeOH). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar el compuesto del título (0,275 g, 43%). MS (ESI)  $m/z$  379,4  $[\text{M}+1]^+$ .

35 B. [2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida. 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,38 mmol) y cianuro de potasio (0,025 g, 0,38

mmol) se disolvieron en metanol (10 mL). Se agregó metilamina (1,0 mL) y la reacción se tapó y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles y producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,005 g, 0,01 mmol, 1% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>6</sub>) δ 11,74 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,96 (d, *J*=5,2, 1H), 7,89 (d, *J*=7,6, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (dt, *J*=8,4, 2,0, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,0, 2,0, 1H), 7,30 (d, *J*=7,6, 1H), 7,23 (t, *J*=7,6, 1H), 7,15 (dt, *J*=7,6, 1,2, 1H), 6,82 (dd, *J*=8,0, 2,4, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,92 (d, *J*=4,8, 3H); MS (ESI) *m/z* 392,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 339°C.

#### 5.1.34 Ejemplo 34: Síntesis of 9-(2-isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 4-(Dietoximetil)benzonitrilo. Se agregaron 4-formilbenzonitrilo (1,00 g, 7,63 mmol) y ortoformato de trietilo (2,54 ml, 15,3 mmol) a una suspensión de ácido perclórico sobre gel de sílice (se preparó agitando 1 mL de ácido perclórico (60%) con 12 g gel de sílice en 50 mL de éter durante 30 min y posteriormente eliminando el éter bajo presión reducida) (0,100 g) en etanol (7,6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para producir un aceite amarillo claro transparente (1,57 g, 100%). Debido a que el producto se hidrolizó rápidamente al material de partida, se llevó rápidamente a la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 206,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 3-(4-(Dietoximetil)fenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol. Se agregaron 4-(dietoximetil) benzonitrilo (500 mg, 2,44 mmol), acetohidrazida (361 mg, 4,87 mmol) y carbonato de potasio (673 mg, 4,87 mmol) a 1-butanol (2,4 mL) en un recipiente de pared gruesa de vidrio borosilicatado (20 mL). La solución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-10% de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (135 mg, 21%) como un pale, sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 262,0 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 4-(5-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído. Se agregó 3-(4-(dietoximetil)fenil)-5- (130 mg, 0,497 mmol) a una suspensión de ácido perclórico sobre gel de sílice (100 mg) en 1:1 metanol:agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Al filtrar el gel de sílice, un sólido blanco precipitó a partir del filtrado. El sólido se recogió y se determinó que era el producto deseado (80 mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,88 (br s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=8,20, 2H), 7,98 (d, *J*=8,59, 2H), 2,44 (s, 3H).

D. 9-(2-Isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se agitaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (216 mg, 0,801 mmol), 4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (75 mg, 0,401 mmol) y trietilamina (0,112 ml, 0,801 mmol) en metanol (7 mL) durante 24 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró. El precipitado se recogió y recristalizó mediante la disolución en DMF caliente (1 mL) y la adición de agua por goteo. El sólido se recogió y se secó al vacío a 60 °C durante 48 h para producir un sólido blancuzco (30 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55-8,39 (m, 2H), 8,08-7,91 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 2H), 2,78 (spt, *J*=6,64, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,40 (br s, 1H), 1,22 (d, *J*=6,64, 3H), 1,17 (d, *J*=6,64, 3H); MS (ESI) *m/z* 455,1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.1.35 Ejemplo 35: Síntesis de [2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetilcarboxamida

A. [2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetil carboxamida. Se disolvieron en 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,32 mmol) (véase Ejemplo 33,A) y cianuro de potasio (0,025 g, 0,38 mmol) metanol (10 mL). Se agregó dimetilamina (1,0 mL) y la reacción se tapó y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles, y producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,005 g, 0,01 mmol, 1% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 11,84 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 7,30 (d, *J*=8,1, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,80 (d, *J*=7,8, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 406,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 290-292 °C.

#### 5.1.36 Ejemplo 36: Síntesis de 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (200 mg, 0,567 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 3-aminofenol (74,3 mg, 0,680 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 mL, 0,851 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (25-43% de acetato

de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (227 mg, 0,534 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido anaranjado. MS (ESI)  $m/z$  426,2  $[M+1]^+$ .

5 B. 5-Amino-2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvió 2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (227 mg, 0,534 mmol) en etanol (15 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbono (56,8 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (2% de metanol en cloruro de metileno). Fue necesaria una segunda purificación cromatográfica (50% de acetato de etilo en hexanos).  
10 Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (186,8 mg, 0,472 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  396,2  $[M+1]^+$ .

15 C. 2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 5-amino-2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo (110,4 mg, 0,279 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y 1,1'-carbonildiimidazol (453 mg, 2,79 mmol) se agregó. La reacción se sometió a reflujo durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se pasó a través un tapón de gel de sílice utilizando metanol 5%/acetato de etilo como eluyente para proporcionar una mezcla de 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo y 2-(3-(1H-imidazol-1-carboniloxi)fenil amino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Esta mezcla se disolvió en metanol anhidro (5 mL) y se enfrió a  $-78$  °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a  $-78$  °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a  $-78$  °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título con 99,4% de pureza (38,1 mg, 0,097 mmol, 35% de rendimiento).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,44 (d,  $J=7,42$ , 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d,  $J=8,20$ , 1H), 7,10 (t,  $J=8,20$ , 1H), 6,97 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  393,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 190-191 °C.  
20  
25

### 5.1.37 Ejemplo 37: Síntesis de 2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

30 A. 2-(4-Hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (200 mg, 0,567 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 4-aminofenol (74,3 mg, 0,680 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (0,149 mL, 0,851 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 0,517 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido anaranjado. MS (ESI)  $m/z$  426,2  $[M+1]^+$ .  
35

40 B. 5-Amino-2-(4-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. 2-(4-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,517 mmol) se disolvió en etanol (10 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbono (55 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (60-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (201,3 mg, 0,509 mmol, 98% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  396,2  $[M+1]^+$ .

45 C. 2-(4-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 5-amino-2-(4-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo (156,8 mg, 0,397 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y 1,1'-carbonildiimidazol (643 mg, 3,97 mmol) se agregó. La reacción se sometió a reflujo durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se pasó a través un tapón de gel de sílice utilizando 6:4 acetato de etilo/nHexanos como eluyente para proporcionar una mezcla de 2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo y 2-(4-(1H-imidazol-1-carboniloxi)fenil amino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Esta mezcla se disolvió en metanol anhidro (5 mL) y se enfrió a  $-78$  °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a  $-78$  °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a  $-78$  °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol en cloruro de metileno y una segunda cromatografía utilizando 100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título con 98,8% de pureza (12,6 mg, 0,097 mmol, 8% de rendimiento).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,23 (d,  $J=8,20$ , 1H), 7,10 (t,  $J=8,20$ , 1H), 6,64 (d,  $J=8,79$ , 2H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  393,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 223-224 °C.  
50  
55

**5.1.38 Ejemplo 38: Síntesis de *N*-metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. Ácido 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxílico. Se disolvió 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida (0,2 g, 0,55 mmol) en una mezcla de DMSO (3 mL) y solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (1,2 mL). La mezcla se calentó hasta 90°C durante 24 h y después se vertió en una solución de hielo/agua. El pH se ajustó a 5 y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,108 g, 0,323 mmol, 54% de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI)  $m/z$  334,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. *N*-Metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. A una solución de ácido 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxílico (0,150 g, 0,45 mmoles) en DMSO (2,0 mL) se agregó diisopropiletilamina (0,17 g, 1,35 mmoles), metilamina (0,280 g, 4,5 mL de solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 9 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (0,298 g, 0,68 mmoles). La mezcla se sonicó durante 5 min para disolver todos los componentes de la mezcla. Después de agitarse 10 min el material de partida se consumió (se controló mediante LCMS). El solvente se eliminó y el producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-40% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se neutralizaron con carbonato de sodio solución acuosa y después se concentraron a un volumen menor. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,070 g, 0,20 mmol, 44% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,0 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,29-9,20 (brs, 1H), 8,81-8,76 (m, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 7,86-7,57 (m, 6H), 3,01 (d, *J*=4,9, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  347,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f.>330°C.

**5.1.39 Ejemplo 39: 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 1-((Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea. Se combinaron ácido cis-4-hidroxiciclohexano carboxílico (2,0 g, 13,87 mmol), trietilamina (1,40 g, 13,87 mmol) y difenilfosforilazida (3,81 g, 13,87 mmol) en tolueno y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada (50% de acetato de etilo en hexanos, coloración KMnO<sub>4</sub>). Después de 30 min la solución se condensó bajo presión reducida y el aceite se diluyó con acetonitrilo (30 mL) seguido por la adición de diaminomaleonitrilo (1,57 g, 14,56 mmol). La solución se calentó hasta 65°C durante 16 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo (3X), se combinaron los elementos orgánicos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó para proporcionar el producto en bruto. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (70-100% de acetato de etilo en hexanos seguido de 10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 37%). MS (ESI)  $m/z$  250,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (1,0 g, 4,01 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,02 g, 8,02 mmol) y trietilamina (1,2 mL) en metanol (35 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-55% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 39 min) para proporcionar el compuesto del título (0,047 g, 3,2 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,47(s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=8,0, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,27 (t, *J*=8,0, 1H), 6,87 (d, *J*=8,0, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,80 (q, *J*=12,4, 2H), 1,84 (d, *J*=13,2, 2H), 1,57 (t, *J*=13,6, 2H), 1,49 (d, *J*=10,4, 2H); MS(ESI)  $m/z$  370,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 366-368 °C.

**5.1.40 Ejemplo 40: 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-(Trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (véase Ejemplo 3,A) (0,900 g, 3,61 mmol) y 3-piridilcarboxaldehído (0,774 g, 7,22 mmol) y trietilamina (1,2 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto bruto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-40% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, 2,8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (s, 1H), 9,72 (d, *J*=1,8, 1H), 8,89 (dd, *J*=8,1, 1H), 8,67 (d, *J*=5,1, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,52 (dd, *J*=2,1, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,84 (q, *J*=9,6, 2H), 1,84 (d, *J*=13,8, 2H), 1,54 (m, 5H); MS(ESI)  $m/z$  355,4[M+1]<sup>+</sup>; p.f. 331-333 °C.

**5.1.41 Ejemplo 41: 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 1-((Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea. Se combinaron ácido trans-4-hidroxiciclohexano carboxílico (3,0 g, 20,80 mmol), trietilamina (2,10 g, 20,80 mmol) y difenilfosforilazida (5,72 g, 20,80 mmol) en tolueno y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada (50% de acetato de etilo en hexanos, coloración KMnO<sub>4</sub>). Después de 30 min, la solución se condensó bajo presión reducida y el aceite se diluyó con acetonitrilo (30mL) seguido por la adición de diaminomaleonitrilo (2,24 g, 21,84 mmol). La solución se calentó hasta 65°C durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se trituró con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 31%). MS(ESI)  $m/z$  250,1[M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (0,800 g, 3,21 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,612

g, 4,81 mmol) y trietilamina (1,2 mL) en metanol (35 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-55% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,082 g, 6,9%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=8,1, 1H), 7,89 (d, *J*=7,2, 2H), 7,29 (t, *J*=7,5, 1H), 6,87 (d, *J*=7,5, 1H), 4,72 (d, *J*=4,2, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,97 (d, *J*=10,4, 2H), 1,77 (d, *J*=10,4, 2H), 1,35 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* 370,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 373-375 °C.

#### 5.1.42 Ejemplo 42: 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 9-(Trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (véase Ejemplo 41,A) (0,800 g, 3,21 mmol) y 3-piridilcarboxaldehído (0,516 g, 4,81 mmol) y trietilamina (1,2 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto bruto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-40% de acetonitrilo +0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 5,3%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,85 (d, *J*=7,8 1H), 8,68 (d, *J*=4,8,1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (dd, *J*=6,0, *J*=8,1, 1H), 4,71 (d, *J*=4,2, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,0(d, *J*=10,5, 2H), 1,78 (d, *J*=11,7, 2H), 1,35 (q, *J*=11,7, 2H); MS(ESI) *m/z*355,4[M+1]<sup>+</sup>; p.f. 343-345 °C.

#### 5.1.43 Ejemplo 43: Síntesis de 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida

A. 5-Amino-2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxamida. En un tubo sellado se disolvió 5-amino-2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 36,B) (76,4 mg, 0,193 mmol) en metanol anhidro (5 mL) y se enfrió a -78°C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78°C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (61,5 mg, 0,168 mmol, 87% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 367,2 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida. Se suspendió 5-amino-2-(3-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxamida (61,5 mg, 0,168 mmol) en ortoformato de trietilo (5 mL) y se agitó at 30°C durante 1h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y solvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol en cloruro de metileno) y una segunda cromatografía (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título con 99,6% de pureza (48,2 mg, 0,128 mmol, 76% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,81, 1,56, 1H), 7,56 (t, *J*=8,60, 1H), 7,33 (d, *J*=8,59, 1H), 7,26 (d, *J*=8,59, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,97 (t, *J*=8,10, 1H), 6,33 (d, *J*=9,76, 1H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 377,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 155-157 °C.

#### 5.1.44 Ejemplo 44: Síntesis de 9-isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 6-Isopropilamino-2-cloro-5-nitro-pirimidina-4-carboxilato. Se hicieron reaccionar isopropilamina (0,34 g, 5,7 mmol) y 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato (1,6 g, 6,0 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 4,0 mmol, 68% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 289,7 [M+1]<sup>+</sup>, 290,5 [M+2]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-6-isopropilamino-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato. Se suspendió 6-isopropilamino-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato (1,2 g, 4,2 mmol) en etanol (80 mL) y DMF (16 mL) y se hizo reaccionar con dihidrato de cloruro de estaño (II) (2,8 g, 12,3 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D. El residuo bruto (0,46 g, 1,69 mmol, 70% de rendimiento) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*259,1 [M+1]<sup>+</sup>, 260,1 [M+2]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-isopropilamino-2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-carboxilato. En un recipiente para microondas se colocó 5-amino-6-isopropilamino-2-cloropirimidina-4-carboxilato (1,2 g, 4,6 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,96 g, 7,0 mmol), fosfato de potasio (3,0 g, 14,0 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,28 g, 0,68 mmol) y acetato de paladio (II) (0,16 g, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y agua (4 mL). La mezcla se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General E. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 1,4 mmol, 29% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 317,1 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihido-7H-purina-6-carboxilato. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-isopropilamino-2-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-carboxilato (0,43 g, 1,4 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,1 g, 6,8 mmol) de conformidad con el Procedimiento General F. El residuo bruto se trituroó con cloruro de metileno y hexanos fríos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,29 g, 0,85 mmol, 63% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 343,4 [M+ 1]<sup>+</sup>.

E. 9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihido-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihido-7H-purina-6-carboxilato (0,29 g, 0,85 mmol) y gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. El residuo bruto se trituroó con metanol hirviendo y éter dietílico. El sólido resultante blanco

se secó bajo alto vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco con 95,8% de pureza (0,029 g, 0,093 mmol, 11 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J*= 6,6, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 1H), 6,87 (d, *J*= 8,6, 1H), 4,55 - 4,83 (m, 1H), 1,57 (d, *J*= 6,2, 6 H); MS (ESI) *m/z* 314,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 338-342 °C.

5 **5.1.45 Ejemplo 45: Síntesis de 4-(6-carbamoi-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo**

10 A. 4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,65 g, 2,53 mmol), 4-acetoxibenzaldehído (0,44 g, 2,65 mmol) y trietilamina (3,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título con 98,9% de pureza (0,129 g, 0,069 mmol, 51% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 - 8,53 (m, *J*= 1,2, 1H), 8,49 - 8,51 (m, *J*= 3,5, 1H), 8,02 (dd, *J*= 8,4, 4,1, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,31 (dd, *J*= 7,4, 3,5, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 420,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 286-290 °C.

15 **5.1.46 Ejemplo 46: Síntesis de 2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

20 A. 2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-(1-amino-2,2-dicianovinil)[(2-metoxifenil)amino]carboxamida (0,25 g, 1,0 mmol), 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (0,33 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,25 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,082 g, 0,19 mmol, 20% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,82 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=16, 2H), 7,51 (dt, *J*=7,8, 0,9, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,8, 1,2, 1H), 7,25 - 7,00 (m, 5H), 3,73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 412,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 331-334°C.

25 **5.1.47 Ejemplo 47: Síntesis de 2-(3-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

30 A. 2-(3-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,78 mmol), 3-formilbenzonitrilo (0,222 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,1 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se separó mediante la adición de agua. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 96,3% de pureza (0,174 g, 0,451 mmol, 58% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=7,97, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,69, 1H), 7,67-7,49 (m, 3H), 7,30 (d, *J*=7,69, 1H), 7,16 (t, *J*= 7,55, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 387,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 316-318°C.

35 **5.1.48 Ejemplo 48: Síntesis de 2-(2-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

40 A. 2-(2-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (300 mg, 0,851 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 2-aminofenol (111 mg, 1,021 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,223 mL, 1,276 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (362 mg, 0,851 mmol, 100% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 426,2 [M+1]<sup>+</sup>.

45 B. 5-amino-2-(2-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvió 2-(2-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (362 mg, 0,851 mmol) en etanol (20 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbono (91 mg, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (272,6 mg, 0,689 mmol, 81% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 396,2 [M+1]<sup>+</sup>.

50 C. 5-amino-2-(2-(terc-butildimetilsililo)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvió 5-amino-2-(2-hidroxifenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (184 mg, 0,465 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y se agregaron cloruro de terc-butildimetilsililo (77 mg, 0,512 mmol) e imidazol (38,0 mg, 0,558 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (232,6 mg, 0,456 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 510,5 [M+1]<sup>+</sup>.

55

D. 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se disolvió 5-amino-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)fenil amino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (232,6 mg, 0,456 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y 1,1'-carbonildiimidazol(740 mg, 4,56 mmol) se agregó. La reacción se sometió a reflujo durante 1h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (235,2 mg, 0,439 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 536,4 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 2-(2-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (235,2 mg, 0,439 mmol) en metanol anhidro (8 mL) y se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y el material resultante se suspendió nuevamente en cloruro de metileno. El precipitado se filtró y se lavó con cloruro de metileno y 5% de metanol en cloruro de metileno y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título con 97,4% de pureza (125 mg, 0,319 mmol, 73% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,28 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,53 (t, *J*=7,00, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,69, 1,65, 1H), 7,26 (d, *J*=7,42, 1H), 7,12 (t, *J*=7,42, 1H), 6,82-6,66 (m, 3H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 393,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 314-315 °C.

#### 5.1.49 Ejemplo 49: 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)urea. Se hicieron reaccionar isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (1,51 g, 9,25 mmol) y diaminomaleonitrilo (1,0g, 9,25 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,435 g, 17%). MS(ESI) *m/z* 272,4[M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)urea (0,435 g, 1,60 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,390 g, 3,2 mmol) y trietilamina (0,6 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado se trituró con dimetilformamida y agua para proporcionar el compuesto del título (0,310 g, 49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,4, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=8,4, 1H), 7,27 (t, *J*=8,4, 1H), 7,03 (d, *J*=3,0, 1H), 6,95 (dd, *J*=2,7, *J*=9,0, 1H), 6,81 (dd, *J*=8,1, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,1 (s, 3H); MS(ESI) *m/z* 392,4[M+1]<sup>+</sup>; p.f. 355-357 °C.

#### 5.1.50 Ejemplo 50: 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea. Se hicieron reaccionar α,α,α-trifluoro-*o*-tolil isocianato (1,73 g, 9,24 mmol) y diaminomaleonitrilo (2,5 g, 23,12 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,410 g, 15%). MS(ESI) *m/z* 296,4[M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (0,403 g, 1,36 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,333 g, 2,73 mmol) y trietilamina (0,6 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado se trituró con dimetilformamida y agua para proporcionar el compuesto del título (0,206 g, 36%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,0 (m, 3H) 7,84 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (t, *J*=8,1, 1H), 6,81 (dd, *J*=7,2, 1,5, 1H); MS(ESI) *m/z* 416,4[M+1]<sup>+</sup>; p.f. 363-365 °C.

#### 5.1.51 Ejemplo 51: Síntesis de 2-(4-ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(4-ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,30 g, 1,2 mmol), 4-formilbenzonitrilo (0,16 g, 1,22 mmol) y trietilamina (1,5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El residuo bruto se trituró con DMF y agua para proporcionar a sólido marrón claro. Este sólido se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título con 98,4% de pureza (0,051 g, 0,13 mmol, 11% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=8,2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,2, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 1H), 7,30 (d, *J*=8,5, 1H), 7,16 (t, *J*=7,6, 1H), 3,75 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 387,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 335-338 °C.

#### 5.1.52 Ejemplo 52: Síntesis de metil éster del ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]-benzoico

A. Ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]-benzoico. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,30 g, 1,2 mmol), ácido4-formilbenzoico (0,44 g, 2,65 mmol) y trietilamina (3,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título con 99,4% de pureza (0,129 g, 0,069 mmol, 51% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  11,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=8,2$ , 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=8,5$ , 1H), 7,49 - 7,61 (m, 1H), 7,31 (d,  $J=8,5$ , 1H), 7,17 (td,  $J=7,7$ , 1,1, 1H), 3,76 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  420,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 328-332 °C.

#### 5.1.53 Ejemplo 53: Síntesis de 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo

5 A. 3-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,4 g, 1,56 mmol), 3-formilbenzoato de metilo (0,556 g, 3,39 mmol) y trietilamina (0,2 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El precipitado resultante se disolvió en DMF y se separó mediante la adición de agua. Este precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título con 98,7% de pureza (0,426 g, 1,02 mmol, 65% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (s, 1H), 8,77-8,74 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,32 (d,  $J=7,69$ , 1H), 7,17 (t,  $J=7,69$ , 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  420,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 265-266 °C.

#### 5.1.54 Ejemplo 54: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

15 A. 2-(3-Aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida (véase Ejemplo 20,A) (68 mg, 0,167 mmol) en etanol (10 ml) y se agregó 10% de catalizador de paladio sobre carbono (17,81 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción bruta se filtró a través de celite y se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2% metanol en diclorometano) para proporcionar el producto del título con 98,8% de pureza (15 mg, 24%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,29 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,15 (t,  $J=7,4$ , 1H), 7,07 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,62 (d,  $J=7,8$ , 1H), 5,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  377,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 284-285 °C.

#### 5.1.55 Ejemplo 55: Síntesis del ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoico

25 A. Ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoico. Se agregó 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,119 mmol) disuelto en DMF (2 mL) y 1 mL de una solución 5M de hidróxido de sodio en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se neutralizó con HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título con 97,9% de pureza (48,3 mg, 0,119 mmol, 100% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,81 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,31 (d,  $J=8,24$ , 1H), 7,17 (t,  $J=7,69$ , 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  406,5  $[M+1]^+$ ; p.f. 348-350 °C.

#### 30 5.1.56 Ejemplo 56: 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea. Se hicieron reaccionar isocianato de 2-isopropilfenilo (1,49 g, 9,25 mmol) y diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,338 g, 14%). MS (ESI)  $m/z$  270,4  $[M+1]^+$ .

35 B. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (0,338 g, 1,25 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,306 g, 2,51 mmol) y trietilamina (0,6 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con metanol seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,137 g, 28%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,80 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (d,  $J=4,2$ , 2H), 7,21 (t,  $J=7,8$ , 1H), 6,80 (d,  $J=7,8$ , 1H), 2,73 (m, 1H), 1,11 (t,  $J=7,2$ , 6H); MS(ESI)  $m/z$  390,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 322-324 °C.

#### 5.1.57 Ejemplo 57: Síntesis de 2-(1H-indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

45 A. 2-(1H-Indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,23 g, 0,89 mmol) e 1H-indazol-6-carbaldehído (0,29 g, 1,95 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% MeCN + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 0,11 mmol, 12 %) como un sólido blancuzco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J=8,4$ , 1,5, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J=7,2$ , 1,0, 1H), 7,26 (ddd,  $J=8,7$ , 7,5, 1,2, 1H), 3,84 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  402,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 309-310 °C.

**5.1.58 Ejemplo 58: Síntesis de 2-(4-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

5 A. 2-(4-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo (véase Ejemplo 45,A) (0,15 g, 0,36 mmol) en 30 mL de metanol. La temperatura de la solución se llevó a -78°C y se insufló NH<sub>3</sub>(g) en el recipiente de reacción durante 15 min. El recipiente de reacción se tapó y se agitó durante 6 h. Después de 6 h, se agregó KCN (0,05, 0,77 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-20% metanol en DCM) y se lavó con metanol hirviendo (100 mL) para proporcionar el compuesto deseado (0,020 g, 0,049 mmol, 14% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 - 8,53 (m, *J*= 1,2, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 8,02 (dd, *J*= 8,4, 4,1, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 7,31 (dd, *J*= 7,4, 3,5, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 3,81 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 405,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >350 °C.

**5.1.59 Ejemplo 59: 9-(2-etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

15 A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-etilfenil)urea. Se hicieron reaccionar isocianato de 2-isopropilfenilo (1,36g, 9,25 mmol) y diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 45%). MS(ESI)*m/z* 256,4[M+1]<sup>+</sup>.

20 B. 9-(2-Etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-etilfenil)urea (1,05 g, 4,11 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 8,22 mmol) y trietilamina (1,2 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con metanol seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto bruto. El sólido se purificó utilizando HPLC preparativa (0,202 g, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=8,1, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=4,2, 2H), 7,22 (t, *J*=7,8, 1H), 6,80 (d, *J*=7,8, 1H), 2,46 (q, *J*=7,5, 1H), 1,05 (t, *J*=7,8, 6H); MS(ESI) *m/z* 390,4[M+1]<sup>+</sup>; p.f. 355-357 °C.

**5.1.60 Ejemplo 60: Síntesis de 9-(2,5-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

25 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2,5-diclorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2, 5-diclorobencenisocianato (1,83 g, 9,71 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,3 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y suspendido en acetonitrilo/éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (2,38 g, 8,07 mmol, 87% de rendimiento); MS (ESI) *m/z* 296,1 [M+1]<sup>+</sup>.

30 B. 9-(2,5-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2,5-diclorofenil)amino]carboxamida (0,440 g, 1,49 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,409 g, 3,36 mmol) y trietil amina (0,291 mL, 2,08 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional seguido de MeOH para proporcionar el compuesto del título (0,365 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=2,3, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,23 (t, *J*=7,6, 1H), 6,82 (dd, *J*=7,5, 2,2, 1H); MS (ESI) *m/z* 416,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 358-360 °C.

**5.1.61 Ejemplo 61: Síntesis de 2-(3-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

40 A. 2-(3-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvieron 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo (96 mg, 0,229 mmol) y cianuro de potasio (7,45 mg, 0,114 mmol) en metanol seco y se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco y la reacción se tapó y se agitó at 50°C durante 48 h. La LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, se agregó cianuro de potasio adicional (7,45 mg, 0,114 mmol), la solución se enfrió a -78°C y se saturó nuevamente con gas amoníaco. La reacción se agitó a 60 °C durante tres días. Después de enfriar se formó un precipitado que se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (10% de metanol en cloruro de metileno). Las fracciones que contenían producto se combinaron para proporcionar el compuesto del título con 97,2% de pureza (44 mg, 0,109 mmol, 47% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=7,97, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,93 (d, *J*=7,42, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,30 (d, *J*=7,69, 1H), 7,16 (t, *J*= 7,69, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 405,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 338-339 °C.

**5.1.62 Ejemplo 62: Síntesis de 9-(2,6-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

50 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2,6-diclorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2,6-diclorobencenisocianato (1,83 g, 9,71 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,3 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y suspendió en acetonitrilo/éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (1,74 g, 5,87 mmol, 64% de rendimiento); MS (ESI) *m/z* 296,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2,6-diclorofenil)amino]carboxamida (0,3 g, 1,02 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,278 g, 2,28 mmol) y trietil amina (0,199 mL, 1,43 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 39 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó hidróxido de amonio (2 mL) y la suspensión resultante se sonicó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,07 g, 0,17 mmol, 17% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,2 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,0, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=7,8, 1H), 6,84 (dd, *J*=7,6, 2,1, 1H); MS (ESI) *m/z* 416,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 290-292°C.

#### 5.1.63 Ejemplo 63: Síntesis de 2-(2-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida

A. 5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-[(2-metoxifenil)amino]pirimidina-4-carboxilato de etilo. En un recipiente para microondas se colocó 5-amino-2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,24 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (260 mg, 1,86 mmol), fosfato de potasio (531 mg, 2,504 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (77 mg, 0,188 mmol) y acetato de paladio (II) (42,2 mg, 0,188 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 60 min en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (40% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (235 mg, 0,62 mmol, 50%) como un sólido tostado. MS (ESI) *m/z* 381,3[M+1]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-2-(2-hidroxifenil)-6-[(2-metoxifenil)amino]pirimidina-4-carboxamida. Una solución de 5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (235 mg, 0,61 mmol) en metanol anhidro (10 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco durante 15 minutos. El recipiente de reacción se selló a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78°C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

C. 2-(2-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida. Se suspendió 5-amino-2-(2-hidroxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxamida (153 mg, 0,61 mmol) en ortoformato de trietilo (15 mL) y se agitó a 130°C durante 1h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter etílico y se secaron al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,33 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido tostado. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (ddd, *J* = 8,7, 7,8, 1,2, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 362,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 278-280 °C.

#### 5.1.64 Ejemplo 64: Síntesis de 2-(1H-indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,37 g, 3,51 mmol) y 1H-indazol-5-carbaldehído (0,47 g, 3,21 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 0,22 mmol, 15%) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,14 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 9,2, 1,6, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,3 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 402,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 360°C.

#### 5.1.65 Ejemplo 65: Síntesis de 9-(2,3-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2,3-diclorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2,3-diclorobencenisocianato (0,91 g, 4,85 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,5 g, 4,62 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se trituró a partir de acetonitrilo/éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (0,68 g, 2,58 mmol, 28% de rendimiento); MS (ESI) *m/z* 297,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(2,3-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2,3-diclorofenil)amino]carboxamida (1,04 g, 3,51 mmol) y 3-hidroxi-benzaldehído (0,94 g, 7,72 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó 200 mg de producto bruto utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 0,25 mmol) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,6, 1,0, 1H), 7,77 (d,

$J = 8,0$ , 1H), 7,65 (m, 2H), 7,23 (t,  $J = 7,6$ , 1H), 6,83 (dd,  $J = 8,0$ , 2,4, 1H); MS (ESI)  $m/z$  415,9  $[M+1]^+$ ; p.f. 352-353 °C.

#### 5.1.66 Ejemplo 66: Síntesis de 2-[4-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

5 A. 2-[4-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se disolvió 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo (véase Ejemplo 45,A) (300 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -78°C. Se agregó una solución de hidruro de litio aluminio (2,0 M, 0,72 mL) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó con metanol y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El material en bruto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 0,11 mmol, 15%) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,98 (s, 1H), 7,5 (ddd,  $J = 8,4$ , 8,0, 1,6, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,0$ , 2,0, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,4$ , 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,4$ , 0,8, 1H), 7,17 (ddd,  $J = 8,8$ , 7,6, 1,2, 1H), 5,25 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 4,53 (d,  $J = 5,6$ , 2H), 3,74 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  392,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 294-295 °C.

#### 5.1.67 Ejemplo 67: Síntesis de 2-[3-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

20 A. 3-[6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-2-il]benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,3 g, 1,17 mmol), 3-formilbenzoato de metilo (0,431 g, 2,63 mmol) y trietil amina (0,229 mL, 1,64 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional para proporcionar el compuesto del título (0,400 g, 0,95 mmol, 82% de rendimiento); MS (ESI)  $m/z$  420,4  $[M+1]^+$ .

25 B. 2-[3-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-5-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se disolvió 3-[6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-2-il]benzoato de metilo (0,128 g, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano y se enfrió a -78 °C. Se agregó hidruro de litio aluminio (2M en tetrahidrofurano, 0,301 mL, 0,601 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 horas, la reacción se inactivó con MeOH, las sales se filtraron, y la reacción se concentró. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 40 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. EtOAc se agregó y la capa orgánica se lavó 5 veces con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,03 g, 0,077 mmol, 26% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (dd,  $J = 7,8$ , 1,6, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 7,16 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 5,20 (t,  $J = 5,9$ , 1H), 4,53 (d,  $J = 5,9$ , 1H), 3,75 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  392,3  $[M+1]^+$ ; p.f. 280-282 °C.

#### 5.1.68 Ejemplo 68: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

35 A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,25 g, 0,97 mmol), isonicotinaldehído (0,156 mL, 1,65 mmol) y trietilamina (0,271 mL, 1,94 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El material resultante se secó al vacío para proporcionar producto como un sólido tostado (0,23 g, 0,64 mmol, 65% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 8,66 (AA'XX',  $J_{AX} = 6,05$ , 2H), 8,62 (bs, 1H), 8,27 (AA'XX',  $J_{AX} = 6,05$ , 2H), 8,04 (bs, 1H), 7,56 (td,  $J = 7,91$ , 1,76, 1H), 7,50 (dd,  $J = 7,71$ , 1,67, 1H), 7,30 (d,  $J = 7,61$ , 1H), 7,16 (td,  $J = 7,71$ , 1,10, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  363,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 318-320°C.

#### 5.1.69 Ejemplo 69: Síntesis de 2-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

45 A. 4-Fluoro-3-hidroxibenzaldehído. Se disolvió 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (0,590 g, 3,83 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and se enfrió a -78 °C. Se agregó lentamente tribromuro de boro (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9,58 mL, 9,58 mmol) a la reacción y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una mezcla de hielo/agua a la suspensión resultante y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y NaOH 2N. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,220 g, 1,57 mmol, 41 % de rendimiento).

50 B. 2-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,207 g, 0,698 mmol); 4-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (0,220 g, 1,57 mmol) y trietil amina (0,136 mL, 0,977 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 40 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó hidróxido de amonio (2 mL) y la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,106 g, 0,267 mmol, 38% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd,  $J = 9,0$ , 2,3, 1H), 7,52-7,62 (m,

1H), 7,49 (dd,  $J=7,6$ , 1,8, 1H), 7,30 (d,  $J=7,4$ , 1H), 7,09 - 7,23 (m, 1H), 3,74 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  396,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 344-346 °C.

#### 5.1.70 Ejemplo 70: Síntesis de 2-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

5 A. 2-Fluoro-3-hidroxibenzaldehído. Se disolvió 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (1,0 g, 6,49 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se enfrió a -78 °C. Se agregó lentamente tribromuro de boro (1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16,22 mL, 16,22 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Una mezcla de hielo/agua se agregó a la suspensión resultante y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ (sat.) y NaOH 2N. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,190 g, 1,36 mmol, 21 % de rendimiento).

10 B. 2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,179 g, 0,603 mmol), 2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (0,190 g, 1,36 mmol) y trietil amina (0,117 mL, 0,844 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El sólido se disolvió adicionalmente en DMF y se indujo la precipitación con la adición de agua. El sólido resultante se  
15 filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,157 g, 0,396 mmol, 66% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 - 7,61 (m, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (d,  $J=7,6$ , 1H), 7,14 (t,  $J=7,4$ , 1H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 3,74 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$ 396,4  $[M+1]^+$ ; p.f. >300°C.

#### 20 5.1.71 Ejemplo 71: Síntesis de 2-[4-(1-hidroxiisopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 2-[4-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se disolvió 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo (véase Ejemplo 45,A) (500 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL). Se agregó bromuro de metil magnesio (1,4M, 2,2 mL, 2,97 mmol) mediante una  
25 jeringa y se agitó a temperatura ambiente 3 días. La reacción se desactivó con metanol y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El material en bruto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,36 mmol, 30%) como un sólido blancuzco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J = 8,4$ , 1,2, 1H), 7,15 (ddd,  $J = 8,8$ , 7,6, 1,2, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  420,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 293-294 °C.

#### 30 5.1.72 Ejemplo 72: Síntesis de 2-[3-(1-hidroxiisopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 3-[6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-2-il]benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,3 g, 1,17 mmol), 3-formilbenzoato de metilo (0,431 g, 2,63 mmol) y trietil amina (0,229 mL, 1,64 mmol) en MeOH (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional para proporcionar el compuesto del  
35 título (0,400 g, 0,95 mmol, 82% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  420,4  $[M+1]^+$ .

B. 2-[3-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se disolvió 3-[6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-2-il]benzoato de metilo (0,200 g, 0,477 mmol) en tetrahidrofurano y se agregó  
40 bromuro de metil magnesio (1,4M en tetrahidrofurano, 2,73 mL, 3,82 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 días. La reacción se inactivó con MeOH, las sales se filtraron y la reacción se concentró. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA, durante 40 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. EtOAc se agregó y la capa orgánica se lavó 5 veces con  $\text{NaHCO}_3$  sat., la capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,040 g, 0,095 mmol, 20% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=7,8$ , 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 - 7,67 (m, 1H), 7,23 - 7,43 (m, 1H), 7,16 (t,  $J=7,6$ , 1H), 5,05 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 1,40 (s, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  420,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 149-151 °C.

#### 50 5.1.73 Ejemplo 73: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,3 g, 1,17 mmol), 2-nitrobenzaldehído (0,397 g, 2,63 mmol) y trietil amina (0,228 mL, 1,64 mmol) en 20 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  y el  
55 precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,090 g, 0,22 mmol, 19% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,96 (s, 1H), 8,01 - 8,18 (m, 1H), 7,93 (d,  $J=2,0$ , 1H), 7,85 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,75 (t,  $J=7,8$ , 1H), 7,67 (t,  $J=6,8$ , 1H), 7,53 (t,  $J=7,6$ , 1H), 7,41 (d,  $J=7,4$ , 1H), 7,25 (d,  $J=7,4$ , 1H), 7,10 (t,  $J=7,6$ , 1H), 3,76 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  407,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 319-321°C.

**5.1.74 Ejemplo 74: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,3 g, 1,17 mmol), 4-nitrobenzaldehído (0,397 g, 2,63 mmol) y trietil amina (0,228 mL, 1,64 mmol) en 20 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,060 g, 0,15 mmol, 13% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,28 (d, *J*=9,0, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (t, *J*=7,4, 1H), 7,51 (dd, *J*=7,8, 1,6, 1H), 7,31 (d, *J*=7,4, 1H), 7,17 (t, *J*=7,6, 1H), 3,76 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 407,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 348-350 °C.

**5.1.75 Ejemplo 75: Síntesis de 2-(5-metoxi-4-metil(3-piridil))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (0,124 g, 0,482 mmol), 5-metoxi-4-metilpiridina-3-carbaldehído (0,164 g, 1,09 mmol) y trietil amina (0,094 mL, 0,675 mmol) en 20 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,115 g, 0,283 mmol, 59% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,47 (dd, *J*= 7,8, 1,6, 1H), 7,26 (dd, *J*=8,4, 1,0, 1H), 7,11 (td, *J*=7,6, 1,2, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,25 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 407,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 278-280 °C.

**5.1.76 Ejemplo 76: Síntesis de 9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. N-((1Z)-Z-Amino-1,2-dicianovinil)[(2,4-difluorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2,4-difluorobencenisocianato (1,15 mL, 9,71 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se trituró a partir de acetonitrilo/éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (0,68 g, 2,58 mmol, 28% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 264,2 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(2,4-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2,4-difluorofenil)amino] carboxamida (500 mg, 1,9 mmol) y 3-hidroxi-benzaldehído (510 mg, 4,18 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y 100 mg de producto bruto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,13 mmol) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, *J*= 8,0, 1H), 7,80 (dd, *J*= 8,4, 6,0, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (t, *J*= 8,0, 1H), 6,83 (dd, *J*= 7,6, 1,2, 1H); MS (ESI) *m/z* 384,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 364 °C.

**5.1.77 Ejemplo 77: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida**

A. 3-[(metilsulfonyl)amino]benzoato de metilo. Se disolvió 3-aminobenzoato de metilo en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) seguido de la adición de trietilamina (2,8 mL, 19,8 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (0,85 mL, 10,9 mmol). La reacción se agitó durante la noche. Se agregaron agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL), se secó con sulfato de sodio y se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 5,6 mmol, 57%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 230,1 (M+1)<sup>+</sup>.

B. [3-(Hidroxi)metil]fenil[(metilsulfonyl)amino]amina. Se disolvió 3-[(metilsulfonyl)amino]benzoato de metilo (1,2 g, 5,23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) y se enfrió a -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 5,23 mL, 10,46 mmol) se agregó mediante una jeringa y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (80% EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,85 g, 4,22 mmol, 81 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 202,2,1 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 3-[(Metilsulfonyl)amino]benzaldehído. Se disolvió [3-(hidroximetil) fenil][(metilsulfonyl)amino]amina (0,42 g, 2,08 mmol) en diclorometano (20 mL) seguido de la adición de clorocromato de piridinio (0,67 g, 3,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se filtró la reacción bruta a través un tapón de gel de sílice y se lavó con 60% EtOAc/Hex (250 mL), se eliminaron los volátiles bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 2,01 mmol, 97%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 200,2 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-(2-Metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (154 mg, 0,60 mmol) y 3-[(metilsulfonyl)amino]benzaldehído (260 mg, 1,31 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución

se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 0,33 mmol, 55%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 4,0, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,96 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 455,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 306 °C.

#### 5.1.78 Ejemplo 78: Síntesis de 9-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

10 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 4-cloro-2-fluorobencenisocianato (0,834 g, 4,86 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

15 B. 9-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]carboxamida (1,29 g, 4,63 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,27 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se disolvió en DMF y se indujo la precipitación con agua. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,400 g, 1,0 mmol, 22% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (dt, *J*=7,8, 1,2, 1H), 7,85 (dd, *J*=10,0, 2,1, 1H), 7,77 (t, *J*=8,4, 1H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=7,8, 1H), 6,84 (dd, *J*=8,2, 1,6, 1H); MS (ESI) *m/z* 400,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >350 °C.

#### 5.1.79 Ejemplo 79: Síntesis de 9-(2-clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida

25 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2-clorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-clorobencenisocianato (0,744 g, 4,85 mmol) y 2,3-diaminamaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

30 B. 9-(2-Clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]carboxamida (1,21 g, 4,63 mmol), piridina-3-carbaldehído (1,16 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-40% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se lavó 5 veces con NaHCO<sub>3</sub> (sat). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,018 g, 0,05 mmol, 11% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,58 - 8,70 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,74 (dd, *J*=7,4, 2,0, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,4, 4,9, 1H), 5,76 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 367,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 296-298 °C.

#### 5.1.80 Ejemplo 80: Síntesis de 8-oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida

40 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2-trifluorometilfenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-trifluorometilbencenisocianato (0,909 g, 4,85 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

45 B. 8-Oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2-trifluorometilfenil)amino]carboxamida (1,37 g, 4,63 mmol), piridina-3-carbaldehído (1,16 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla de reacción resultante se concentró. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (20-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se lavó 5 veces con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,072 g, 0,18 mmol, 39% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 9,51 (d, *J*=2,0, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (dd, *J*=4,9, 1,8, 1H), 8,58 (dt, *J*=8,2, 2,0, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 1H), 7,97 (t, *J*=7,6, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,2, 4,7, 1H); MS (ESI) *m/z* 400,9 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 300-302 °C.

#### 5.1.81 Ejemplo 81: Síntesis de 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

55 A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 3-cloro-2-fluorobencenisocianato (0,834 g, 4,86 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de

conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

5 B. 9-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]carboxamida (1,29 g, 4,63 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,27 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 35 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó hidróxido de amonio (2 mL) y la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,033 g, 0,08 mmol, 18% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8, 1H), 7,85 (t, *J*=7,6, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,51 (t, *J*=8,2, 1H), 7,24 (t, *J*=8,0, 1H), 6,84 (dd, *J*=8,0, 1,8, 1H), 5,76 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 400,1 [M+ 1]<sup>+</sup>; p.f. >350 °C.

#### 15 5.1.82 Ejemplo 82: Síntesis de 9-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-trifluorometilbencenisocianato (0,991 g, 4,86 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

20 B. 9-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)amino]carboxamida (1,45 g, 4,63 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,27 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con adicional acetonitrilo. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (20-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 35 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida a una cantidad mínima de agua. Se agregó hidróxido de amonio (2 mL) y la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,053 g, 0,12 mmol, 27% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (t, *J*=7,2, 1H), 7,97 - 8,06 (m, 1H), 7,90 (d, *J*=8, 2, 1H), 7,60 - 7,77 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=7,8, 1H), 6,84 (d, *J*=7,8, 1H), 5,76 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 434,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. > 350 °C.

#### 25 5.1.83 Ejemplo 83: Síntesis de 9-(2,3,4-trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[(2,3,4-trifluorofenil)amino]carboxamida. Se hicieron reaccionar 2, 3, 4-trifluorobencenisocianato (0,836 g, 4,86 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,500 g, 4,63 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

35 B. 9-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2, 3, 4-trifluorofenil)amino]carboxamida (1,3 g, 4,63 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,27 g, 10,42 mmol) y trietil amina (0,903 mL, 6,48 mmol) en 10 mL de MeOH de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,030 g, 0,075 mmol, 16% de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11,98 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,2, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 1H), 7,25 (t, *J*=7,8, 1H), 6,85 (dd, *J*=7,6, 2,1, 1H); MS (ESI) *m/z* 402,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >350 °C.

#### 40 5.1.84 Ejemplo 84: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

45 A. (1H-Benzo[d]imidazol-6-il)metanol. Se suspendió ácido bencimidazol-6-carboxílico (2,0 g, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y se enfrió - 78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 12,3 mL, 26,6 mmol) se agregó mediante una jeringa y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (20% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,42 g, 9,6 mmol, 78%) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z* 149,1 [M+1]<sup>+</sup>.

50 B. 1H-Benzo[d]imidazol-6-carbaldehído. Se agregó mediante una jeringa (1H-Benzo[d]imidazol-6-il)metanol (1,0 g, 6,75 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido anhidro (30 mL), complejo sulfurtrioxido piridina (3,21 g, 20,2 mmol) y diisopropiletamina (3,5 mL, 20,2 mmol). La reacción se calentó hasta 55 °C durante 3 días. La reacción se vertió en agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (3x100 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (10% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,11 g, 4,22 mmol, 11%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 147,1 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (88 mg, 0,34 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (110 mg, 0,75 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,30 mmol, 88%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 9,2, 7,6, 1,6, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,2, 1,2, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 402,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 306 °C.

#### 5.1.85 Ejemplo 85: Síntesis de 2-[3-(acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 2-[3-(Acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) en piridina anhidra (4 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó mediante una jeringa anhídruo acético (0,10 mL, 0,29 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,048 mmol, 18%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 9,6, 8,8, 1,6, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,17 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 419,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 265 °C.

#### 5.1.86 Ejemplo 86: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxamida

A. 2-(2-Metoxifenilamino)acetato de etilo. Se combinaron *o*-anisidina (5,0g, 40,60 mmol) y carbonato de potasio (16,80 g, 121,80 mmol) en dimetilformamida (120 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Se agregaron bromoacetato de etilo (6,78 g, 40,60 mmol) en dimetilformamida (10 mL) de una vez a la solución y la mezcla calentó hasta 55 °C. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa delgada para la desaparición de los materiales de partida. La solución se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el aceite bruto resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,3 g, 74%). MS (ESI) *m/z* 210,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-Cloro-6-((2-etoxi-2-oxoetil)(2-metoxifenil)amino)-5-nitro-5,6-dihidro-pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 11,27 mmol), 2-(2-metoxifenilamino)acetato de etilo (2,35 g, 11,27 mmol) y diisopropiletilamina (4,36 g, 33,81 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se repartió entre agua y acetato de etilo (3x) para proporcionar el compuesto del título sin purificación (2,05 g, 41%). MS (ESI) *m/z* 439,2 [M+1]<sup>+</sup>, 441,4 [M+2]<sup>+</sup>.

C. 2-Cloro-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidropteridina-4-carboxilato de etilo. 2-Cloro-6-((2-etoxi-2-oxoetil)(2-metoxifenil)amino)-5-nitro-5,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de etilo (2,07 g, 4,72 mmol), polvo de hierro (5,27 g, 94,4 mmol) y ácido acético se combinaron y se calentaron hasta 60 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada para la consumación del material de partida y la formación de producto. Después de una hora, la solución se condensó bajo presión reducida y se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el aceite resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (5-75% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,28 (bs, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,5, 1H), 4,1 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,2, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9, 3H); MS (ESI) *m/z* 363,4 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 2-(3-Hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxilato de etilo. Se combinaron 2-cloro-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidropteridina-4-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,38 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto (0,112 g, 0,138 mmol), fosfato de potasio (0,877 g, 4,19 mmol) y tetrahydrofurano (15 mL) y se calentaron juntos en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 45 min. La solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre carbonato de potasio acuoso y acetato de etilo (3X), se filtró y el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto bruto del título. El producto bruto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto limpio se pasaron a través una columna de extracción Fenomenex Strata-X-C de fase sólida para eliminar TFA. El producto se liberó de la columna utilizando amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar el producto del título (0,250 g, 43%). MS (ESI) *m/z* 421,2 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 2-(3-Hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxamida. 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,59 mmol) y metanol (10 ml) se hicieron

reaccionar de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto limpio mediante HPLC se combinaron y se condensaron bajo presión reducida. La suspensión se diluyó con hidróxido de amonio concentraron (1 mL) para neutralizar El ácido trifluoroacético. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,24 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=7,99, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,22 (d, *J*=7,59, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=7,59, 1H), 4,5 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 392,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 336-338 °C.

#### 5.1.87 Ejemplo 87: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida

10 A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (540 mg, 2,10 mmol) y pirazol-4-carbaldehído (400 mg, 4,16 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 1,19 mmol, 57%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 8,4, 8,0, 2,0, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,8, 1,2, 1H), 7,12 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 352,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 306 °C.

#### 20 5.1.88 Ejemplo 88: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (540 mg, 2,10 mmol) y pirazol-3-carbaldehído (400 mg, 4,16 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (385 mg, 1,09mmol, 52%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,65 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 1,0, 1H), 7,15 (ddd, *J* = 8,8, 8,0, 1,0, 1H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 352,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 306 °C.

#### 30 5.1.89 Ejemplo 89: Síntesis de 9-(4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 6-({4-[(Terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-cloro-5-nitro pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo 2-(1,5 g, 5,64 mmol), N-(4-aminociclohexil)(terc-butoxi)carboxamida (1,09 g, 5,08 mmol) y diisopropiletilamina (0,982 mL, 5,64 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) de conformidad con el Procedimiento General C. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se utilizó directamente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 444,4 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (2,51 g, 5,64 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (3,82 g, 16,92 mmol) en etanol (35 mL) y DMF (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General D. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía Biotage de gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,08 g, 2,60 mmol, 46% de rendimiento en 2 etapas). MS (ESI) *m/z* 414,4 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino). 2-(3-hidroxi-fenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvieron 5-amino-6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,480 g, 1,16 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,239 g, 1,73 mmol), fosfato de potasio (0,499 g, 2,32 mmol), acetato de paladio (II) (0,039 g, 0,174 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,071 g, 0,174 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) y agua (1,2 mL) y se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General E. La mezcla de reacción resultante se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía Biotage de gel de sílice (0-70% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,100 g, 0,212 mmol, 18% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 472,5 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 5-amino-6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-(3-hidroxi-fenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvieron 5-amino-6-({4-[(terc-butoxi)carbonilamino]ciclohexil}amino)-2-(3-hidroxi-fenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,212 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,344 g, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) y se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General F. La mezcla de reacción resultante se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía Biotage de gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,100 g, 0,202 mmol, 95% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 498,5 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 9-[4-[(terc-Butoxi)carbonilamino]ciclohexil]-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidro purina-6-carboxamida. 5-amino-6-[[4-[(terc-butoxi) carbonilamino]ciclohexil]amino]-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,201 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General G. La mezcla de reacción resultante se concentró y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI)  $m/z$  469,4  $[M+1]^+$ .

F. 9-(4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se agregó 9-[4-[(terc-Butoxi)carbonilamino]ciclohexil]-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida (0,100 g, 0,212 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 4 h y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y agua y el precipitado resultante se filtró. El producto se pasó a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El producto se eluyó con 15-20% hidróxido de amonio en agua y las fracciones se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (0,032 g, 0,087 mmol, 41% de rendimiento en 2 etapas)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,87 (dd,  $J=2,3$ , 1,6, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (t,  $J=7,8$ , 1H), 6,83 (dd,  $J=7,6$ , 2,1, 1H), 4,14 - 4,32 (m, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 2,52 - 2,56 (m, 1H), 2,41 - 2,47 (m, 1H), 1,97 (d,  $J=12,1$ , 1H), 1,75 (d,  $J=10,9$ , 1H), 1,22 - 1,38 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  369,5  $[M+1]^+$ ; p.f. 318-320 °C.

#### 5.1.90 Ejemplo 90: Síntesis de 2-[3-(difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 3-(Difluorometil)benzaldehído. Se disolvió 3-(difluorometil)-1-bromobenceno (1,0 g, 4,83 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-Butil litio (1,6M, 3,2 mL, 5,07 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Se agregó dimetilformamida (1 mL) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con éter dietílico (2x75 mL), y se secó con sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (20% EtOAc en Hex) proporcionó un aceite amarillo (560 mg, 3,58 mmol, 74%). MS (ESI)  $m/z$  157,1  $[M+1]^+$ .

B. 2-[3-(Difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (560 mg, 2,18 mmol), 3-(difluorometil)benzaldehído (750 mg, 4,80 mmol), trietilamina (0,14 mL, 3,27 mmol) y metanol (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,11 mmol, 5%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,82 (s, 1H), 8,28 (dd,  $J = 7,2$ , 1,0, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (ddd,  $J = 8,4$ , 7,6, 1,6, 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,0$ , 2,0, 1H), 7,42 (dd,  $J = 10,8$ , 8,8, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,4$ , 1,2, 1H), 7,12 (ddd,  $J = 8,8$ , 7,6, 1,2, 1H), 7,07 (t,  $J = 55,0$ , 1H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  412,0  $[M+1]^+$ ; p.f. 270 °C.

#### 5.1.91 Ejemplo 91: Síntesis de 2-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 5-(Difluorometil)-2-fluorobenzaldehído. 1-(difluorometil)-4-fluorobenceno (1,0 g, 8,84 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-Butil litio (1,6M, 4,5 mL, 7,18 mmol) mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó dimetilformamida (1 mL) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con éter dietílico (2x 75 mL) y se secó con sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (10% EtOAc en Hex) proporcionó el producto como un aceite amarillo (540 mg, 3,08 mmol, 45%). MS (ESI)  $m/z$  175,0  $[M+1]^+$ .

B. 2-[5-(Difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (510 mg, 2,00 mmol) y 5-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído (680 mg, 4,38 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0,19 mmol, 10%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,85 (s, 1H), 8,28 (dd,  $J = 7,2$ , 1,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (ddd,  $J = 8,4$ , 7,6, 1,6, 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,0$ , 2,0, 1H), 7,42 (dd,  $J = 10,8$ , 8,8, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,4$ , 1,2, 1H), 7,12 (ddd,  $J = 8,8$ , 7,6, 1,2, 1H), 7,07 (t,  $J = 55,0$ , 1H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  430,0  $[M+1]^+$ ; p.f. 225 °C.

#### 5.1.92 Ejemplo 92: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. Ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Se suspendió ácido 2,3-diaminobenzoico (1,0 g, 6,57 mmol) en trietilortoformato (20 mL) y calentó hasta 130 °C durante la noche. Se agregó éter dietílico (100 mL) y el precipitado resultante se filtró para proporcionar un sólido blanco (1,04 g, 6,41 mmol, 98%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

8,22 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,0, 1,2$ , 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,0, 1,2$ , 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,0, 7,6$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  163,0  $[M+1]^+$ .

5 B. (1H-Benzo[d]imidazol-4-il)metanol. Se suspendió ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (1,04 g, 6,41 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Una solución de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (2,0M, 6,4 mL) se agregó mediante una jeringa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (20% de MeOH en EtOAc) proporcionó un sólido blanco (550 mg, 3,72 mmol, 58%). M5 (ESI)  $m/z$  149,0  $[M+1]^+$ .

10 C. 1H-Benzo[d]imidazol-4-carbaldehído. Se disolvió (1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (550 mg, 3,72 mmol) en dimetilsulfóxido (30 mL). Se agregó diisopropiltilamina (1,9 mL, 11,1 mmol) y sulfurtrióxido complejo de piridina (1,77 g, 11,1 mmol) y la solución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x150 mL), se secó con sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (100 mg, 18%). MS (ESI)  $m/z$  147,0  $[M+1]^+$ .

15 D. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (80 mg, 0,31 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído (80 mg, 0,54 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,41 mmol) y metanol (3 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido se secó en un horno de vacío a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la noche para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,075 mmol, 24%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,91 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 7,77 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 7,56 (ddd,  $J = 10,4, 9,8, 2,0$ , 1H), 7,54 (m, 1H), 7,32 (dd,  $J = 2, 0, 7,6$ , 1H), 7,26 (t,  $J = 7,6$ , 1H), 7,18 (ddd,  $J = 8,8, 7,6, 1,2$ , 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  402,1  $[M+1]^+$ ; p.f.  $312\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### 5.1.93 Ejemplo 93: Síntesis de 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

25 A. 2-(6-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplo 50,A) (0,15 g, 0,51 mmol), 6-hidroxinicotinaldehído (0,13 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,72 mmol) en metanol (7,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El material resultante se precipitó de DMF/agua y se secó bajo abrigo de vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (0,105 g, 0,25 mmol, 49% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (superpuesta bs, 2H), 8,66 (m, 1H), 8,30 (2, 2H), 8,02-7,92 (m superpuesta, 3H), 7,85-7,78 (m superpuesta, 2H), 6,39 (d,  $J=9,9,2\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  417,0  $[M+1]^+$ ; p.f.  $348\text{-}352\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dec).

#### 5.1.94 Ejemplo 94: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

35 A. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2-fluorofenil)amino]carboxamida (véase Ejemplo 9,A) (67 mg, 0,27 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (véase Ejemplo 84,B) (80 mg, 0,54 mmol), trietilamina (0,06 mL, 0,41 mmol) y metanol (3 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la noche para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,20 mmol, 74%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,53 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,6$ , 1H), 7,74 (ddd,  $J = 9,2, 8,0, 1,6$ , 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (ddd,  $J = 10,0, 8,4, 1,6$ , 1H), 7,48 (ddd,  $J = 9,2, 8,0, 1,6$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  390,1  $[M+1]^+$ ; p.f.  $278\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### 5.1.95 Ejemplo 95: Síntesis de 2-bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida

50 A. 2-Bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[[2-(trifluorometil)fenil]amino]carboxamida (150 mg, 0,51 mmol), bencimidazol-6-carbaldehído (150 mg, 0,102 mmol), trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) y metanol (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la noche para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,071 mmol, 14%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,53 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (dd,  $J = 1,6, 8,4$ , 1H), 8,25 (d,  $J = 3,2$ , 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,4$ , 1H), 7,51 (d,  $J = 8,4$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  440,1  $[M+1]^+$ ; p.f.  $258\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**5.1.96 Ejemplo 96: Síntesis de 2-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

5 A. 2-(5-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplo 50,A) (0,15 g, 0,51 mmol), 5-cloronicotinaldehído (0,14 g, 0,99 mmol), y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en metanol (7,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente sobrante se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (30-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se neutralizaron con hidróxido de amonio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se recogió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con carbonato de potasio, agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (0,035 g, 0,08 mmol, 16% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,07 (bs, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (bs, 1H); MS (ESI) *m/z* 435,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 230-232 °C.

**5.1.97 Ejemplo 97: Síntesis de carbamato de trans-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo**

15 A. 2-(Trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplos 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), trans-4-aminociclohexanol (0,117 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,303 g, 82%). MS (ESI) *m/z* 432,5 [M+1]<sup>+</sup>.

20 B. 5-Amino-2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvió 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,852 mmol) en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,073 g) se agregó al recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (5% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,240 g, 70%). MS (ESI) *m/z* 402,4 [M+1]<sup>+</sup>.

25 C. 2-(Trans-4-(1H-imidazol-1-carboniloxi)ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. 5-amino-2-(trans-4-hidroxiciclohexil amino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,240 g, 0,598 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,968 g, 5,98 mmol) en diclorometano (20 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (40-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar una mezcla de el producto del título y el producto hidroxilo sin adherencias. MS (ESI) *m/z* 522,5 [M+1]<sup>+</sup>.

30 D. Carbamato de trans-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxipheoil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo. Se hicieron reaccionar 2-(trans-4-(1H-imidazol-1-carboniloxixiclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,479 mmol) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,135 g, 25%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,899 (s, 1H), 7,984 (s, 1H), 7,784 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=7,19, 1H), 7,36 (d, *J*=7,99, 1H), 7,19 (d, *J*=7,59, 1H), 7,06 (t, *J*=6,39, <sup>1</sup>H), 6,78 (d, *J*=6,79, 1H), 4,37 (s, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,22 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 442,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 187-189 °C.

**5.1.98 Ejemplo 98: Síntesis de (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

35 A. 2-(1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30,A) (0,300 g, 0,852 mmol), (R) 1-boc-3-aminopirrolidina (0,190 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina (0,164 g, 1,27 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,403 g, 94%). MS (ESI) *m/z* 503 [M+1]<sup>+</sup>.

40 B. 5-Amino-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo. Se disolvió 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo (0,403 g, 0,802 mmol) en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,080 g) se agregó a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,340 g, 89%). MS (ESI) *m/z* 473,5 [M+1]<sup>+</sup>.

C. (R)-Etil-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo (0,34 g, 0,720 mmol) y carbonildiimidiazol (1,16 g, 7,20 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar una mezcla de el producto del título (0,333 g, 93%). MS (ESI)  $m/z$  499,5  $[M+1]^+$ .

D. 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo. Se disolvieron 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo (0,333 g, 0,668 mmol) en diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante dos horas y se condensaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título (0,300 g, 100%). MS (ESI)  $m/z$  399,3  $[M+1]^+$ .

E. (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo (0,300 g) y gas amoníaco metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,076 g, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,781 (s, 1H), 7,466 (m, 1H), 7,34 (d, *J*=7,59, 1H), 7,19 (d, *J*=7,99, 1H), 7,06 (t, *J*=7,19, 1H), 6,96 (d, *J*=6,39, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  370,2  $[M+1]^+$ ; p.f. >400 °C

#### 5.1.99 Ejemplo 99: Síntesis de (S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), (S) 1-boc-3-aminopirrolidina (0,190 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina (0,164 g, 1,27 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,424 g, 99%). MS (ESI)  $m/z$  503  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo. Se agregaron 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo (0,424 g, 0,844 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,085 g) a un recipiente, se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,357 g, 94%). MS (ESI)  $m/z$  473,5  $[M+1]^+$ .

C. 2-(1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo (0,357 g, 0,756 mmol) y carbonildiimidiazol (1,22 g, 7,56 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar una mezcla de el producto del título (0,369 g, 98%). MS (ESI)  $m/z$  499,5  $[M+1]^+$ .

D. 9-(1-Metboxifenil)-8-oxo-1-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo. Se disolvieron 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo (0,369 g, 0,668 mmol) en diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante dos horas y se condensaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título (0,300 g, 100%). MS (ESI)  $m/z$  399,3  $[M+1]^+$ .

E. (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo (0,300 g) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,105 g, 31%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,781 (s, 1H), 7,466 (m, 1H), 7,34 (d, *J*=7,59, 1H), 7,19 (d, *J*=7,99, 1H), 7,06 (t, *J*=7,19, 1H), 6,96 (d, *J*=6,39, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  370,2  $[M+1]^+$ ; p.f. >400 °C.

#### 5.1.100 Ejemplo 100: Síntesis de carbamato de (Cis)-4-(6-carbamoi-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo

A. 2-(Cis-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), cis-4-aminociclohexanol (0,155 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina (0,274 g, 2,13 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,342 g, 93%). MS (ESI)  $m/z$  432,0  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron 2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,340 g, 0,788 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,070 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (5% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,272 g, 70%). MS (ESI)  $m/z$  402,4  $[M+1]^+$ .

C. 2-(Cis-4-(1H-imidazol-1-carboniloxi)ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,272 g, 0,678 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (1,09 g, 6,78 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (60-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título y el hidroxilo libre derivativo (0,250 g, 71%). MS (ESI)  $m/z$  522,4  $[M+1]^+$ .

D. Carbamato de (cis)-4-(6-carbamilo-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo. Se hicieron reaccionar 2-(cis-4-(1H-imidazol-1-carboniloxi)ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,479 mmol) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,105 g, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,888 (s, 1H), 7,777 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=7,19, 1H), 7,36 (d, *J*=7,99, 1H), 7,19 (d, *J*=7,59, 1H), 7,07 (t, *J*=6,39, 1H), 6,86 (s, *J*=6, 79, 1H), 6,33 (s, 1H) 4,47 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,60 (m, 7H); MS (ESI)  $m/z$  442,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 157-160 °C.

#### 5.1.101 Ejemplo 101: Síntesis de 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(Trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), trans-4-aminociclohexanol (0,117 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,303 g, 82%). MS (ESI)  $m/z$  432,5  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,852 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,073 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (5% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,240 g, 70%). MS (ESI)  $m/z$  402,4  $[M+1]^+$ .

C. 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo y el éster imidazol. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,240 g, 0,598 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,968 g, 5,98 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F. Una mezcla del compuesto del título y el éster imidazol se formó y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  399  $[M+1]^+$  (compuesto del título), 522  $[M+1]^+$  (imidazol urea).

D. 2-(Trans-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo y el éster imidazol y gas amoníaco se hicieron reaccionar en metanol de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 3% en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,822 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=8,69, 1H), 7,36 (d, *J*=7,99, 1H), 7,19 (d, *J*=8,39, 1H), 7,06 (t, *J*= 7,99, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,78 (t, *J*=15,99, 4H), 1,19 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  399,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 165-167 °C.

#### 5.1.102 Ejemplo 102: Síntesis de 2-(4-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(4-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplo 50,A) (0,15 g, 0,51 mmol), 4-cloronicotinaldehído (0,14 g, 0,99 mmol), y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en etanol (7,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente sobrante se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante gel de sílice cromatografía Biotage (0-20% metanol en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó bajo abrigo de vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (0,075 g, 0,17 mmol, 34% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,11 (s,

1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (d,  $J=5,3$ , 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 8,01 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,93 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8,73$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  435,0  $[M+1]^+$ ; p.f. 244-248 °C (dec).

### 5.1.103 Ejemplo 103: Síntesis de 2-(Cis-4-hidrox ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

5 A. 2-(Cis-4-hidrox ciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), cis-4-aminociclohexanol (0,155 g, 1,022 mmol) y diisopropiletilamina (0,274 g, 2,13 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,342 g, 93%). MS (ESI)  $m/z$  432,0  $[M+1]^+$ .

10 B. 5-Amino-2-(cis-4-hidrox ciclohexilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron 2-(cis-4-hidrox ciclohexilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,340 g, 0,788 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,070 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (5% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,272 g, 70%). MS (ESI)  $m/z$  402,4  $[M+1]^+$ .

15 C. 2-(Cis-4-hidrox ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(cis-4-hidrox ciclohexilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,272 g, 0,678 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (1,09 g, 6,78 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F. Una mezcla del compuesto del título y el éster imidazol se formó y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  399  $[M+1]^+$  (compuesto del título), 522  $[M+1]^+$  (imidazol urea).

20 D. 2-(cis-4-Hidrox ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-(cis-4-hidrox ciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo y el éster imidazol y gas amoníaco en metanol de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,010 g, 5% en 2 etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 7,4 (t,  $J=8$ , 69, 1H), 7,36 (dd,  $J=7,99$ , 1H), 7,19 (d,  $J=8,39$ , 1H), 7,06 (t,  $J=7,99$ , 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (d,  $J=3,19$ , 1H), 3,68 (s, 1H), 1,53 (m, 9H); MS (ESI)  $m/z$  399,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 295-297 °C.

### 30 5.1.104 Ejemplo 104: Síntesis de 2-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(4-(Hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,250 g, 0,710 mmol), alcohol 4-aminobencilo (0,104 g, 0,852 mmol) y diisopropiletilamina (0,137 g, 1,065 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (60-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,374 g, >100%). MS (ESI)  $m/z$  440,0  $[M+1]^+$ .

35 B. 5-Amino-2-(4-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron 2-(4-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenil-amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,374 g, 0,788 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,075 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 51%). MS (ESI)  $m/z$  410,5  $[M+1]^+$ .

40 C. 2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(4-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,180 g, 0,440 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,713 g, 4,44 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage de gel de sílice (10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,700 g, >100%). MS (ESI)  $m/z$  486,5  $[M+1]^+$ .

50 D. 2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. 2-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,700 g) y gas amoníaco se hicieron reaccionar en metanol de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, 24%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,646 (d,  $J=8,79$ , 2H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (t,  $J=7,19$ , 1H), 7,43 (d,  $J=7,99$ , 1H), 7,23 (d,  $J=8,39$ , 1H), 7,15 (d,  $J=7,19$ , 2H), 7,09 (t,  $J=7,59$ , 2H), 6,87 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  457,3  $[M+1]^+$ ; p.f. 165-170°C.

**5.1.105 Ejemplo 105: Síntesis de 2-(4-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-(4-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplos 50,A) (0,15 g, 0,51 mmol), 4-hidroxinicotinaldehído (0,13 g, 1,06 mmol), y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en etanol (7,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente sobrante se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante gel de sílice cromatografía Biotage (0-40% metanol en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó bajo abrigo de vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (0,07 g, 0,17 mmol, 33% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  417,0  $[M+1]^+$ .

**5.1.106 Ejemplo 106: Síntesis de (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplos 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), (R) 1-boc-(aminometil)pirrolidina (0,207 g, 1,02 mmol) y diisopropiletilamina (0,164 g, 1,27 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,430 g, 97%). MS (ESI)  $m/z$  517,5  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo. Se agregaron 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo (0,430 g, 0,802 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,086 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,360 g, 89%). MS (ESI)  $m/z$  487,2  $[M+1]^+$ .

C. 2-((1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-((1-(terc-butoxi-carbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (R)-etilo (0,360 g, 0,740 mmol) y carbonildiimidiazol (1,19 g, 7,40 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto del título (0,381 g, 100%). MS (ESI)  $m/z$  513,0  $[M+1]^+$ .

D. 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo. Se disolvió 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo (0,381 g, 0,744 mmol) en diclorometano (3 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante dos h y se condensaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título (0,420 g, >100%). MS (ESI)  $m/z$  413,1  $[M+1]^+$ .

E. (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (R)-etilo (0,420 g) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=7,99, 3H), 7,31 (d, *J*=6,79, 1H), 7,19 (d, *J*=8,39, 1H), 7,05 (t, *J*=7,19, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,70 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  384,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 155-157°C.

**5.1.107 Ejemplo 107: Síntesis de (S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), (S) 1-boc-(aminometil)pirrolidina (0,206 g, 1,02 mmol) y diisopropiletilamina (0,164 g, 1,27 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,416 g, 95%). MS (ESI)  $m/z$  517,3  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo. Se agregaron 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo (0,416 g, 0,802 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,083 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,340 g, 84%). MS (ESI)  $m/z$  487,6  $[M+1]^+$ .

C. 2-((1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-((1-(terc-butoxi-carbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de (S)-etilo (0,340 g, 0,740 mmol) y carbonildiimidiazol (1,13 g, 7,40 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto del título (0,352 g, 98%). MS (ESI)  $m/z$  513,5  $[M+1]^+$ .

D. 9-(2-Metoxifenil)-5-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo. Se disolvió 2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo (0,352 g, 0,687 mmol) en diclorometano (3 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante dos h y se condensaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título (0,400 g, >100%). MS (ESI)  $m/z$  413,1  $[M+1]^+$ .

E. (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pyrrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de (S)-etilo (0,400 g) y gas amoníaco en metanol (10 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,140 g, 38%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=7,99, 3H), 7,30 (d, *J*=6,79, 1H), 7,18 (d, *J*=8,39, 1H), 7,05 (t, *J*=7,19, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,70 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  384,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 160-165 °C.

#### 5.1.108 Ejemplo 108: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)metanol. Se suspendió ácido 4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)benzoico (1,79 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y se enfrió -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 23,0 mL, 46,0 mmol) se agregó y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (10% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,60 g, 9,14 mmol, 97%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  176,1  $[M+1]^+$ .

B. 4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)benzaldehído. Se disolvió 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)metanol (92 mg, 0,53 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,5 mL) y cloruro de metileno (5 mL). Se agregó piridinoclorocromato (0,23 g, 1,06 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (100 mL), se extrajeron con EtOAc (3x 100 mL), se combinaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,27 mmol, 51%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  174,1  $[M+1]^+$ .

C. 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (70 mg, 0,27 mmol), 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (110 mg, 0,53 mmol), trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol) y metanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 0,16 mmol, 59%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,78 (s, 1H), 8:55 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,4, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 9,2, 7,6, 2,0, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,2, 1H, 7,17 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  429,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 358 °C.

#### 5.1.109 Ejemplo 109: Síntesis de 2-(2-hidroxi-etilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenil)amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30.A) (0,250 g, 0,710 mmol), etanolamina (0,052 g, 0,852 mmol) y diisopropiletilamina (0,137 g, 1,06 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,250 g, 95%). MS (ESI)  $m/z$  378,5  $[M+1]^+$ .

B. 5-Amino-2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron 2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,663 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,050 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (5% de metanol acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 87%). MS (ESI)  $m/z$  348,1  $[M+1]^+$ .

C. 2-(2-hidroxi-etilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,576 mmol) y

carbonildiimidiazol (0,939 g, 5,76 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto del título y el imidazol carbamato como una mezcla (0,240 g combinados, 89%). MS (ESI)  $m/z$  374,1 [M+1]<sup>+</sup> (compuesto del título) y 468,1 [M+1]<sup>+</sup> (imidazol carbamato).

- 5 D. 2-(2-Hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-(2-hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,400 g) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 8%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=6,79, 1H), 7,36 (d, *J*=7,99, 1H), 7,20 (d, *J*=8,39, 1H), 7,07 (t, *J*=7,59, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,50 (t, *J*=5,59, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (q, *J*=6,39, 2H), 3,31 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  345,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 157-160°C.

#### 5.1.110 Ejemplo 110: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

- 15 A. (2-(Trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanol. Se suspendió ácido 2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (1,38 g, 6,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 15,0 mL, 30,0 mmol) se agregó y la solución resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose, durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (10% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,20 g, 5,55 mmol, 93%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  217,1 [M+1]<sup>+</sup>.

- 20 B. 2-(Trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído. Se disolvió (2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanol (1,08 mg, 4,99 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5,0 mL) y metilencloruro (30,0 mL). Se agregó piridinioclorocromato (4,31 g, 20,0 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (100 mL), se extrajeron con EtOAc (3x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (545 mg, 2,54 mmol, 51%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  215,1 [M+1]<sup>+</sup>.

- 30 C. 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil) urea (véase Ejemplo 2,A)(240 mg, 0,93 mmol), 2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (400 mg, 1,86 mmol), trietilamina (0,2 mL, 1,40 mmol) y metanol (6,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,049 mmol, 5%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 8,59 (s, <sup>1</sup>H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 8,0, 7,6, 1,6, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  470,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 220-222 °C.

#### 5.1.111 Ejemplo 111: Síntesis de 2-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

- 40 A. (3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)metanol. Se suspendió ácido 3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il) benzoico (2,01 g, 10,62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se enfrió -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 26,0 mL, 52,0 mmol) se agregó y la solución resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose, durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (10% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,0 g, 5,71 mmol, 54%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  176,1 [M+1]<sup>+</sup>.

- 50 B. 3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)benzaldehído. Se disolvió (3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)metanol (1,0 g, 5,71 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (4,0 mL) y metilencloruro (60,0 mL). Se agregó piridinioclorocromato (4,92 g, 22,8 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (100 mL), se extrajeron con EtOAc (2x 100 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (660 mg, 3,79 mmol, 66%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  174,1 [M+1]<sup>+</sup>.

- 55 C. 2-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (245 mg, 0,95 mmol), 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (330 mg, 1,90 mmol), trietilamina (0,2 mL, 1,43 mmol) y metanol (8,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo

presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 0,15 mmol, 16%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 0,8, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 429,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 242-243 °C.

#### 5.1.112 Ejemplo 112: Síntesis de 9-(bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(bifenil-2-il)urea. En un recipiente de fondo redondo, se disolvió 2,3-diaminomaleonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo (35 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó por goteo isocianato de 2-bifenilo (1,80 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo (5 mL) durante 10 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se condensó bajo presión reducida y el sólido resultante se purificó utilizando Biotage sílice cromatografía (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 53%). MS (ESI)*m/z* 304,3 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(Bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(bifenil-2-il)urea (0,500 g, 1,65 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,403 g, 3,30 mmol) y trietilamina (0,6 ml) de conformidad con el Procedimiento General B y se trituró con dimetilformamida/agua para proporcionar el compuesto del título (0,160 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=7,59, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,20 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 6,80 (d, *J*=7,99, 1H); MS (ESI) *m/z* 424,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 293-296 °C.

#### 5.1.113 Ejemplo 113: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(2-fluorofenil)amino]carboxamida (véase Ejemplo 9,A) (290 mg, 1,15 mmol), 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (véase 108,B) (440 mg, 2,54 mmol), trietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) y metanol (8,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,067 mmol, 6%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 9,2, 7,6, 1,6, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (ddd, *J* = 10,0, 8,4, 1,2, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H); MS (ESI) *m/z* 417,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 358 °C.

#### 5.1.114 Ejemplo 114: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (310 mg, 1,15 mmol), 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (véase 108,B) (440 mg, 2,54 mmol), trietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) y metanol (8,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 0,51 mmol, 44%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,6, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 2,75 (hept, *J* = 6,8, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8, 1H); MS (ESI)*m/z* 441,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 368°C.

#### 5.1.115 Ejemplo 115: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (2-Metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanol. Se suspendió ácido 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (2,0 g, 11,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 22,7 mL, 45,4 mmol) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose, durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (20% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,11 g, 6,85 mmol, 60%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 163,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-Metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído. Se disolvió (2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanol (1,11 g, 6,85 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6,0 mL) y metilenocloruro (60,0 mL). Se agregó piridinoclorocromato (5,90 g, 27,4 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (2x100 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión

reducida para proporcionar el compuesto del título (742 mg, 3,79 mmol, 67%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  161,1  $[M+1]^+$ .

5 C. 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (290 mg, 1,13 mmol), 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (400 mg, 2,49 mmol), trietilamina (0,24 mL, 1,70 mmol) y metanol (8,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 0,64 mmol, 57%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,24 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (ddd,  $J = 9,2, 8,8, 1,6$ , 1H), 7,51 (dd,  $J = 7,6, 1,6$ , 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,4, 0,8$ , 1H), 7,17 (ddd,  $J = 8,8, 8,0, 1,6$ , 1H), 3,75 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  416,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 270 °C.

#### 5.1.116 Ejemplo 116: Síntesis de 2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

15 A. 5-nitro-2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplo 30,A) (0,300 g, 0,852 mmol), alcohol 3-aminobencilo (0,125 g, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,219 g) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y se purificó utilizando cromatografía Biotage (60 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,350 g, 93%). MS (ESI)  $m/z$  440,5  $[M+1]^+$ .

20 B. 5-amino-2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregó etil-5-nitro-2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato (0,35 g, 0,797 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,087 g) al recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (50-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,277 g, 85 %). MS (ESI)  $m/z$  410,5  $[M+1]^+$ .

30 C. 5-amino-2-(3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se combinaron 5-amino-2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,277 g, 0,677 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (0,132 g, 0,880 mmol), imidazol (0,047 g, 0,693 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,242 g, 68%). MS (ESI)  $m/z$  524,7  $[M+1]^+$ .

35 D. 2-(3-((Terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,242 g, 0,462 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,525 g, 3,23 mmol) en diclorometano (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (10 a 90% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 71%). MS (ESI)  $m/z$  550,5  $[M+1]^+$ .

40 E. 2-(3-((Terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,180 g, 3,97 mmol) en metanol (10 mL), se saturó con gas amoníaco y se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,153 g, 91%). MS (ESI)  $m/z$  521,6,  $[M+1]^+$ .

45 F. 2-(3-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida (0,153 g, 0,294 mmol) en HCl 4N en dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar la sal HCl. La sal se diluyó con metanol y se ejecutó a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC para proporcionar el compuesto del título como la base libre (0,083 g, 69%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,27 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (d,  $J = 6,39$ , 1H), 7,42 (d,  $J = 8,79$ , 1H), 7,24 (d,  $J = 8,39$ , 1H), 7,15 (t,  $J = 7,59$ , 1H), 7,11 (t,  $J = 7,99$ , 1H), 6,82 (d,  $J = 7,19$ , 1H), 5,13 (t,  $J = 5,59$ , 1H), 4,41 (d,  $J = 5,59$ , 2H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  407,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 237-239 °C.

#### 5.1.117 Ejemplo 117: Síntesis de 2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

55 A. 5-Nitro-2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (véase Ejemplos 30.A) (0,300 g, 0,852 mmol), alcohol 2-aminobencilo (0,125 g, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,296 g) de conformidad con el Procedimiento General C, salvo a temperatura ambiente y en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción bruta se condensó y

se purificó utilizando cromatografía Biotage (60 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,323 g, 86%). MS (ESI)  $m/z$  440,5  $[M+1]^+$ .

5 B. 5-amino-2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se agregaron etil-5-nitro-2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato (0,325 g, 0,740 mmol) disuelto en etanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (0,081 g) a un recipiente y se insufló con gas hidrógeno recientemente preparado y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El aceite bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage (50- 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,270 g., 89 %). MS (ESI)  $m/z$  410,5  $[M+1]^+$ .

10 C. 5-amino-2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil) fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se combinaron 5-amino-2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,227 g, 0,555 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (0,104 g, 0,693 mmol), imidazol (0,047 g, 0,693 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 69%). MS (ESI)  $m/z$  524,7  $[M+1]^+$ .

20 D. 2-(2-((Terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7N-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,382 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,433 g, 2,67 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (10 a 90% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,190 g, 91%). MS (ESI)  $m/z$  550,5  $[M+1]^+$ .

25 E. 2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenil-amino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,190 g, 3,97 mmol) en metanol (15 mL) y se saturó con gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,150 g, 90%). MS (ESI)  $m/z$  521,6,  $[M+1]^+$ .

30 F. 2-(2-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida (0,150 g, 0,294 mmol) en HCl 4N en dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar la sal HCl. La sal se diluyó con metanol y se ejecutó a través una jeringa de intercambio iónico Strata-XC para proporcionar el compuesto del título como la base libre (0,049 g, 41%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,99$ , 1H) 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, 8,39, 1H), 7,44 (dd,  $J = 7,59$ , 1,59, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,19$ , 1H), 7,24 (d,  $J = 8,39$ , 1H), 7,19 (t,  $J = 7,59$ , 1H), 7,11 (t,  $J = 7,59$ , 1H), 7,97 (t,  $J = 7,99$ , 1H); MS (ESI)  $m/z$  407,4  $[M+1]^+$ ; p.f. 159-162 °C.

### 35 5.1.118 Ejemplo 118: Síntesis de 9-(2-tercbutilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7h-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-terc-butilfenil)urea. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (3,0 g, 27,75 mmol) e isocianato de 2-tercButilfenilo (1,61 g, 9,25 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,391 g, 15%). MS (ESI)  $m/z$  284,3  $[M+1]^+$ .

40 B. 9-(2-terc-butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-terc-butilfenil)urea (0,391 g, 1,38 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,337 g, 2,76 mmol) y trietilamina (0,6 ml) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,097 g, 17%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,99$ , 1H), 7,718 (dd,  $J = 8,39$ , 1,19, 1H), 7,62 (t,  $J = 1,99$ , 1H), 7,53 (t,  $J = 7,99$ , 1H), 7,40 (t,  $J = 8,79$ , 1H), 7,30 (dd,  $J = 7,59$ , 1,59, 1H), 7,21 (t,  $J = 7,99$ , 1 H), 6,80 (dd,  $J = 7,99$ , 1,59, 1H), 3,37 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  404,1  $[M+1]^+$  p.f. 294-297 °C.

### 5.1.119 Ejemplo 119: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

50 A. (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fenoxifenil)urea. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (3,0 g, 27,75 mmol) y isocianato de 2-fenoxifenilo (1,95 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo (40 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,573 g, 19%). MS (ESI)  $m/z$  320,1  $[M+1]^+$ .

55 B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fenoxifenil)urea (0,573 g, 1,79 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,438 g, 3,59 mmol) y trietilamina (0,6 ml) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B para proporcionar el compuesto del título (0,436 g, 55%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 7,99$ , 1H), 7,74 (t,  $J = 1,99$ , 1H), 7,66

(dd,  $J = 7,99, 1,59, 1\text{H}$ ), 7,57 (td,  $J = 7,59, 1,59, 1\text{H}$ ), 7,37 (td,  $J = 7,99, 1,19, 1\text{H}$ ), 7,23 (t, 3H), 7,11 (dd,  $J = 8,39, 1,19, 1\text{H}$ ), 7,02 (t,  $J = 7,19, 1\text{H}$ ), 6,97 (d,  $J = 7,59, 2\text{H}$ ), 6,82 (dd,  $J = 7,99, 1,99, 1\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  440,1  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 329-331 °C.

**5.1.120 Ejemplo 120: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (370 mg, 1,37 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (véase Ejemplo 84,B) (400 mg, 2,73 mmol), trietilamina (0,30 mL, 2,10 mmol) y metanol (6,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 0,45 mmol, 33%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,48 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,59 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 2,75 (hept,  $J = 5,7, 1\text{H}$ ), 1,14 (d,  $J = 5,7, 3\text{H}$ ), 1,12 (d,  $J = 5,7, 3\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  414,1  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 275 °C dec.

**5.1.121 Ejemplo 121: Síntesis de 2-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 4-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-1-il)-1H-indazol. Se disolvió 4-bromo-1H-indazol (1,0 g, 5,07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL). A esta solución se agregó dihidropirán (0,93 mL, 10,14 mmol) y ácido toluenosulfónico (144 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Se agregó bicarbonato saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se absorbieron en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (10% EtOAc en Hex) proporcionó un sólido blanco (1,3 g, 4,62 mmol, 91%). MS (ESI)  $m/z$  282,1  $[\text{M}+1]^+$ .

B. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carbaldehído. Se disolvió 4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (816 mg, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-Butil litio (1,6M, 4,0 mL, 6,38 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Se agregó dimetilformamida (0,53 mL) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con éter dietílico (2x75 mL), y se secó con sulfato de sodio. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI)  $m/z$  231,2  $[\text{M}+1]^+$ .

C. 2-(1H-Indazo)-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (340 mg, 1,31 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carbaldehído (2,90 mmol), trietilamina (0,33 mL, 2,36 mmol) y metanol (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se disolvió en una solución HCl/dioxano 4,0 M (0,2 mL) y anhidro dioxano (3 mL). La reacción se calentó hasta 55 °C durante la noche. El producto bruto se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x 75 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,11 mmol) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,16 (s, 1H), 11,80(s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,35 (dd,  $J = 8,4, 7,2, 1\text{H}$ ), 7,35 (dd,  $J = 8,4, 0,8, 1\text{H}$ ), 7,20 (ddd,  $J = 8,8, 7,6, 1,2, 1\text{H}$ ), 3,75 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  402,1  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 280 °C.

**5.1.122 Ejemplo 122: Síntesis de 2-(2-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-(2-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplo 50,A) (0,140 g, 0,474 mmol), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxaldehído (0,130 g, 0,948 mmol) y trietilamina (0,1 ml) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó utilizando cromatografía Biotage (5 a 20% de MeOH en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,078 g, 39%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,127 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J = 7,59, 1,59, 1\text{H}$ ), 7,98 (m, 4H), 7,79(m, 3H), 7,68(d, $J=7,39, 1\text{H}$ ), 6,77 (t,  $J = 6,39, 1\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  417,0  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f. 331-335 °C.

**5.1.123 Ejemplo 123: Síntesis de 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. (1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metanol. Se suspendió ácido imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico (2,02 g, 12,38 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se enfrió -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 24,7 mL, 49,5 mmol) se agregó y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose, durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (30% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,29 g, 1,95 mmol, 15%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$ 150,1  $[\text{M}+1]^+$ .

B. 1H-Imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído. Se disolvió (1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metanol (290 mg, 1,95 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (4,0 mL) y se agregó metilenocloruro (30 mL). piridinioclorocromato (1,68 g, 7,80 mmol) a

la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (100 mL), se extrajeron con EtOAc (3x 100 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 0,89 mmol, 46%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  148,1 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (162 mg, 0,63 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído (133 mg, 0,89 mmol), trietilamina (0,14 mL, 0,94 mmol) y metanol (5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 0,017 mmol, 3%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 9,2, 8,0, 1,6, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,2, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  403,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 358 °C dec.

#### 5.1.124 Ejemplo 124: Síntesis de 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (360 mg, 1,32 mmol), 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (500 mg, 2,90 mmol), trietilamina (0,28 mL, 1,98 mmol) y metanol (10,0 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,34 mmol, 26%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,77 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,96 (m, 1H), 9,87 (m, 2H), 9,74 (m, 2H), 9,56 (m, 2H), 9,28 (s, 1H), 4,90 (hept, *J* = 6,8, 1H), 3,29 (d, *J* = 6,8, 3H), 3,27 (d, *J* = 6,8, 3H); MS (ESI)  $m/z$  440,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 232 °C.

#### 5.1.125 Ejemplo 125: Síntesis de 9-(2-ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-O-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 1-Ciclohexil-2-isocianatobenceno. A una solución de ácido 2-ciclohexilbenzoico (0,97 g, 4,75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregó cloruro de oxalilo (0,62 mL, 7,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en dioxano (10 mL). A esta solución se agregó azida de sodio (0,34 g, 5,23 mmol) en dioxano/agua (10 mL, 1:1 v/v). La mezcla se agitó durante 5 min, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (90% de hexanos en EtOAc) para proporcionar el Intermediario acil azida en rendimiento cuantitativo (1,13 g). El Intermediario acil azida se disolvió en tolueno (50 mL) y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (0,96 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,2, 1H), 1,80 (m, 5H), 1,40 (m, 5H).

B. 9-(2-Ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron juntos 1-ciclohexil-2-isocianatobenceno (0,96 g, 4,75 mmol) y diaminomaleonitrilo (0,51 g, 4,75 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó 3 d, después de lo cual se observó el Intermediario urea mediante LCMS. La solución se concentró. A la urea bruta se agregó 3-hidroxibenzaldehído (1,45 g, 11,88 mmol) en MeOH (20 mL) y trietil amina (1 mL). La mezcla se agitó durante 11 h. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,559 g, 27% en dos etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,65 (t, *J* = 2,0, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 4,4, 1,2, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,6, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 2,32 (t, *J* = 12,0, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (q, *J* = 9,2, 2H), 1,17 (q, *J* = 10,0, 2H), 0,95 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  430,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >270 °C.

#### 5.1.126 Ejemplo 126: Síntesis de 2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)metanol. Se suspendió ácido 4-(1H-Imidazol-2-il)benzoico (2,05 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) y se enfrió a -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 21,8 mL, 43,6 mmol) se agregó y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (20% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,6 g, 9,19 mmol, 84%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  175,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 4-(1H-Imidazol-2-il)benzaldehído. Se disolvió (4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)metanol (1,6 g, 9,19 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5,0 mL) y metilenocloruro (50 mL). Se agregó piridinoclorocromato (4,31 g, 20,0 mmol) a la

solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (150 mL), se extrajeron con EtOAc (4x100 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 6,39 mmol, 70%) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  173,1  $[M+1]^+$ .

C. 2-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (363 mg, 1,35 mmol), 4-(1H-imidazol-2-il)benzaldehído (420 mg, 2,44 mmol), trietilamina (0,28 mL, 2,03 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el sólido suspendido se trató con hidróxido de amonio con sonicación y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,043 mmol, 3,2%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 2,75 (hept, *J* = 7,2, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8, 3H); MS (ESI)  $m/z$  440,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 340 °C dec.

#### 5.1.127 Ejemplo 127: 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. Metil-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato. A una solución de 1H-benzo[d]imidazol (0,354 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó hidruro de sodio (0,120 g, 60% en aceite mineral, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 min. Se agregó 2-cloro-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo (véase Ejemplo 30,A)(1,014 g, 3 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL) y se lavó con salmuera (3 X 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (25%-40% de EtOAc en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (1,0g). MS (ESI)  $m/z$  421,4  $[M+1]^+$ .

B. 5-amino-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. A una solución de metil-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-(2-metoxifenilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato (0,500 g, 1,19 mmol) en metanol (20 mL) se agregó paladio sobre carbono (0,025 g, 10%). La mezcla de reacción se trató con hidrógeno gas a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título (0,300 g, 60 %). MS (ESI)  $m/z$  417,5  $[M+1]^+$ .

C. Metil-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato. Una solución de 5-amino-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-(2-metoxifenilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 0,769 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (0,311 g, 1,922 mmol), y diclorometano (10 mL) se hizo reaccionar como se describe en Procedimiento General F. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,200 g, 62 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,22-7,16 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  417,5  $[M+1]^+$ .

D. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Una solución de metil-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato (0,200 g, 0,48 mmol) en metanol (10 mL) se saturó con amoníaco y se hizo reaccionar como se describe en Procedimiento General G. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua fría. La recolección del sólido resultante por filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, 97,5% de pureza (188 mg, 94%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,22-7,19(m, 2H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  401,9  $[M+1]^+$ ; p.f. 318-319 °C.

#### 5.1.128 Ejemplo 128: Síntesis de 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (455 mg, 1,69 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído (véase Ejemplo 123,B)(300 mg, 2,03 mmol), trietilamina (0,35 mL, 2,54 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (4x 75 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,045mmol, 2,7 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,23 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 11,83 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,61 (m,

2H), 7,43 (m, 2H), 2,77 (hept,  $J = 7,6$ , 1H), 1,14 (d,  $J = 7,6$ , 3H), 1,12 (d,  $J = 7,6$ , 3H); MS(ESI)  $m/z$  415,0  $[M+1]^+$ ; p.f. 320 °C dec.

**5.1.129 Ejemplo 129: Síntesis de 9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

5 A. (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol. Se suspendió ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (1,0 g, 5,67 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 mL) y se enfrió -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 10,6 mL, 17,0 mmol) se agregó y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI)  $m/z$  175,1  $[M+1]^+$ .

10 B. 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído. Se disolvió (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (en bruto, de la reacción anterior) en anhidro metilenocloruro (50 mL). Se agregó piridinoclorocromato (3,70 g, 17,0 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos se vertieron en agua (150 mL), se extrajeron con EtOAc (4x100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,72 g, 4,93 mmol, 87% en 2 etapas) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  147,1  $[M+1]^+$ .

15 C. 9-(2-Isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (762 mg, 2,83 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (0,72 mg, 4,93 mmol), trietilamina (0,60 mL, 4,24 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 75 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (358 mg, 0,87 mmol, 31 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,05 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,61 (d,  $J = 1,6$ , 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,0$ , 1,6, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (ddd,  $J = 9,2$ , 7,6, 1,6, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,47 (dd,  $J = 3,2$ , 1,2, 1H), 2,78 (hept,  $J = 7,2$ , 1H), 1,11 (d,  $J = 6,4$ , 3H), 1,10 (d,  $J = 6,4$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  414,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 380 °C dec.

20 **5.1.130 Ejemplo 130: Síntesis de 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

25 A. 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de etilo. Se disolvió 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 10,4 mmol), dihidropirán (1,9 mL, 10,9 mmol), y ácido toluenosulfónico (400 mg, 2,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción bruta se absorbió en gel de sílice y se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (60% EtOAc en hex) para proporcionar (2,75 g, 10,0 mmol) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  276,1  $[M+1]^+$ .

30 B. (1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metanol. Se suspendió 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de etilo (2,75 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 mL) y se enfrió -78 °C. Se agregó una solución de hidruro de litio aluminio (2,0M, 18,8 mL, 30,0 mmol) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI)  $m/z$  234,1  $[M+1]^+$ .

35 C. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído. Se disolvió (1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metanol (en bruto, de la reacción anterior) en anhidro cloruro de metileno (50 mL). Se agregó piridinoclorocromato (6,46 g, 30,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (4x250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,69 g, 2,98 mmol, 30% en 2 etapas) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  232,1  $[M+1]^+$ .

40 D. 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purino-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)urea (véase Ejemplo 50,A) (580 mg, 1,99 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído (690 mg, 2,98 mmol), trietilamina (0,50 mL, 3,0 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se recogió por filtración. Se agregaron 8-oxo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida (120 mg, 0,23 mmol) disuelta en dioxano (2 mL), una solución HCl/dioxano 4,0 M (4,0 mL) y agua (0,3 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó utilizando HPLC

semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,091 mmol, 40 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 441,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 320 °C.

#### 5.1.131 Ejemplo 131: Síntesis de 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-fenilurea. Se hicieron reaccionar isocianato de fenilo (0,700 g, 5,88 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,600 g, 5,55 mmol) en acetonitrilo de conformidad con el Procedimiento General A. El material se trituró a partir de acetonitrilo y éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0,95 g, 4,2 mmol, 76% de rendimiento) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

B. 8-Oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-fenilurea (0,400 g, 1,76 mmol) y 2-piridina carboxaldehído (0,414 g, 3,87 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se neutralizaron con carbonato de sodio solución acuosa y después se concentraron a un volumen menor. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,129 g, 0,39 mmol, 22% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,0, 1H), 8,56 (bs, 2H), 7,98 (bs, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, *J*=7,6, 2H), 7,52-7,41 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 333,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 347-349 °C.

#### 5.1.132 Ejemplo 132: Síntesis de 9-(2-metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (2-(Metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol. Se suspendió 2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo (4,72 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se enfrió -78 °C. Una solución de hidruro de litio aluminio (2,0 M, 37,5 mL, 60,0 mmol) se agregó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, agitándose durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y el producto en bruto se absorbió en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (20% de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (4,36 g, 22,5 mmol, 95%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 195,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-Metiltiobencimidazol-5-carbaldehído. Se disolvió (2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol (4,36 g, 22,5 mmol) en anhidro cloruro de metileno (150 mL). Se agregó piridinoclorocromato (9,68 g, 44,9 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Se agregó agua (150 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (4 x 250 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 10,9 mmol, 48%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 193,1 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (véase Ejemplo 2,A) (1,87 g, 7,29 mmol), 2-metiltiobencimidazol-5-carbaldehído (2,10 g, 10,93 mmol), trietilamina (1,52 mL, 10,9 mmol) y metanol (40 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó 120 mg de producto bruto utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,16 mmol, 58 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, *J*=10,0, 2,0, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, *J*=11,2, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 448,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 244-245 °C.

#### 5.1.133 Ejemplo 133: Síntesis de 2-(1H-indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (véase Ejemplo 56,A) (400 mg, 1,48 mmol), 1H-indol-5-carbaldehído (431 mg, 2,97 mmol), trietilamina (0,50 mL, 3,70 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100 % de acetonitrilo +0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 50 mL). Los elementos orgánicos se secaron sobre

sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,18 mmol, 12%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* = 10,0, 2,0, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,48 (m, 1H), 2,75 (hept, *J* = 7,2, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,4, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,4, 3H); MS (ESI) *m/z* 413,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 310 °C dec.

#### 5.1.134 Ejemplo 134: Síntesis de 9-(ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Isocianatometil)ciclohexano. Se disolvieron ácido ciclohexilacético (1,5 g, 10,54 mmol) y N-metilmorfolina (1,06 g, 10,54 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió a -10 °C. Se agregó por goteo clorofornato de etilo (1,25 g, 11,60 mmol) y se agitó a -10 °C. Se agregó azida de sodio (1,02 g, 15,85 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min. adicionales. La solución se diluyó con diclorometano, se repartió con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage (0-20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,450 g, 26%).

B. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(ciclohexilmetil)urea. Se hicieron reaccionar 2,3-diaminomaleonitrilo (0,119 g, 1,10 mmol) y (isocianatometil)ciclohexano (0,140 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) de conformidad con el Procedimiento General A. Diclorometano y hexanos se agregaron a la solución y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 47%). MS (ESI) *m/z* 248,2 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 9-(Ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(ciclohexilmetil)urea (0,200 g, 0,809 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,197 g, 1,62 mmol) y trietilamina (0,4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (5-60% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, 3,7%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,99, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,59, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,99, 1H), 3,74 (d, *J* = 7,19, 2H), 1,90 (bs, 1H), 1,64 (m, 5H), 1,16 (m, 3H), 1,02 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 368,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 368-370 °C.

#### 5.1.135 Ejemplo 135: Síntesis de 9-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-cloro-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de metilo (1,3 g, 5,23 mmol), diisopropiletilamina (1,68 g, 13,07 mmol) y 1-aminoindano (0,734 g, 5,49 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,595 g, 33%). MS (ESI) *m/z* 349,3 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 5-amino-2-cloro-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato (0,595 g, 1,71 mmol), hierro (s) (0,477 g, 8,55 mmol) y ácido acético (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General D2 para proporcionar el compuesto del título (0,205 g, 38%). MS (ESI) *m/z* 319,3 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-2-(3-(trisisopropilsililoxi)fenil) pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se combinaron 5-amino-2-cloro-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino) pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,205 g, 0,604 mmol) trisisopropil(3-(trimetilestanil)fenoxi)silano (0,400 g, 0,966 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina)paladio (0) (0,135 g, 0,193 mmol) en dimetil formamida (4 mL) y se calentó hasta 100 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partidas se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 56%). MS (ESI) *m/z* 533,2 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-8-oxo-2-(3-(trisisopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-2-(3-(trisisopropilsililoxi)fenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,192 g, 0,360 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,467 g, 2,88 mmol) en diclorometano (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 45% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,171 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,99, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,59, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,99, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,99, 2,39, 1H), 6,05 (t, *J* = 7,19, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (s, 9H), 3,06 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,08 (m, 18H).

E. 9-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 9-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-8-oxo-2-(3-(trisisopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,180 g, 3,97 mmol) y gas amoníaco en metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con tetrahidrofurano (10 mL) y se agregó fluoruro de tetraButilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,76 mL). Después de dos h, el precipitado resultante se filtró y se lavó con tetrahidrofurano seguido de hexanos. La purificación utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10 a 100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) proporcionó el compuesto del título (0,052 g, 3 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (s,

1H), 7,98 (d,  $J=7,99$ , 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d,  $J=7,59$ , 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,83 (dd,  $J=7,99$ , 1,99, 1H), 6,06 (t,  $J=6,39$ , 1H), 3,40 (m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,61 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  388,0,  $[M+1]^+$ ; p.f. 341-343 °C.

#### 5.1.136 Ejemplo 136: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-isobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

5 A. 2-Cloro-6-(isoButilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de metilo (1,3 g, 5,23 mmol), diisopropiletilamina (2,3 g, 17,85 mmol) y isoButilamina(0,457 g, 6,24 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 64%). MS (ESI)  $m/z$  289,2  $[M+1]^+$ .

10 B. 5-amino-2-cloro-6-(isoButilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(isoButilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 3,80 mmol), hierro (s) (1,06 g, 19,0 mmol) y ácido acético (25 mL) de conformidad con el Procedimiento General D2 para proporcionar el compuesto del título (0,726 g, 74%). MS (ESI)  $m/z$  259,1  $[M+1]^+$ , 260,1  $[M+2]^+$ .

15 C. 5-Amino-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-2-(3-(triisopropilsililoxi)fenil) pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se combinaron 5-amino-2-cloro-6-(isoButilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,285 g, 1,11 mmol) triisopropil(3-(trimetilestanil)fenoxi)silano (0,691 g, 1,67 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina) paladio (0) (0,311 g, 0,444 mmol) en dimetil formamida (4 mL) y calentó hasta 100 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partidas se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,300 g, 58%). MS (ESI)  $m/z$  473,6  $[M+1]^+$ .

20 D. 9-isoButil-8-oxo-2-(3-(triisopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purine-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-2-(3-(triisopropilsililoxi) fenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 0,635 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,411 g, 2,54 mmol) en diclorometano (25 mL) de conformidad con el Procedimiento General F. La solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo (3x). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido bruto se diluyó con metanol (15 mL) y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,185 g, 85%). MS (ESI)  $m/z$  268,2  $[M+1]^+$ .

30 E. 2-(3-Hidroxifenil)-9-isoButil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 9-isoButil-8-oxo-2-(3-(triisopropilsilyloxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,185 g, 3,97 mmol) en metanol (10 mL) y se hizo reaccionar con gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con tetrahidrofurano (10 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en tetrahidrofurano (0,94 mL). Después de dos h, el precipitado resultante se filtró y se lavó con tetrahidrofurano seguido de hexanos. El precipitado se trituró con metanol y diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, 50%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,54 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,0 (d,  $J=7,59$ , 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,28 (t,  $J=7,59$ , 1H), 6,86 (dd,  $J=7,99$ , 1,39, 1H), 3,72 (d,  $J=7,59$ , 2H), 2,26 (m, 1H), 0,923 (d,  $J=6,39$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$  328,1,  $[M+1]^+$ ; p.f. 374-376 °C.

#### 35 5.1.137 Ejemplo 137: Síntesis de 9-(trans-4-hidroxiclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

40 A. 2-cloro-6-(trans4-metoxiciclohexilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de metilo (0,934 g, 3,71 mmol), diisopropiletilamina (1,43 g, 11,13 mmol) y trans-4-metoxiciclohexanamina (0,613 g, 3,71 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,880 g, 69 %). MS (ESI)  $m/z$  345,3 $[M+1]^+$ , 346,3  $[M+2]^+$ .

45 B. 5-Amino-2-cloro-6-(trans-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(trans-4-metoxiciclohexilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo (0,880 g, 2,55 mmol), hierro (s) (0,712 g, 12,75 mmol) y ácido acético (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General D2 para proporcionar el compuesto del título (0,719 g, 90%). MS (ESI)  $m/z$  315,3  $[M+1]^+$ , 316,3  $[M+2]^+$ .

50 C. 5-amino-6-(trans-4-metoxiciclohexilamino)-2-(3-(triisopropilsililoxi)fenil) pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se combinaron 5-amino-2-cloro-6-(trans-4-metoxiciclohexilamino) pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 0,955 mmol) triisopropil(3-(trimetilestanil)fenoxi)silano (0,591 g, 1,43 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina)paladio (0) (0,200 g, 0,286 mmol) en dimetil formamida (6 mL) y calentó hasta 100 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partidas se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,261 g, 56%). MS (ESI)  $m/z$  529,6  $[M+1]^+$ .

55 D. 9-((trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-2-(3-(triisopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(trans-4-metoxiciclohexilamino)-2-(3-(triisopropilsililoxi)fenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,261 g, 0,494 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,640 g, 3,95 mmol, en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 65% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,206 g, 88%). MS (ESI)  $m/z$  555,0  $[M+1]^+$ .

E. 9-(trans-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-2-(3-(triosopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,205 g, 370 mmol) en metanol (15 mL) y se hizo reaccionar con gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con tetrahidrofurano (15 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en tetrahidrofurano (0,92 mL). Después de dos h, el precipitado resultante se filtró y se lavó con tetrahidrofurano seguido de hexanos. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (20 a 100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,093 g, 66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,59, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,99, 1H), 6,7 (dd, *J* = 7,59, 1,59, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,18 (d, *J* = 10,79, 2H), 1,82 (d, *J* = 11,19, 2H), 1,31 (q, *J* = 12,39, 2H); MS (ESI) *m/z* 384,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 355-357 °C.

#### 5.1.138 Ejemplo 138: Síntesis de 9-(cis-4-hidroxiclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-Cloro-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino)-3-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de metilo (1,14 g, 4,54 mmol), diisopropiletilamina (1,75 g, 13,62 mmol) y cis-4-metoxiciclohexanamina (0,750 g, 4,54 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,712 g, 46%). MS (ESI) *m/z* 345,3 [M+1]<sup>+</sup>, 346,3 [M+2]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-2-cloro-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. 2-cloro-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de metilo (0,712 g, 2,06 mmol), hierro (s) (0,577 g, 10,34 mmol) y ácido acético (25 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2 para proporcionar el compuesto del título (0,567 g, 87%). MS (ESI) *m/z* 315,3 [M+1]<sup>+</sup>, 316,3 [M+2]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino)-2-(3-(triosopropilsililoxi)fenil) pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se combinaron 5-amino-2-cloro-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino) pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 0,955 mmol), triisopropil(3-(trimetilestanil)fenoxi)silano (0,591 g, 1,43 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina)paladio (0) (0,200 g, 0,286 mmol) en dimetil formamida (6 mL) y se calentó hasta 100 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partida se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,223 g, 44%). MS (ESI) *m/z* 529,6 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-8-oxo-2-(3-(triosopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(cis-4-metoxiciclohexilamino)-2-(3-(triosopropilsililoxi)fenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,223 g, 0,422 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,547 g, 3,38 mmol) en diclorometano (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificó utilizando cromatografía Biotage (0 a 65% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,210 g, 90%). MS (ESI) *m/z* 555,5 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió 9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-2-(3-(triosopropilsililoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,210 g, 377 mmol) en metanol (15 mL) y se hizo reaccionar con gas amoníaco de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con tetrahidrofurano (15 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en tetrahidrofurano (0,92 mL). Después de dos h, el precipitado resultante se filtró y se lavó con tetrahidrofurano seguido de hexanos. El producto se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa (20 a 100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,093 g, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,59, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,59, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,99, 2,39, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,53 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 384,4, [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 345-347 °C.

#### 5.1.139 Ejemplo 139: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea. Se agitaron juntos 5-isocianato-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,34 mL, 2,16 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,234 g, 2,16 mmol) en acetonitrilo (10 mL). El compuesto del título precipitó de la solución y se recogió por filtración. MS (ESI) *m/z* 321,4 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se mezcló (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea (0,59 g, 2,16 mmol) junto con 3-hidroxibenzaldehído (0,55 g, 5,4 mmol) en metanol/trietilamina (9:1 v/v, 15 mL). Después de 24 h, la mezcla se concentró y después se sometió a HPLC preparativa (30-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 97,5 % de pureza, (15 mg, 2%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d,

$J=4,8$ , 1H), 7,67 (t,  $J=2,0$ , 2H), 7,26 (m, 4H), 6,81 (dd,  $J=8,0$ , 2,0, 1H), 2,86 (t,  $J=5,6$ , 2H), 2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,67 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  402,3  $[M+1]^+$ ; p.f.  $>250$  °C.

#### 5.1.140 Ejemplo 140: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

5 A. 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-ciclohexilurea (véase Ejemplo 26,A) (200 mg, 0,86 mmol), 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (véase 108,B) (300 mg, 1,72 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) y metanol (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA. durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 50 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,18 mmol, 12 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  404,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 375 °C dec.

#### 5.1.141 Ejemplo 141: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

20 A. 1-Bencenosulfonil-1H-indol-4-ilamina. Se disolvió 4-nitroindol (1,07 g, 6,6 mmol) en acetonitrilo (12 mL) y se agregó diisopropililamina (1,2 mL, 7,92 mmol). La solución se calentó hasta 80 °C y se agregó bencenocloruro de sulfonilo (0,93 mL, 7,26 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mL) y se filtró. El 1-bencenosulfonil-4-nitro-1H-indol bruto se lavó con agua (10 mL) y después con metanol (5 mL). Se recogió 1-bencenosulfonil-4-nitro-1H-indol bruto en metanol (50 mL). A esta suspensión se agregó 10% Pd/C (0,5 g) y formato de amonio (1,0 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 h, después de lo cual la reacción se completó según lo indicó la LCMS (MS (ESI)  $m/z$  273,1  $[M+1]^+$ ). La reacción se concentró y el residuo bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (90% de hexanos en EtOAc). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (1,42 g, 5,22 mmol, 79%).

30 B. 5-Amino-2-cloro-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. A una solución de metil-2,4-dicloro-5-nitropirimidina-6-carboxilato (2,0 g, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y diisopropilamina (2,3 mL, 13,05 mmol) se agregó amina (1,42 g, 5,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, se observó solamente aducto deseado (MS (ESI)  $m/z$  487,9  $[M+1]^+$ ). La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 5% (ac., 100 mL). La capa EtOAc se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El metil éster del ácido 6-(1-bencenosulfonil-1H-indol-4-ilamino)-2-cloro-5-nitro-pirimidina-4-carboxílico en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (9:1Hex en EtOAc) para proporcionar 1,32 g (2,71 mmol, 52%) después de la concentración de las fracciones deseadas. Se disolvió metil éster del ácido 6-(1-bencenosulfonil-1H-indol-4-ilamino)-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxílico (1,32 g, 2,71 mmol) en AcOH (15 mL). A esta solución se agregó Fe (s, 1,4 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1h, después de lo cual la LCMS mostró el producto deseado reducido (MS (ESI)  $m/z$  458,1  $[M+1]^+$ ). La reacción se filtró y se concentró. El residuo bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (4:1Hex en EtOAc). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,85 g, 1,86 mmol, 69%).

40 C. 5-amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar juntos 5-amino-2-cloro-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,31 g, 0,68 mmol), ácido 3-hidroxifeniborónico (0,14 g, 1,0 mmol), acetato de paladio (II) (30 mg, 0,14 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (60 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (0,36 g, 2,1 mmol) de conformidad con el Procedimiento General E. La reacción se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con HCl 5% (ac., 40 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (50% de hexanos en EtOAc). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,1 g, 0,19 mmol, 28%). MS (ESI)  $m/z$  516,3  $[M+1]^+$ .

50 D. 5-Amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxamida. Se agitó 5-amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,19 mmol) en NH<sub>3</sub> 7N/MeOH (20 mL) a 55 °C durante 24 h. La LCMS solamente mostró el producto deseado. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título, 50 mg, 0,1 mmol, 50%. MS (ESI)  $m/z$  501,5  $[M+1]^+$ .

55 E. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. A una solución de 5-amino-2-(3-hidroxifenil)-6-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-ilamino)pirimidina-4-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) y EtOAc (1 mL) se agregó 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,1 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 1,5 h, después de lo cual, la LCMS mostró la masa deseada, MS (ESI)  $m/z$  527,1  $[M+1]^+$ . La reacción se concentró y el residuo resultante se recogió en metanol (3 mL). Se agregó metóxido de sodio (25% en MeOH, 0,5 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h, después de lo cual la LCMS indicó que la reacción se había completado. Se agregó AcOH para neutralizar la mezcla. La mezcla se sometió a HPLC semi-preparativa (10-70% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se concentraron para proporcionar el

compuesto del título, 98,3% de pureza (15 mg, 39% en 2 etapas).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (dt,  $J = 8,0, 1,2$ , 1H), 7,61 (t,  $J = 2,4$ , 1H), 7,58 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,41 (t,  $J = 2,8$ , 1H), 7,28 (t,  $J = 8,0$ , 1H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (dq,  $J = 7,6, 1,2$ , 1H), 6,23 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  387,3  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f.  $>260$  °C.

5 **5.1.142 Ejemplo 142: Síntesis de 9-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

10 A. 2-Fluoro-1-isocianato-3-metoxibenceno. Se disolvió ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (0,61 g, 3,59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y DMF (0,5 mL). Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0,41 mL, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró y se reconstituyó en dioxano (10 mL). Se agregó azida de sodio (0,26 g, 4,0 mmol) en agua/dioxano (1:1 v/v, 10 mL) al ácido cloruro a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La mezcla se agitó y se separó. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La acil azida bruta se filtró a través un tapón de gel de sílice (90% de Hex en EtOAc). El filtrado se concentró para proporcionar el Intermediario 2-fluoro-3-metoxibenzoil azida. Se disolvió 2-fluoro-3-metoxibenzoil azida en tolueno (50 mL) y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

15 B. 9-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hizo reaccionar 2-fluoro-1-isocianato-3-metoxibenceno (0,6 g, 3,59 mmol) con 2,3-diaminomaleonitrilo (0,39 g, 3,59 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. El intermediario urea precipitó de la solución y se filtró. El intermediario urea se hizo reaccionar con 3-hidroxibenzaldehído de conformidad con el Procedimiento General B. El compuesto del título precipitó de la solución y se filtró para proporcionar 0,184 g (13% en 2 etapas, 98,9% de pureza).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 7,70 (t,  $J = 1,8$ , 1H), 7,40 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 7,38 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 7,25 (m, 2H), 6,84 (dd,  $J = 8,0, 1,6$ , 1H), 3,95 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  396,4  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f.  $>260$  °C.

25 **5.1.143 Ejemplo 143: Síntesis de 9-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

30 A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluoro-5-metoxifenil)urea. Se disolvió ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico (0,62 g, 3,62 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y DMF (0,5 mL). Cloruro de oxalilo (0,38 mL, 4,32 mmol) se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante otros 15 min. La reacción se concentró y se recogió en dioxano (10 mL). Se agregó azida de sodio (0,26 g, 3,96 mmol) en agua/dioxano (1:1 v/v, 10 mL) al ácido cloruro a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La acil azida bruta se filtró a través un tapón de gel de sílice (90% de hexanos en EtOAc). El filtrado se concentró. La acil azida purificada se disolvió en tolueno y se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución de tolueno se concentró para proporcionar 1-fluoro-2-isocianato-4-metoxibenceno con rendimiento cuantitativo. Se hizo reaccionar 1-fluoro-2-isocianato-4-metoxibenceno (0,6 g, 3,62 mmol) con 2,3-diaminomaleonitrilo (0,39 g, 3,62 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  276,4  $[\text{M}+1]^+$ .

35 B. 9-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. se hizo reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluoro-5-metoxifenil)urea con 3-hidroxibenzaldehído de conformidad con el Procedimiento General B para proporcionar el compuesto del título, 98,6% de pureza. (94 mg, 0,24 mmol, 7% en dos etapas).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (t,  $J = 9, 2$ , 1H), 7,29 (m, 1H), 7,24 (t,  $J = 8,0$ , 1H), 7,18 (m, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 3,80 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  396,4  $[\text{M}+1]^+$ ; p.f.  $>260$  °C.

45 **5.1.144 Ejemplo 144: Síntesis de 9-ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

50 A. 9-Ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-ciclohexilurea (véase Ejemplo 26,A) (215 mg, 0,93 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído (véase Ejemplo 130, C) (322 mg, 1,39 mmol) y trietilamina (0,20 mL, 1,39 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado resultante se recogió por filtración. Una solución de 5-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-2-il)imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-ciclohexil-2-oxo-4-imidazolino[4,5-b]piridina-7-carboxamida (316 mg, 0,68 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con HCl/dioxano 4,0 M solución (4,0 mL) y agua (0,3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 75 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,091 mmol, 40 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,49 (s,

1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  378,0  $[M+1]^+$ ; p.f. 320 °C dec.

#### 5.1.145 Ejemplo 145: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

- 5 A. 2-Cloro-5-nitro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitroimidina de metilo (2,49 g, 9,89 mmol), diisopropiletilamina (3,18 g, 24,72 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (1,00 g, 9,89 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0 a 50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 33%). MS (ESI)  $m/z$  317,2  $[M+1]^+$ .
- 10 B. 5-Amino-2-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2-cloro-5-nitro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (2,01 g, 6,36 mmol), hierro (s) (2,48 g, 44,52 mmol) y ácido acético (35 mL) de conformidad con el Procedimiento General D2 y se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo (3x) para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 88%). MS (ESI)  $m/z$  287,3  $[M+1]^+$ .
- 15 C. 5-amino-2-(3-(terc-butildifenilsililoxi)fenil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. 5-amino-2-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se combinaron (0,400 g, 1,39 mmol) triisopropil(3-(trimetilestanil) fenoxi)silano (0,810 g, 1,95 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina)paladio (0) (0,292 g, 0,410 mmol) en dimetil formamida (6 mL) y se calentó hasta 100 °C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partidas se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage (0 a 50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,361 g, 51%). MS (ESI)  $m/z$  501,5  $[M+1]^+$ .
- 20 D. 2-(3-(Terc-butildifenilsililoxi)fenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(3-(terc-butildifenilsililoxi) fenil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,361 g, 0,722 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,702g, 4,33 mmol) en diclorometano (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0 a 75% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,270 g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,41 (t, *J* = 8,39, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,99, 2,39, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,19, 3,59, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 11,99, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,75 (d, 9,59, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 3,59, 18H).
- 25 E. 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. 2-(3-(terc-butildifenilsililoxi)fenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,270 g, 0,513 mmol) se disolvió en tetrahydrofurano (10 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio sobre gel de sílice (0,410 g, 0,615 mmol) a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La LCMS confirmó la existencia de producto sin materiales de partida. La solución se filtró y se condensó para proporcionar el compuesto bruto del título (0,110 g, 58%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización.
- 30 F. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydro 2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,103 g, 0,277 mmol) y gas amoníaco en metanol de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la LCMS confirmó la existencia de producto y la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 7,8, 2H), 3,4 (t, *J* = 12,00, 2H), 1,72 (d, *J* = 9,9, 2H), MS (ESI)  $m/z$  356,5  $[M+1]^+$ ; p.f. 361-363 °C.

#### 5.1.146 Ejemplo 146: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

- 45 A. 2-Cloro-5-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitroimidina de metilo (2,18 g, 8,68 mmol), diisopropiletilamina (2,8 g, 21,7 mmol) y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (1,00 g, 8,68 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,14 g, 75%). MS (ESI)  $m/z$  331,3  $[M+1]^+$ .
- 50 B. 5-Amino-2-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. 2-cloro-5-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (2,14 g, 6,45 mmol), hierro (s) (2,50 g, 45,39 mmol) y ácido acético (35 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2 y se repartieron entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo (3x) para proporcionar el compuesto del título (1,69 g, 87%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI)  $m/z$  301,4  $[M+1]^+$ .
- 55 C. 5-Amino-2-(3-(terc-butildifenilsililoxi)fenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il) metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo. 5-amino-2-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,33 mmol), triisopropil(3-(trimetil-estanol)fenoxi)silano (0,772 g, 1,86 mmol) y bisdicloro(trifenilfosfina)paladio (0) (0,280 g, 0,400 mmol) se combinaron en dimetil formamida (6 mL) y se calentó hasta 100 °C. La reacción se controló

mediante cromatografía de capa delgada. Una vez que el material de partidas se había consumido, la solución se condensó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,276 g, 40%). MS (ESI)  $m/z$  515,6  $[M+1]^+$ .

5 D. 2-(3-(terc-butildifenilsililoxi)fenil)-8-oxo-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il) metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-2-(3-(terc-butildifenil-sililoxi)fenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,276 g, 0,536 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,522g, 3,22 mmol) en diclorometano (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0-75% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,202 g, 70%).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,79 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (t,  $J = 8,39$ , 1H), 7,00 (d,  $J = 7,99$ , 1H), 3,94 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 3,24 (t,  $J = 10,79$ , 3H), 2,15 (m, 1H), 1,57 (d,  $J = 12,39,2H$ ), 1,31 (m, 5H), 1,11 (d,  $J = 7,59$ , 18H).

10 E. 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo. Se disolvió 2-(3-(terc-butildifenilsililoxi)fenil)-8-oxo-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,202 g, 0,367 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) y se agregó fluoruro de tetraButilamonio sobre gel de sílice (0,294 g, 0,404mmol) a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos h. La LCMS confirmó la existencia de producto sin materiales de partida. La solución se filtró y se condensó para proporcionar el compuesto bruto del título (0,110 g, 58%).

15 F. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de metilo (0,083 g, 0,215 mmol) y gas amoníaco en metanol de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la LCMS confirmó la existencia de producto y la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 81%).  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,53 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 7,8$ , 1H), 7,90 (s, 2H), 7,28 (t,  $J = 8,10$ , 1H), 6,84 (d,  $J = 8,10$ , 1H), 3,81 (m, 4H), 3,31 (s, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,55 (d,  $J = 10,8$ , 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  356,5  $[M+1]^+$ ; p.f. 363-365 °C.

#### 25 5.1.147 Ejemplo 147: Síntesis de 9-(2-ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. N-(2-(Ciclopent-2-enil)fenil)acetamida. Se combinaron 2-yodoanilina (3,07 g, 14 mmol), anhídrido acético (1,46 mL, 15,4 mmol) y trietil amina (5,9 mL) en cloroformo (20 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar la anilina acilada (2,91 g, 11,1 mmol, 80%), que se llevó a la siguiente reacción. Se combinó N-acetil-2-yodoanilina (2,91 g, 11,1 mmol) con ciclopentano (4,9 mL, 55 mmol), acetato sobre paladio(II) (0,5 g), tetrabutilcloruro de amonio (3,06 g), trifenilfosfina (0,58 g) y acetato de potasio (3,25 g) en DMF (25 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y las capas se agitaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (1,45g, 65%).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J = 6,6$ , 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,07-7,26 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  202,3  $[M+1]^+$ .

30 B. 2-Ciclopentilanilina. Se combinaron N-(2-(ciclopent-2-enil)fenil)acetamida (1,45 g, 7,2 mmol), bicarbonato de amonio (1,36 g, 21 mmol) y paladio sobre carbono (0,4 g) en metanol (20 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo bruto se disolvió en etanol (20 mL) e hidróxido de potasio (ac. 4,5M, 20 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se lavó con acetato de etilo (2x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (25% de acetato de etilo en hexanos). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,3 g, 1,86 mmol, 25%). MS (ESI)  $m/z$  204,4  $[M+1]^+$ .

35 C. Ácido 2-ciclopentilbenzoico. Se disolvió 2-ciclopentilanilina (0,64 g, 3,98 mmol) en ácido clorhídrico conc. (ac.). A esta solución se agregó nitrito de sodio (0,27 g, 4,37 mmol) en agua (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó 15 min, seguido de la adición de potasio iodina (4,62 g, 27,8 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y metabisulfito de sodio (10% ac., 50 mL). Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-ciclopentiliodobenceno (0,62 g, 2,3 mmol, 57%). El yoduro de arilo (0,62 g, 2,3 mmol) se disolvió en tetrahydrofurano. Se agregó n-butil litio (2,2 mL, 1,6 M en hex, 3,45 mmol) a -78 °C. Después de agitarse durante 10 min, se agregó hielo seco molido (1 g) a la solución. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con ácido clorhídrico 5% (ac., 50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 43%).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,6-10,2 (br s, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,8$ , 1H), 7,46 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 7H).

55 D. 1-Ciclopentil-2-isocianatobenceno. Se disolvió ácido 2-ciclopentilbenzoico (0,19 g, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y DMF (0,5 mL). Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,11 mL, 1,3 mmol). Después de 15 min, la mezcla

se concentró y el residuo resultante se diluyó con dioxano (5 mL). Se agregó azida de sodio (72 mg, 1,1 mmol) en agua/dioxano (5 mL, 1:1 v/v) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la disolución con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La acilazida bruta se pasó a través un tapón de gel de sílice (10% de acetato de etilo en hexanos). El eluyente se concentró y después se disolvió en tolueno (20 mL). La solución se agitó durante 1 h a 100 °C. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó el compuesto del título (0,19 g, cuant).

E. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-ciclopentilfenil)urea. El compuesto del título se preparó de conformidad con el Procedimiento General A utilizando 1-ciclopentil-2-isocianatobenceno (0,19 g, 1 mmol) y 2,3-diaminomaleonitrilo (0,11 g, 1 mmol). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, cuant). MS (ESI)  $m/z$  296,3 [M+1]<sup>+</sup>.

F. 9-(2-Ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. El compuesto del título se preparó de conformidad con el Procedimiento General B utilizando 3-hidroxibenzaldehído (0,31 g, 2,5 mmol) y (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-ciclopentilfenil)urea (0,29 g, 1 mmol). La mezcla de reacción bruta se concentró. El residuo bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa (10-70% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se concentraron para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 5%) como un sólido blanco, 100% de pureza. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,2, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (t, *J*=7,8, 2H), 6,89 (dd, *J*=7,8, 2,4, 1H), 2,91 (q, *J*=7,5, 1H), 1,44-2,00 (m, 7H); MS (ESI)  $m/z$  416,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f.>260°C.

#### 5.1.148 Ejemplo 148: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 6-(1-(Terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de etilo (3,0 g, 11,28 mmol), diisopropiletilamina (1,46 g, 11,28 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,03 g, 10,15 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,25 g, 75%). MS (ESI)  $m/z$  430,1 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 5-Amino-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo. 6-(1-(Terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,49 mmol) se combinó con dihidrato de tin(II)cloruro (2,36 g, 10,47 mmol) y etanol (50 mL). Después de 16 h, la solución se filtró y el filtrado se condensó y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) (0,788 g, 56%). MS (ESI)  $m/z$  400,1 [M+1]<sup>+</sup>.

C. 5-Amino-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-(3-hidroxifenil) pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se combinaron 5-amino-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,00 mmol) ácido 3-hidroxifenilborónico (0,207 g, 1,5 mmol), acetato sobre paladio(II) (0,034 g, 0,15 mmol), fosfato de potasio (0,430 g, 2,0 mmol) y dicitohexil(2,6-dimetoxifenil)fosfina (0,062 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (0,6 ml) y se hizo reaccionar en el microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada la que indicó que los materiales de partida se había consumido. La solución se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 40%). MS (ESI)  $m/z$  458,5 [M+1]<sup>+</sup>.

D. 9-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,120 g, 0,260 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,425g, 2,62 mmol) en diclorometano (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0-70% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 19%). MS (ESI)  $m/z$  484,3 [M+1]<sup>+</sup>.

E. 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hizo reaccionar 9-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,103 mmol) de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la LCMS confirmó la existencia de producto y la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el producto protegido. El sólido se recogió en HCl (4N en dioxanos, 4 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de dos h, la LCMS confirmó la existencia de producto. La solución se condensó bajo presión reducida y se diluyó con metanol, se sonicó y se filtró para proporcionar el compuesto del título como la sal HCl (0,011 g, 28%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,59, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,99, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,99, 1,59, 2H), 4,63 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,16 (m, 4H). 2,75 (m, 3H), 2,32 (s, 1H), 1,99 (d, *J* = 13,19, 3H); MS (ESI)  $m/z$  355,2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.1.149 Ejemplo 149: Síntesis de 9-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)urea. En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se agregó 2-fluoro-4-metoxianilina (0,79 g, 5,60 mmol) y carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,68 mL, 5,60 mmol) en tolueno (6 mL) para proporcionar una suspensión violeta. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Al calentarse, la

suspensión se volvió una solución homogénea. Después de 3 h, no quedaba material de partida (TLC, 3:1 hex/EtOAc). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2-fluoro-1-isocianato-4-metoxibenceno (0,936 g, 5,6 mmol, cuant.) como un aceite verde. El Intermediario 2-fluoro-1-isocianato-4-metoxibenceno (0,936 g, 5,6 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se hizo reaccionar con 2,3-diaminomaleonitrilo (0,605 g, 5,60 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A. El producto se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,36 g, 88%). MS (ESI)  $m/z$  276,3[M+1]<sup>+</sup>.

B. 9-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron juntos (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)urea (1,36 g, 4,94 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (1,509 g, 12,35 mmol) en metanol (20 mL) y trietilamina (4 mL, 4,94 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se filtró, se lavó con metanol, y se secó (1,08 g, 55%, 97,6% de pureza). <sup>1</sup>H NMR. (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 8,0, 1H), 7,71 (t, *J* = 2,0, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,8, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,17 (dd, *J* = 12, 2,4, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 2,4, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  396,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >260 °C.

#### 5.1.150 Ejemplo 150: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-ciclohexilurea (véase Ejemplo 26,A) (520 mg, 2,23 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (véase Ejemplo 84, B) (652 mg, 4,46 mmol), trietilamina (0,34 mL, 3,34 mmol) y metanol (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 0,27 mmol, 12,2 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,47 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,85 (m, 5H), 1,36 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  378,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 280 °C dec.

#### 5.1.151 Ejemplo 151: Síntesis de 2-bencimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida

A. *trans*-4-Metoxiciclohexanisocianato. Una suspensión de *trans*-4-metoxiciclohexilamina (243 mg, 1,46 mmol) en tolueno (5 mL) se trató con difosgeno (0,18 mL, 1,46 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 100 °C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material resultante se secó bajo alto vacío durante la noche.

B. N-((1Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)[*trans*-(4-metoxiciclohexil) amino]carboxamida. Una solución de *trans*-4-metoxiciclohexanisocianato (200 mg, 1,29 mmol) y (1Z)-1,2-diaminoethene-1,2-dicarbonitrilo (139 mg, 1,29 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (13 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se purificaron mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se concentraron. El material resultante se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (4x25 mL). Los elementos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0,76 mmol, 59%) como un sólido amarillo.

C. 2-Bencimidazol-6-il-9-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar N-((1Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)[(4-metoxiciclohexil)amino]carboxamida (200 mg, 0,76 mmol), bencimidazol-6-carbaldehído (167 mg, 1,14 mmol), trietilamina (0,16 mL, 1,14 mmol) y metanol (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0,018 mg, 0,044 mmol, 5,8 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,42 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,36 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  408,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 298 °C dec.

#### 5.1.152 Ejemplo 152: Síntesis de 2-(4-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se combinaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil) urea (véase Ejemplo 2,A) (0,2 g, 0,777 mmol), 4-formilbencilcarbamato de terc-butilo (0,366 g, 1,555 mmol) y trietilamina (0,163 ml, 1,166 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente sobrante se eliminó bajo presión reducida y el sólido

resultante se purificó mediante gel de sílice cromatografía Biotage (0-10% metanol en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó bajo abrigo de vacío para proporcionar el producto (0,145 g, 0,296 mmol, 38,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  491,5  $[M+1]^+$ .

- 5 B. 2-(4-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Una solución de 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,285 mmol) y HCl (3,0 mL, 3,00 mmol, 1M en etil éter) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente 2,5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material se recogió en metanol/diclorometano, y DMSO. La solución se filtró a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC. El producto se liberó con hidróxido de amonio (5% en metanol) y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 115 mmol, 40% de rendimiento) después de secarse al vacío en abrigo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,62 (bs, 1H), 8,28 (AA'XX',  $J_{AX}=8,20$ , 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (td,  $J = 7,13$ , 1,56, 1H), 7,46 (dd,  $J = 7,71$ , 1,46, 1H), 7,39 (AA'XX',  $J_{AX}=8,20$ , 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (td,  $J = 7,61$ , 1,17, 1H), 3,79 (s, 2H) 3,74 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  391,3  $[M+1]^+$ .

15 **5.1.153 Ejemplo 153: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

- A. Cis-4-(hidroximetil)ciclobexilcarbamato de terc-butilo. Se diluyó ácido terc-butyl-cis-4-aminociclohexanocarboxílico (2,0 g, 8,23 mmol) con tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Se agregaron N-metilmorfolina (0,31 g, 8,23 mmol) e isoButilclorofornato (1,12 g, 8,23 mmol) y se agitó durante diez min. Se agregó borohidruro de sodio (0,938 g, 24,69 mmol) en una porción. Después de dos min, se agregó por goteo metanol (5 mL) y la reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante treinta minutos adicionales. La solución se diluyó con diclorometano y se repartió con solución de 5% de hidróxido de sodio (3x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación (2,2g, cuantitativo).

- 25 B. Cis-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se suspendió hidruro de sodio (0,216 g, 8,98 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se agregaron cis-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato (1,0g, 5,99 mmol) y 15-corona-5-éter (1,385 g, 6,29 mmol). La reacción se agitó durante 30 min. Se agregó yoduro de metilo (0,393 mL, 8,98 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó hidruro de sodio adicional (1,0 equiv.) y se continuó agitando. Una vez que el material de partida se había consumido (se controló mediante cromatografía de capa delgada), la solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua (3x). Los elementos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía Biotage (0 a 50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,498 g, 45%). MS (ESI)  $m/z$  188,3  $[M+1]^+$ .

- 35 C. Hidrocloruro de cis-4-(metoximetil)ciclohexanamina. cis-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 4,11 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), se agregó HCl 4,0 N en dioxano (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,573 g, 78%). MS (ESI)  $m/z$  144,3  $[M+1]^+$ .

- D. Cis-1-Isocianato-4-(metoximetil)ciclohexano. Se diluyó hidrocloruro de cis-4-(metoximetil) ciclohexanamina (0,423 g, 2,36 mmol) con tolueno (8 mL) y se agregó carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,207 g, 1,05 mmol) en tolueno (5 mL) a la solución. La mezcla se agitó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante tres horas. La solución se condensó para proporcionar un aceite y se utilizó sin purificación (rendimiento cuantitativo).

- 40 E. 1-((Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)urea. Se disolvió cis-1-isocianato-4-(metoximetil)ciclohexano (0,398 g, 2,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), seguido por la adición de diaminomaleonitrilo (0,508 g, 4,70 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La LCMS confirmó la existencia de producto. La solución se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,405 g, 62%). MS (ESI)  $m/z$  278,5  $[M+1]^+$ .

- 50 F. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)urea (0,405 g, 1,46 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,268 g, 2,19 mmol) y trietil amina (0,611 mL, 4,38 mmol) en metanol (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,089 g, 15 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,52 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,99$ , 1H), 7,90 (m, 2), 7,27 (t,  $J = 7,59$ , 1H), 6,89 (dd,  $J = 6,79$ , 1,59), 4,26 (m, 1H), 3,63 (d,  $J = 7,59$ , 2H), 3,79 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,8S (m, 2H), 1,59 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  398,1  $[M+1]^+$ ; p.f. 324-326  $^\circ\text{C}$ .

**5.1.154 Ejemplo 154: Síntesis de 9-(trans-4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

- 55 A. 6-(Trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-nitro-pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina de etilo (1,5 g, 5,64 mmol), diisopropiletilamina (0,729 g, 5,64 mmol) y trans-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,09 g, 5,07 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C para proporcionar el compuesto del título (3,08 g, cuantitativo). MS (ESI)  $m/z$  444  $[M+1]^+$ .

- 5 B. 5-amino-6-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexilamino)-2-cloro-pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se disolvió 6-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 5,63 mmol) en etanol (25 mL) y dimetilformamida (6 mL). Se agregó dihidrato de cloruro de estaño (2,52 g, 11,16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0 a 55% EtOAc en hexanos) (1,83 g, 78%). MS (ESI)  $m/z$  414 [M+1]<sup>+</sup>.
- 10 C. 5-Amino-6-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexilamino)-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo. Se combinaron 5-amino-6-(trans-4-(terc-butoxicarbonilaminociclohexilamino)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,21 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,249 g, 1,81 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,075 g, 0,182 mmol), acetato de paladio (0,041 g, 0,182 mmol) y fosfato de potasio (0,52 g, 2,42 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) y agua (0,6 mL) y calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante treinta min. La solución de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0 a 60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,150 g, 26%). MS (ESI)  $m/z$  472[M+1]<sup>+</sup>.
- 15 D. 9-(Trans-4-(terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo. Se hicieron reaccionar 5-amino-6-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexilamino)-2-(3-hidroxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,150 g, 0,317 mmol) y 1,1'-1,1'-carbonildiimidazol (0,514 g, 3,17 mmol) en diclorometano (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General F y se purificaron mediante cromatografía Biotage (0 a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 44%). MS (ESI)  $m/z$  498[M+1]<sup>+</sup>.
- 20 F. Trans-4-(6-carbamoil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se hicieron reaccionar 9-(trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,140 mmol) y amoníaco en metanol de conformidad con el Procedimiento General G. Después de 16 h, la LCMS confirmó la existencia de producto y la solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,040g, 60%). MS (ESI)  $m/z$  469 [M+1]<sup>+</sup>.
- 25 G. 9-(trans-4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se diluyó trans-4-(6-carbamoil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,090 g, 0,212 mmol) con diclorometano (10 ml) seguido de ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-40% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 35 min) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 38%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,4 (bs, 1H), 8,00 (d, J = 7,99, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,59, 1H), 6,86 (d, J = 7,59, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,53 (s, 1H), 1,52 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  398,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 299-301 °C.
- 30

#### 5.1.155 Ejemplo 155: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

- 35 A. 1-(2-Metilprop-1-enil)-2-nitrobenceno. Una solución de bromuro de isopropiltrifenilfosfonio (1,405 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo nButil litio (3,2 mL, 5,1 mmol as 1,6M en hex). La mezcla se agitó 5 min y se agregó 2-nitrobenzaldehído en tetrahidrofurano (10 mL). Se controló que todo el material de partida de la reacción se haya consumido. Después de 1h, la reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante Biotage (95% de hexanos en EtOAc; columna 40+S). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto deseado (0,48 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (dd, J = 6,0, 0,9, 1H), 7,54 (td, J = 5,4, 0,6, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 1,93 (d, J = 0,9, 3H), 1,70 (d, J = 0,9, 3H).
- 40
- 45 B. 2-Isobutilanilina. A una solución de 1-(2-metilprop-1-enil)-2-nitrobenceno (0,48 g, 2,71 mmol) en etanol (15 mL) se agregó paladio sobre carbono (10 %, 0,3 g). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1-2 h. La LCMS a 2 h (M+1 = 150,6) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, se lavó con etanol y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage (90% de hexanos en EtOAc; columna 40+S). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (0,34 g, 85%). MS (ESI)  $m/z$  150,6[M+1]<sup>+</sup>.
- 50 C. (Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isoButilfenil)urea. En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se combinaron 2-isobutilanilina (0,34 g, 2,300 mmol) y carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,28 mL, 2,32 mmol) en tolueno (3 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La solución se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo (10 mL). Se agregó 2,3-diaminomaleonitrilo (0,249 g, 2,300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 2,1 mmol, 90%). MS (ESI)  $m/z$  284,5[M+1]<sup>+</sup>.
- 55 D. 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isoButilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isoButilfenil)urea (0,595 g, 2,100 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (0,641 g, 5,25 mmol) en metanol (10 mL) y trietilamina (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante Biotage (50% de hexanos en EtOAc; columna 40+S). La

concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,22 g, 25%, 97,9% de pureza). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8, 0, 1H), 7,71 (t, *J* = 2,0, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,8, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,17 (dd, *J* = 12, 2,4, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 2,4, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 2,37 (d, *J* = 7,2, 2H), 1,68 (sept., *J* = 2,8, 1H), 0,72 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,67 (d, *J* = 6,4, 3H); MS (ESI) *m/z* 404,3 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >260 °C.

#### 5.1.156 Ejemplo 156: Síntesis de (R)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydrofurano-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. Sal tolueno sulfonato de (R)-3-Isocianatotetrahydrofurano. Se diluyó sal del ácido (R)-tetrahydrofurano-3-amina tolueno sulfónico (0,75 g, 2,91 mmol) con tolueno (15 mL). Se agregó carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,577 g, 2,91 mmol) a la solución y la mezcla calentó hasta 100 °C. Después de 3 h, la solución se condensó bajo presión reducida y se utilizó sin purificación (cuantitativo).

B. (R,Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(tetrahydrofurano-3-il)urea. Se hicieron reaccionar sal tolueno sulfonato de (R)-3-isocianatotetrahydrofurano (0,327 g, 2,89 mmol) y diaminomaleonitrilo (0,625 g, 5,78 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A en tetrahydrofurano (10 mL) y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (0-10% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 35 min) para proporcionar el compuesto del título (0,404, 63%). MS (ESI) *m/z* 222,2 [M+1]<sup>+</sup>.

C. (R)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydrofurano-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (R,Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(tetrahydrofurano-3-il)urea (0,404 g, 2,26 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,554 g, 4,53 mmol) y trietilamina (0,63 mL, 4,53 mmol) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B para proporcionar el compuesto del título (0,094 g, 12%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,19, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7, 99, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,99, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,99, 1H), 3,99 (m, 3H), 2,30 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 353-355 °C.

#### 5.1.157 Ejemplo 157: Síntesis de (S)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydrofurano-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. Sal tolueno sulfonato de (S)-3-Isocianatotetrahydrofurano. Se diluyó sal del ácido (S)-tetrahydrofurano-3-amina tolueno sulfónico (0,75 g, 2,91 mmol) con tolueno (15 mL). Se agregó carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,577 g, 2,91 mmol) a la solución y la mezcla calentó hasta 100 °C. Después de 3 h, la solución se condensó bajo presión reducida y se utilizó sin purificación (cuantitativo).

B. (S,Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(tetrahydrofurano-3-il)urea. Se hicieron reaccionar sal tolueno sulfonato de (S)-3-isocianato tetrahydrofurano (0,825 g, 7,29 mmol) y diaminomaleonitrilo (1,57 g, 14,59 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A en tetrahydrofurano (10 mL) y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (0-10% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 35 min) para proporcionar el compuesto del título (0,636, 39%). MS (ESI) *m/z* 222,2 [M+1]<sup>+</sup>.

C. (S)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahydrofurano-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (S,Z)-1-(2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-(tetrahydrofurano-3-il)urea (0,636 g, 3,57 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,872 g, 7,14 mmol) y trietilamina (1,0 mL, 4,53 mmol) en metanol (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 10%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,19, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7, 99, 1H), 6,88 (d, *J* = 7, 99, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,25 (q, *J* = 7, 99, 1H), 3,99 (m, 3H), 2,30 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 354-356 °C.

#### 5.1.158 Ejemplo 158: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. ((4-(Dietoximetil)fenil)etnil)trimetilsilano. Un recipiente de microondas de 20 mL se llenó con DMF (10 mL). El solvente se desgasificó durante 5 min antes de agregar 1-bromo-4-(dietoximetil)benceno (3,89 g, 15,0 mmol), trimetilsililacetileno (6,31 mL, 45,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,316 g, 0,450 mmol), yoduro de cobre (I) (0,171 g, 0,900 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (5,65 mL, 45,0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante otros 2 min y se repartió entre dos recipientes de microondas de 20 mL debido al volumen. Las mezclas de reacción se calentaron a 150°C durante 20 min en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer. Las dos mezclas de reacción se combinaron y después se filtraron para eliminar cualquier sólido. El volumen del líquido se redujo a la mitad bajo presión reducida. Se agregó agua (20 mL) al líquido restante y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno (3x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de celite. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite marrón oscuro se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 6H), 0,25 (s, 9H).

B. 1-(Dietoximetil)-4-etnilbenceno. A un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó ((4-(dietoximetil)fenil)etnil)trimetilsilano (4,15 g, 15,0 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio sobre gel de sílice (4,31 g, 16,5 mmol) en tetrahydrofurano (15 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se filtró para eliminar sólidos. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, que

se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo marrón oscuro se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (gradiente de 0-10% EtOAc en hexanos) lo que proporcionó un aceite amarillo transparente (1,92 g, 63% en dos etapas). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,08 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 6, 9, 6H).

C. 4-(4-(Dietoximetil)fenil)-1H-1,2,3-triazol. Un tubo tapado de 35 mL se llenó con dimetilformamida (7,27 L) y metanol (0,808 mL). Se agregaron 1-(dietoximetil)-4-etinilbenceno (0,825 g, 4,04 mmol), trimetilsilil azida (0,804 mL, 6,06 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,038 g, 0,202 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Se eliminaron los precipitados y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). El acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida lo que proporcionó un aceite marrón claro. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (gradiente de 0-20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó un sólido blanco (0,600 g, 60%).

D. 4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)benzaldehído. Se agitó 4-(4-(dietoximetil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (0,600 g, 2,43 mmol) en una solución de HCl 4M en dioxano (15 mL, 4,85 mmol) durante 4 h. El sólido amarillo claro que precipitó se recogió y se lavó con hexanos. El sólido se agregó a agua (10 mL) y se agregó NaOH 1M hasta que el pH fue entre 7-8, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida para producir un aceite amarillo claro transparente (0,250 g, 60%). El producto tuvo más de 95% de pureza y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,98 (d, *J* = 6,6, 2H).

E. 2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se disolvió (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-isopropilfenil)urea (0,311 mg, 1,16 mmol) en metanol (7 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. Se agregaron secuencialmente 4-(H-1,2,3-triazol-5-il)benzaldehído (0,100 g, 0,577 mmol) y trietilamina (0,121 mL, 0,866 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró. El precipitado se recogió y recristalizó mediante la disolución en DMF caliente (1 mL) y la adición de agua por goteo. El sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 48 h para producir un sólido amarillo pálido (0,080 g, 32% en dos etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,3, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,3, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 2,75 (septeto, *J* = 7,2, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,2, 3H), 1,12 (d, *J* = 7,2, 3H); MS (ESI) *m/z* 441,1 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.159 Ejemplo 159: Síntesis de 2-(3-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 3-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se disolvió (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(2-metoxifenil)urea (0,200 g, 0,777 mmol) en metanol (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogéneo. Se agregaron secuencialmente 3-formilbencilcarbamato de terc-butilo (0,183 g, 0,777 mmol) y trietilamina (0,108 mL, 0,777 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con metanol frío para producir un sólido blanco (0,247 g, 65% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 491,6 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-(3-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se agitó 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 0,204 mmol) en una solución de HCl 4M en dioxano (4,0 mL, 16 mmol) durante 5 h. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se lavó con cloruro de metileno. El sólido resultante se agregó a agua (1 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. El precipitado se recogió y recristalizó mediante la disolución en DMF caliente (1 mL) y la adición de agua por goteo. El sólido se secó en un horno de vacío durante 48 h para producir un sólido blanco (0,050 g, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (dt, *J* = 7,3, 1,6, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,8, 2,0, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8, 6, 1,2, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 391,0 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.160 Ejemplo 160: Síntesis de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. *cis*-(1-Isocianato-4-metoxiciclohexano). Una suspensión de *cis*-4-metoxi-ciclohexanamina (1,89 g, 11,41 mmol) en tolueno (50 mL) y difosgeno (2,25 g, 11,41 mmol) se calentó hasta 100 °C durante 5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y producto se secó en alto vacío durante la noche. Este material se usó sin purificación adicional o caracterización.

B. 1-(Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-*cis*-4-metoxiciclohexil)urea. Una solución de *cis*-1-isocianato-4-metoxiciclohexano (1,77 g, 11,41 mmol) y (1Z)-1,2-diaminoethene-1,2-dicarbonitrilo (1,23 g, 11,41 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el sólido resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se eliminó el solvente. Una solución de bicarbonato de sodio saturado se agregó y se extrajo

producto con EtOAc (4x 25 mL). Los elementos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 4,25 mmol, 37%) como un sólido amarillo.

C. Z-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(cis-4-metoxiciclohexil)urea (375 mg, 1,42 mmol), 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzaldehído (véase 108,B) (450 mg, 2,60 mmol), trietilamina (0,32 mL, 2,28 mmol) y metanol (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), los elementos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0,037 mg, 0,085 mmol, 6,0 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,94 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,51 (m 1H), 3,38 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,55 (m 4H); MS (ESI) *m/z* 435,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 350 dec.

#### 5.1.161 Ejemplo 161: Síntesis de 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-((cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(cis-4-metoxi ciclohexil)urea (véase Ejemplo 160, B) (375 mg, 1,42 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (véase Ejemplo 84,B) (416 mg, 2,85 mmol), trietilamina (0,29 mL, 2,14 mmol) y metanol (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea resultante se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3x 50 mL). Los elementos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0,039 mg, 0,095 mmol, 6,7 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,29 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (s,3H), 2,79 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,56 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 408,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 345 °C dec.

#### 5.1.162 Ejemplo 162: Síntesis de 2-(1H-imidazo[4,5-bipiridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-(cis-4-metoxiciclohexil)urea (véase Ejemplo 160,B) (375 mg, 1,42 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbaldehído (véase Ejemplo 130,C) (644 mg, 2,80 mmol), trietilamina (0,4 mL, 2,80 mmol) y metanol (20 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Este intermediario THP-protegido (235 mg, 0,48 mmol) se disolvió en dioxano (2 mL) y se agregaron una solución HCl/dioxano 4,0 M (4,0 mL) y agua (0,3 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los elementos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se trataron con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,036 mmol, 7,5 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,51 (m, .1H). 3,39 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,53 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 409,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 360 °C dec.

#### 5.1.163 Ejemplo 163: Síntesis de 2-(2-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida

A. 2-(2-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-fenilurea (véase Ejemplo 131,A) (0,153 g, 0,67 mmol) y 2-cloronicotinaldehído (0,191 g, 1,35 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (0-50% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se neutralizaron con carbonato de sodio solución acuosa y después se concentraron a un volumen menor. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,070 g; 0,19 mmol, 28% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,94 (dd, *J*=4,4, 2,0, 1H), 8,22-8,10 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=7,6, 3H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 367,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 283-286 °C.

**5.1.164 Ejemplo 164: Síntesis de 2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-fenilurea (véase Ejemplo 131,A) (0,400 g, 1,61 mmol) y 2-metoxinicotinaldehído (0,44 g, 3,24 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se recristalizó a partir de etanol hirviendo, se filtró y se secó para proporcionar un sólido blanco (0,290 g, 0,8 mmol, 50% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 8,31-8,25 (brs, 1H), 8,09-8,03 (brs, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,19 (dd, *J*=7,4,4,9, 1H), 3,99 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 363,4 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 279-281 °C.

**5.1.165 Ejemplo 165: Síntesis de *N,N*-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. *N,N*-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. A una solución de ácido 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxílico (véase Ejemplo 38,A) (0,290 g, 0,87 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregó diisopropiletilamina (1,6 g, 12,4 mmoles), hidrocloreuro de dimetilamina (0,633 g, 7,81 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (0,580 g, 1,30 mmoles). La mezcla se sonicó durante 5 min para disolver todos los componentes de la mezcla. Después de agitarse 10 min material de partida se consumió (se controló mediante LCMS). El solvente se eliminó y el producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-50% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida antes de pasarse a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC con agua, metanol e hidróxido de amonio al 5% en metanol. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,037 g, 0,10 mmol, 12% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (s, 1H), 9,35 (d, *J*=2,1, 1H), 8,65 (dd, *J*=4,8, 1,8,1H), 8,49 (dt, *J*=8,1, 2,1, 1H), 7,75 (d, *J*=7,8, 2H), 7,62 (t, *J*=7,5, 2H), 7,55,7,45 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,11 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 361,2 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 250-252 °C.

**5.1.166 Ejemplo 166: Síntesis de 9-metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 9-Metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-metilurea (0,730 g, 4,42 mmol) y 3-piridina carboxaldehído (1,04 g, 9,73 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-40% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se neutralizaron con carbonato de sodio solución acuosa y después se concentraron a un volumen menor. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,073 g, 0,268 mmol, 6% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,6 (s, 1H), 9,73 (d, *J*=1,9, 1H), 8,89 (dt, *J*=10,1, 2,0, 1H), 8,68 (dd, *J*=4,8,1,7, 1H), 8,58 (brs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=7,8, 4,9, 1H), 3,41 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 271,5 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. >350 °C.

**5.1.167 Ejemplo 167: Síntesis de 2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. 2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se hicieron reaccionar (Z)-1-(2-amino-1,2-dicianovinil)-3-fenilurea (véase Ejemplo 131,A) (0,25 g, 1,10 mmol) y 3-ciano carboxaldehído (0,314 g, 2,4 mmol) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-80% de acetonitrilo + 0,1% de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se neutralizaron con carbonato de sodio solución acuosa y después se concentraron a un volumen menor. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,078 g, 0,22 mmol, 20% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 8,88 (bs, 2H), 8,61 (d, *J*=8,0, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,75 (d, *J*=7,6, 2H), 7,67 (t, *J*=8, 0, 1H), 7,60 (t, *J*=8, 0, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 358,0 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 328-330 °C.

**5.1.168 Ejemplo 168: Síntesis de 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida**

A. Etil-2-cloro-6-((2-etoxi-2-oxoetil)(fenil)amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato. Una solución de 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,67 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno. Una solución de 2-(fenilamino)acetato de etilo (1,1 g, 6,22 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 mL, 17,01 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se agregó por goteo, agitándose, durante 10 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 6 h, seguido de la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 2,89 mmol, 41% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 409,5 [M+1]<sup>+</sup>.

B. 2-cloro-6-oxo-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-((2-etoxi-2-oxoetil)(fenil)amino)-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 4,16 mmol) en ácido acético helado (20,0 mL) se agregó polvo de hierro (1,2 g, 20,8 mmoles). La suspensión gris se calentó hasta 60 °C durante 12 h. Se agregó polvo de hierro adicional (total de 3,4 g) durante las siguientes 24 h. El ácido acético se eliminó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en metanol, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite y se concentró bajo presión reducida a un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna

normal de fase de gel de sílice (20-40 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,595 g, 1,78 mmol, 43% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  333,2  $[M+1]^+$ .

5 C. 6-Oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-cloro-6-oxo-8-fenil-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxilato de etilo (0,160 g, 0,48 mmol) en DMF anhidro (6,7 mL) se agregó 4-(triButilestanil)piridina (0,884 g, 2,40 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,170 g, 0,24 mmol). La solución se purgó con nitrógeno y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 30 min a 120 °C. Los extractos volátiles se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre una columna normal de fase de gel de sílice (1-10 % metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el solvente se evaporó. El material se volvió a purificar utilizando HPLC preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) que se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio (saturado, 10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró y el sólido resultante se secó bajo alto vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (0,090 g, 0,24 mmol, 50% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  376,4  $[M+1]^+$ .

10 D. 6-Oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxamida. Una solución de 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxilato de etilo (0,037 g, 0,098 mmol) en metanol anhidro (15 mL) se enfrió a -78 °C. La solución se saturó con gas amoníaco. El recipiente de reacción se selló a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a -78 °C y se abrió a la atmósfera. Los extractos volátiles se evaporaron y los sólidos resultantes se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,029 g, 0,083 mmol, 85% de rendimiento) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,4 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=4,5, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  347,2  $[M+1]^+$ ; p.f. 298-304 °C.

25 **5.1.169 Ejemplo 169: Síntesis de 2-(3-hidroxifenil)-9-((1R,4R)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida**

A. (1r,4r)-4-(Hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se diluyó ácido terc-butyl-trans-4-aminociclohexanocarboxílico (1,5 g, 6,17 mmol) con tetrahydrofurano (20 ml) y se enfrió a -10 °C. Se agregaron N-metilmorfolina (0,624 g, 6,17 mmol) e isobutilcloroformato (1,12 g, 8,23 mmol) y la reacción se agitó durante ten min. Se agregó borohidruro de sodio (0,842 g, 6,17 mmol) en una porción. Después de dos min, se agregó por goteo metanol (5 mL) y la reacción se agitó a 0 °C durante treinta min. La solución se diluyó con diclorometano, se repartió con solución 5% de hidróxido de sodio (3x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación (1,85 g, cuantitativo).

30 B. (1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se suspendió hidruro de sodio (0,216 g, 8,98 mmol) en tetrahydrofurano (30 mL) y se agitó a 0 °C. Se agregaron (1 r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato (1,0g, 5,99 mmol) y 15-corona-5-éter (1,385 g, 6,29 mmol) y se agitó durante 30 min. Se agregó yoduro de metilo (0,393 mL, 8,98 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción no estaba completa. Se agregó hidruro de sodio adicional (1,0 equiv.) y se continuó agitando. Una vez que el material de partida se había consumido (se controló mediante TLC), la solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua (3x). Los elementos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía Biotage (0 a 50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,280 g, 26%). MS (ESI)  $m/z$  188,3  $[M+1]^+$ .

35 C. (1r,4r)-4-(Metoximetil)ciclohexanamina. Se disolvió (1r,4r)-4-(metoximetil) ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,28 g, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL). Se agregó ácido clorhídrico 4,0N en dioxano (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar la sal hidroclozuro de del compuesto del título (0,207 g, cuantitativo). MS (ESI)  $m/z$  144,3  $[M+1]^+$ .

40 D. (1r,4r)-1-Isocianato-4-(metoximetil)ciclohexano. Se diluyó hidroclozuro de (1r,4r)-4-(metoximetil) ciclohexanamina (0,207 g, 1,15 mmol) con tolueno (15 mL) y se agregó carbonoclorhidrato de triclorometilo (0,228 g, 1,15 mmol) en tolueno (5 mL) a la solución. La mezcla se agitó a 105 °C durante tres h. La solución se condensó para proporcionar un aceite y se utilizó sin purificación (rendimiento cuantitativo).

45 E. 1-((Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil)-3-((1r,4r)-4-(metoximetil) ciclohexil)urea. Se disolvió (1r,4r)-1-isocianato-4-(metoximetil)ciclohexano (0,195 g, 1,15 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) seguido por la adición de diaminomaleonitrilo (0,125 g, 1,15 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,186g, 62%). MS (ESI)  $m/z$  278,5  $[M+1]^+$ .

50 F. 2-(3-Hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida. Se combinaron 1-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-3-((1r,4r)-4-(metoximetil) ciclohexil)urea (0,180 g, 0,649 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,159 g, 1,29 mmol) y trietil amina (0,2 mL, 1,43 mmol) en metanol (10 mL). La solución se

agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 16%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7, 99, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,59, 1H), 6,87 (dd, *J* = 6, 79, 1,59, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 6,39, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (d, *J* = 11, 59, 2H), 1,81 (d, *J* = 11,59, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,35 (q, *J* = 14,79, 2H); MS (ESI) *m/z* 398,1 [M+1]<sup>+</sup>; p.f. 354-356 °C.

## 5.2 Ejemplos biológicos

### 5.2.1 Ensayo a mesoescala MG63 pS6

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de prueba.

10 En este ensayo se utilizan células de osteosarcoma humano MG63 (ATCC: CRL-1427) (pasaje 7-15). Las células se mantienen mediante el uso de DMEM (glucosa elevada con L-glutamina), FBS al 10% y Pen/Estrep. Se utilizan las siguientes soluciones amortiguadoras: solución amortiguadora de Tris Lisis completa (para 10 ml utilizar: 100 µl de inhibidor de fosfatasa I (100x concentrado), 100 µl de inhibidor de fosfatasa II (100x concentrado), 1 comprimido de Mini completo (libre de EDTA), 40 µl de PMSF, todos mezclados a fondo durante 5 minutos a temperatura ambiente); 1x solución amortiguadora de lavado de Tris (para 250 ml utilizar: 25 ml 10x solución amortiguadora de lavado de Tris, 225 ml de agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente); solución bloqueadora de MSD A (para 20 ml utilizar: 20 ml 1x solución amortiguadora de lavado de Tris y 600 mg de bloqueador de MSD A, almacenar en hielo); solución amortiguadora de dilución de anticuerpo (para 3 ml utilizar: 1 ml de solución bloqueadora A, 1,82 ml 1x solución amortiguadora de lavado de Tris, 150 µl de bloqueador de MSD D-M al 2%, 30 µl de bloqueador de MSD D-R al 10%, almacenar en hielo).

15 En la tarde del día uno, las células se colocan en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a 5.000 células/pocillo en 100 µl de volumen. En la mañana del día 2, los compuestos de prueba se diluyen a la concentración deseada y se agregan a las células. Las células se tratan con el compuesto durante 16 a 24 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 0,5%.

20 Las placas se bloquean aproximadamente 5 minutos antes de que el tratamiento del compuesto esté completo mediante la adición de 150 µl de solución bloqueadora de MSD A a la placa y la incubación con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Las células se cosechan y los lisados se preparan mediante la extracción del medio con una pipeta de canales múltiples, el lavado una vez con PBS enfriado con hielo (libre de Ca, libre de Mg), la adición de 50 µl/pocillo de la solución amortiguadora de Tris lisis completa y la incubación con agitación a 4 °C durante 1 hora.

30 Las muestras de lisado se agregan a una placa de MSD multi mancha mediante el pipeteado de los lisados celulares hacia arriba y hacia abajo aproximadamente 4 a 5 veces, la transferencia de 25 µl/pocillo a una placa de MSD multi mancha (R<sub>A</sub> para el control negativo y R<sub>B</sub> para el control positivo) (la solución amortiguadora de lisis se agrega únicamente a los pocillos del fondo) y la incubación con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas.

35 El anticuerpo de detección se agrega mediante la dilución del anticuerpo anti-pS6 (marcado con SULFO-TAG, sensible a la luz) en 3 ml de solución amortiguadora de dilución de anticuerpo fría a una concentración final de 10 nM, se agrega 25 µl/pocillo del anticuerpo de detección 10 nM a la placa de MSD, se incuba con agitación vigorosa a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora y se lava la placa 4 veces con una solución amortiguadora de lavado de 1x tris.

40 La placa se lee mediante la adición de 150 µl/pocillo de la solución amortiguadora de lectura T 1x (con tensioactivo) y la utilización, por ejemplo, de un lector de placa de MSD SECTOR y un programa adecuado para el análisis de datos.

### 5.2.2 Ensayo HTR-FRET de mTOR

45 El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibidora de mTOR de un compuesto de prueba. Los reactivos se prepararon de la siguiente forma:

“Solución amortiguadora TOR simple” (utilizada para diluir la fracción de TOR de glicerol alta): 10 mM Tris pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1%, DTT 1 mM (de concentración de 1M congelado a -20 °C justo antes del uso). Para mayor conveniencia, puede almacenarse una gran cantidad de “solución amortiguadora TOR simple” p/o a 4 °C. Puede llevarse a temperatura ambiente y agregarse DTT justo antes de la dilución de la fracción de TOR.

50 Solución de 5xKB/5xMn/5xATP (utilizada para diluir el sustrato GST-p70S6kin 81 a.a. justo antes del uso) (40 ml cantidad mostrada en la pantalla):

ATP 0,075 mM	30 µL ATP 0,1M (preparado fresco a partir de polvo)
MnCl <sub>2</sub> 12,5 mM	500 µL MnCl <sub>2</sub> 1M

## ES 2 383 370 T3

Hepes 50 mM pH 7,4	2 ml Hepes 1M, pH7,4
β-GOP 50 mM	2 ml β-GOP 1M
250 nM Microcistina LR	500 μL Microcistina LR 20 μM (en DMSO)
EDTA 0,25 mM	20 μL EDTA 0,5M
DTT 5 mM	200 μL DTT 1M
ddH <sub>2</sub> O	34,752 ml

5 Solución enzimática: diluir la fracción de TOR 1:14 en "solución amortiguadora de TOR simple". Para el lote actual, es decir, 640 μg/ml, la fracción de TOR se diluye 14 veces para proporcionar 45,7 μg/ml de TOR en solución amortiguadora (es decir, 7,85 ml de la fracción acumulada de TOR + 102,1 ml de la solución amortiguadora de TOR simple = 110 ml de la fracción de TOR diluida 14 veces). Se debe controlar la calidad de cada lote enzimático antes del ensayo.

Solución de sustrato: esta puede prepararse justo antes del ensayo si se prefiere. Diluir 5,3 mg/ml del fragmento de quinasa concentrado GST-p70S6 a 3,5 μg/ml (97 nM) y trabajar el concentrado en una solución 5×KB/5×Mn/5×ATP (es decir, 26,41 μL (5,3 mg/ml) GST-p70S6+40 ml 5×KB/5×Mn/5×ATP = 40 ml 3,5 μg/ml (97 nM)).

10 Solución amortiguadora de ensayo (para la disolución de los anticuerpos utilizados en el reactivo de detección de anticuerpos):

Hepes 50 mM, pH 7,4	12,5 ml Hepes 1M, pH7,4
DTT 1 mM	250 μL DTT 1M
Triton X-100 al 0,01%	250 Triton X-100 al 10%
BSA al 0,01%	25 mg BSA
EDTA 0,1 mM	50 μL EDTA 0,5M
ddH <sub>2</sub> O	236,5 ml

Reactivo de detección de anticuerpos (este reactivo debe prepararse justo antes de la adición a las placas de ensayo):

3,056 ml	1.000 μg/ml Cy5-αGST Amersham Cat#PA92002V
0,07661 ml	1.000 μg/ml α-fosfo p70S6(Tr389) Señalización celular monoclonal de ratón #9206L
0,223 ml	690 μg/ml α-ratón Lance Eu Perkin Elmer Cat#AD0077
236,64 ml	Solución amortiguadora de ensayo

15 Con el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 19,5 μL de la fracción de TOR diluida a la placa de ensayo en toda la prueba, pocillos de control de referencia o positivo. Se agregan 19,5 μL de "solución amortiguadora de TOR simple" a todos los pocillos de control negativo. Si se están tratando múltiples placas con los mismos compuestos, se puede aumentar el volumen de enzima a múltiples de 19,5 μL en una placa alta de polipropileno de 384 pocillos.

Mediante el uso de EP3, se agregan 0,5 μl de DMSO de referencia, control o prueba a cada pocillo con mezclado. Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente.

20 Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 5 μL de solución de sustrato de 5×KB/5×Mn/5×ATP/5× a cada pocillo de la placa de ensayo para comenzar la reacción. Las soluciones se mezclan bien y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente.

25 Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 5 μL de EDTA 60 mM para detener la reacción. Las soluciones se mezclan bien y se dejan asentar durante 15 a 20 minutos antes de la siguiente etapa.

Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 10 μl de reactivo de detección de anticuerpo. Las soluciones se mezclan bien y se incuban durante 5 horas a O/N para permitir que los anticuerpos formen complejos con sustrato fosforilado.

Las placas se leen sobre AnalystHT mediante el uso del protocolo multi-procedimiento.

### 30 5.2.3 Protocolo de ensayo de IKK2EE <sup>33</sup>P

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibidora de 1KK2EE de un compuesto de prueba.

Se prepara una solución amortiguadora (pH 7,8) que contiene HEPES (20mM), MgCl<sub>2</sub> (10mM), EDTA (0,1 mM), DTT (1mM) y Triton X-100 (0,004%). Se utiliza IKK2EE (0,75µg/ml). La GST-IKβα (50µg/ml) se utiliza como sustrato. Se utiliza adenosina 5'-trifosfato (1,5µM con <sup>33</sup>P-ATP 5nCi/µl). Las reacciones se detienen con ácido tricloroacético (6,25%).

- 5 Las cantidades adecuadas de los compuestos de prueba o controles en 100% DMSO se agregan a la placa de ensayo. La solución de sustrato peptídico (PSS) se prepara mediante la adición de material peptídico a un volumen adecuado de solución amortiguadora (la concentración de péptidos en el PSS será de aproximadamente 100 µg/ml). Se prepara una solución de enzimas-péptidos (EPS) mediante la adición de un material enzimático a un volumen adecuado de PSS (la concentración de enzimas en el EPS será de aproximadamente 1µg/ml). Se prepara una solución de ATP mediante la adición de un material ATP a un volumen adecuado de solución amortiguadora (la concentración de ATP será de 15 µM).

Se agregan 85 µl de EPS a los pocillos de ensayo (o PSS a los pocillos de control positivo) de las placas de polipropileno de 96 pocillos. La solución de ATP a continuación se completa mediante la adición de <sup>33</sup>P-ATP (a una concentración final de 50 µCi/ml).

- 15 La reacción comienza mediante la adición de 10 µl de la solución de ATP a cada pocillo. Las placas se agitan durante aproximadamente 12 segundos y se dejan incubar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan 100 µl de solución de ácido tricloroacético (12,5%) para detener la reacción y las placas se incuban a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Las placas de ensayo se cultivan en una placa de cultivo Millipore Multiscreen harvest Plate FC mediante el uso de un cultivador adecuado y las placas de cultivo se lavan con una solución de 1X PBS durante aproximadamente 10 segundos (flujo continuo). Las placas de cultivo se dejan secar totalmente y el fondo de las placas se sella. Se agregan 20-50 µl de Microscint20 a cada pocillo, las partes superiores se sellan y las placas se leen mediante el uso de un contador de centelleo adecuado.

#### 5.2.4 Protocolo de ensayo HTRF de IKK2EE NEMO

- 25 El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibitoria de IKK2EE de un compuesto de prueba.

La solución amortiguadora de reacción (pH 7,6) se prepara para contener HEPES (20mM), MgCl<sub>2</sub> (10mM), EDTA (0,05mM), DTT (1mM) y Triton X-100 (0,004%). Se utiliza IKK2EE-NEMO (0,7µg/ml). Se utiliza GST-IKβα (0,5µg/ml) como sustrato. Se utiliza adenosina 5'-trifosfato (1,5µM). Los reactivos de detección utilizados son anti-P-IKβα de ratón (30ng/ml), Eu anti-ratón (300ng/ml) y Cy5 anti-GST (11,5µg/ml). Las reacciones se detienen con EDTA (20mM).

- 30 La solución de enzimas (ES) se prepara mediante la adición del material enzimático a un volumen adecuado de solución amortiguadora (la concentración de enzimas en la ES será de aproximadamente 1,7ng/ml). La mezcla de detección (DM) se prepara mediante la adición de ATP (concentración final 3,75 µM), anti-P-IKβα de ratón (concentración final 75ng/ml), GST-IKβα (concentración final 1,26µg/ml), Eu anti-ratón en solución amortiguadora (concentración final 750ng/ml).

- 40 Se agregan 5 µl de compuesto (solvatado en 10% DMSO) a los pocillos de ensayo (o 10% DMSO a los pocillos de control) de las placas de reacción de unión bajas. Se agregan 10µl de ES a los pocillos de ensayo (o solución amortiguadora a los pocillos de control) y la reacción se inicia mediante la adición de 10µl de DM a todos los pocillos. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de detención se prepara mediante la adición de EDTA (concentración final 70mM) y Cy5 anti-GST (concentración final 40µg/ml) a un volumen adecuado de solución amortiguadora. La mezcla de detención se agrega y las placas se agitan durante 20 segundos y se incuban a temperatura ambiente durante al menos 3 horas (preferentemente en la oscuridad). Las placas se leen sobre un analizador HT mediante el uso del Multi-Método HTRF.

#### 5.2.5 Protocolo de ensayo HTRF de Tyk2 (con opción de desviación de ATP)

- 45 El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibitoria de Tyk2 de un compuesto de prueba.

Se agregan 25 µl/pocillo de DMSO a las columnas 2 y 14 (a no ser que se agreguen 28,5 µl al pocillo P14 de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner). Se agregan 20 µl/pocillo de DMSO a todos los pocillos restantes.

- 50 Las soluciones del compuesto de 5 mM se agregan mediante la adición de 5 µl de un compuesto de 30 mM a 25 µl de DMSO en las columnas 2 y 14 de la placa. El control de referencia de 1,5 mM se prepara mediante la adición de 1,5 µl del inhibidor VI de JAK3 de 30 mM a 28,5 µl de DMSO en el pocillo P14.

- 55 La dilución serial a continuación se realiza en las siguientes etapas: (i) Los compuestos en la columna 2 se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (ii) 10 µl/pocillo de los compuestos en DMSO se transfieren de una columna a la columna siguiente para las columnas 2-11; (iii) los pocillos se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (iv) las puntas se lavan 3 veces con 25 µl de DMSO, 2 veces

con 25 µl de DMSO; (v) las etapas i-iv se repiten para las columnas 14-23.

Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

Solución amortiguadora de ensayo: HEPES 50 mM pH 7,6; DTT 1 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Triton X100 al 0,01%; BSA al 0,01%; y EDTA 0,1 mM.

- 5 Quinasa en la solución amortiguadora de ensayo: 450 ng/ml de TYK2 KD (Carna Biosciences 08-147 Lote 06CBS-3022D).

Sustrato/ mezcla de detección (1×ATP) en la solución amortiguadora de ensayo: Estreptavidina 647 DyLight de 188 nM (Pierce 21824); Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE 5 µM (péptido sustrato de Lyn); anti-fosfo-tirosina Eu 750 ng/ml (PerkinElmer AD0069); ATP de 62,5 µM; péptido sustrato de 80 nM (“American Peptide Company” 332722).

- 10 Sustrato/mezcla de detección (20×ATP) en la solución amortiguadora de ensayo: Estreptavidina 647 DyLight de 188 nM; Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE de 5 µM; anti-fosfo-Tirosina Eu 750 ng/ml-; ATP de 1250 µM; péptido sustrato de 80 nM.

Se agregan 14,5 µl/pocillo de mezcla enzimática o solución amortiguadora de dilución (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos de Costar.

- 15 La adición del compuesto y la mezcla se realiza mediante las siguientes etapas: (i) se transfieren 0,5 µl/pocillo de DMSO/compuestos en DMSO de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner a una placa que contiene 14,5 µl/pocillo de mezcla enzimática y solución amortiguadora de dilución; (ii) se mezclan mediante el pipeteado de 10 µl hacia arriba y hacia abajo 4 veces; (iii) las puntas se lavan 4 veces en 10 µl de DMSO, 2 veces en 20 µl en otra DMSO; (iv) las etapas i-iii se repiten hasta completar las placas.

- 20 Se agregan 10 µl/pocillo de sustrato/mezclas de detección y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas (en un agitador durante los primeros dos minutos).

Se agregan 10 µl/pocillo de EDTA de 50 mM/Triton X100 al 0,01% y se incuban por más de 15 minutos a temperatura ambiente (en un agitador durante los primeros dos minutos).

- 25 Las placas se leen a una emisión de 665 nm y 620 nm sobre el protocolo Analyst GT HTRF\_SP\_A (Conteos=665/620×10000).

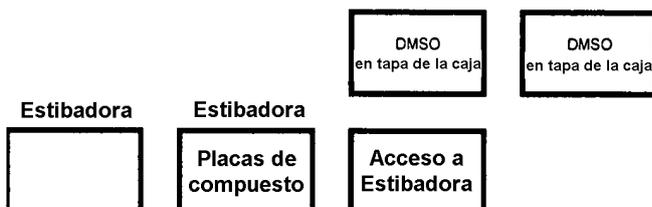
### 5.2.6 Protocolo de ensayo HTRF de Syk

Se agregan 5 µl/pocillo de DMSO a los pocillos A-O de la columna 2 y 29,5 µl al pocillo P2 de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner. Se agregan 20 µl/pocillo de DMSO a las columnas 1 y 3-12.

- 30 Las soluciones del compuesto de 25 mM se preparan mediante la adición de 25 µl del compuesto de 30 mM a la columna 2 y 0,5 µl del control de referencia de 30 mM al pocillo P2.

- 35 La dilución serial a continuación se realiza en las siguientes etapas: (i) Los compuestos en la columna 2 se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (ii) se transfieren 10 µl/pocillo de los compuestos en DMSO de una columna a la columna siguiente para las columnas 2-11; (iii) los pocillos se mezclan mediante el pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (iv) las puntas se lavan 3 veces con 25 µl de DMSO, 2 veces con 25 µl de DMSO.

**MONTAJE DE EP-3**

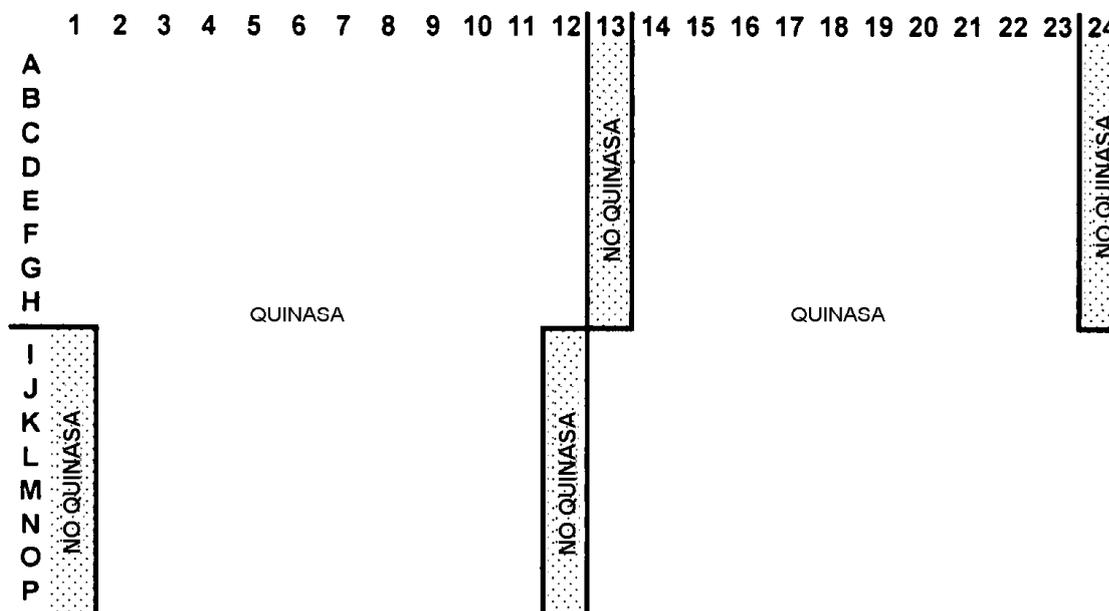


Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

Solución amortiguadora de dilución: HEPES 50 mM pH 7,6; DTT 1 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Triton X100 al 0,01%; BSA al 0,01%; EDTA 0,1 mM.

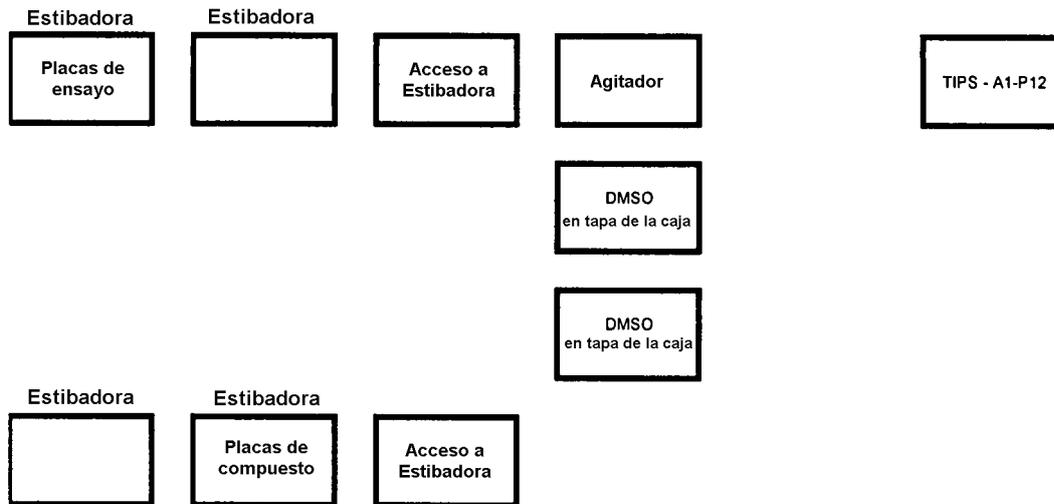
5 Mezcla enzimática en la solución amortiguadora de dilución: 8,621 ng/ml Syk (Carna Biosciences 08-176).

Mezcla de partida en la solución amortiguadora de dilución: ATP de 87,5 μM; péptido sustrato de 80 nM (American Peptide Company 332722).



10 Se agregan 14,5 μl/pocillo de mezcla enzimática o solución amortiguadora de dilución (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos de Costar.

15 La adición del compuesto y la mezcla se realizan en las siguientes etapas: (i) 0,5 μl/pocillo de DMSO/compuestos en DMSO se transfieren de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner a la mitad izquierda de la placa de ensayo que contiene 14,5 μl/pocillo de la mezcla de enzimas y la solución amortiguadora de dilución; (ii) se mezcla mediante pipeteo de 10 μl hacia arriba y hacia abajo 4 veces; (iii) las puntas se lavan 4 veces en 10 μl de DMSO, 2 veces en 20 μl de otro DMSO; (iv) las etapas i-iii se repiten con transferencia a la mitad derecha de la placa de ensayo; (v) las etapas i-iv se repiten con cada placa de compuesto/ensayo hasta completar todas las placas.



Se agregan 10  $\mu$ l/pocillo de la mezcla de partida y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos (tiempo total de reacción de 1 hora).

Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

- 5 Solución de detención en la solución amortiguadora de dilución: EDTA 120 mM

Mezcla de anticuerpos en la solución amortiguadora de dilución: 4,86  $\mu$ g/ml DyLight 647 Estreptavidina (Pierce 21824); 1  $\mu$ g/ml Lance Eu-Anti-fosfotirosina (PerkinElmer AD0069).

Se agregan 5  $\mu$ l/pocillo en la solución amortiguadora de dilución y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos.

- 10 Se agregan 10  $\mu$ l/pocillo de la mezcla de anticuerpos y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos (4 horas para el tiempo total durante la noche).

Las placas se leen a una emisión de 665 nm y 620 nm sobre el protocolo Analyst GT HTRF\_SP\_A o el protocolo EnVision, TR-FRET de Steve.

- 15 **5.2.7 Protocolo de ensayo funcional Syk (expresión de CD69 en células B primarias estimuladas por anti-IgM)**

Células: Las células B primarias se purifican a partir de las preparaciones de células de capa leucocitaria obtenidas de donantes humanos sanos en el banco de sangre de San Diego (SDBB). Las células se mantienen en RPIM/FBS al 10%.

- 20 Reactivos: Fragmento F(ab') AffiniPure IgM antihumano de cabra (Jackson, cat 109-006-129, 1,3 mg/ml); CD69 antihumano marcado con PE (BD Pharmingen, cat. 555531, 2 mls); 7AAD (BD Pharmingen, cat. 559925, 2 mls); reactivo de enriquecimiento de células B RosetteSep (Stem Cell Technologies, cat. 15064, 10 mls); Ficoll-Paque Plus (Amersham, cat. 17-440-02); solución amortiguadora de tinción FBS (BD Pharmingen).

- 25 Protocolo: (i) La preparación de células de capa leucocitaria se ordena con antelación a SDBB (generalmente se ordenan dos en caso de que se presente alguna dificultad con alguna de ellas); (ii) las células B se purifican mediante el uso del procedimiento de selección negativa de RosetteSep de la siguiente forma:

- a. Se agregan 2,0 mL de un reactivo de RosetteSep a 40 mL de capa leucocitaria. Cada capa leucocitaria generalmente es de 80-100 mL. La mezcla se mezcla suavemente y se deja asentar a temperatura ambiente durante 20 minutos (puede ocurrir alguna sedimentación).
- 30 b. En un matraz de cultivo tisular, se mezclan 40 ml de capa leucocitaria con un volumen igual de FBS filtrado estéril al 2% en PBS (no calcio/magnesio).
- c. Se agregan 35 mL de esta capa leucocitaria diluida a cada uno de los cinco tubos de polipropileno cónicos de 50 mL. Se agregan lentamente 14 mL de Ficoll Paque bajo la capa leucocitaria y en el fondo de cada tubo (con cuidado de que no se mezcle con la capa leucocitaria).
- d. Los tubos se hacen girar a 2.200 rpm durante 20 minutos en una centrifugadora de mesa Sorvall con freno.
- 35 e. Después de la centrifugación, las células deberían estar visibles en la interfaz de suero/Ficoll. El suero se

aspira suavemente hasta un punto cerca de la interfaz. Con una pipeta de Pasteur y Pipetteman, la capa celular se extrae de la interfaz con cuidado de extraer el menor Ficoll posible.

5 f. Las células recuperadas se diluyen (aproximadamente 10 ml) en 100 mL de FBS al 2% en PBS, se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos y el granuloso celular se resuspende en 5-10 mL de medio de cultivo RPMI, en función de la recuperación de las células anticipada.

10 Las células se cuentan y la densidad celular se ajusta a 1 mln/ml en un medio de cultivo en RPMI. La placa de pretratamiento del compuesto en un formato de fondo redondo de 96 pocillos se prepara con un volumen celular suficiente para cubrir el número de pocillos deseado, en el supuesto de 50 µl células/pocillo en la placa de tratamiento. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyen en 1:50 en un medio de cultivo RPMI. Se agregan 22 µL del compuesto diluido a 200 µL células en la placa de pretratamiento del compuesto. La mezcla se coloca en una incubadora de cultivo tisular durante 30-60 minutos.

15 Se preparan 20 µg/ml de solución anti-IgM en el medio de cultivo RPMI. Se agregan 50 µL de solución anti-IgM por pocillo en una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos (placa de estimulación celular). Se incluyen únicamente los medios de cultivo procesados de control. Con una pipeta multicanal se agregan 50 µL de las células pretratadas del compuesto a la placa que contiene anti-IgM. La mezcla se coloca nuevamente en una incubadora de cultivo tisular durante 12-14 horas.

20 La placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio se vacía y la placa se seca suavemente con papel secante. Se prepara solución de anticuerpo suficiente para cubrir la placa, en el supuesto de 100 µL de solución amortiguadora de tinción que contiene 5 µL de anticuerpo/pocillo CD69. Se agregan 100 µL de solución de anticuerpo por pocillo, la placa se golpea suavemente para mezclarla, se cubre con papel de aluminio y se coloca en un cajón a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. La placa se lava una vez con 250 µL de solución amortiguadora de tinción, se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. El granuloso celular final se resuspende en 100 µL de solución amortiguadora de tinción y se lee sobre citómetro.

## 25 **5.2.8 Ensayo funcional S.O.P de Syk (secreción de hexosaminidasa beta dependiente de IgE de la línea de mastocitos humanos LAD2)**

Resumen: Las células LAD2 se colocan en placas de formato de 96 pocillos, se sensibilizan a través de FcepsilonR con NP-IgE y se desgranulan mediante entrecruzamiento con NP<sub>16</sub>-BSA. Los sobrenadantes se recolectan y los componentes de gránulo secretores, incluida la hexosaminidasa beta, se miden en varios ensayos colorimétricos.

30 Células: Las células LAD2 son proporcionadas por el laboratorio de Metcalf a NIH. Para una descripción detallada de la derivación, las características y el crecimiento/almacenamiento de estas células consulte la publicación original (Kirshenbaum, et al., *Leukemia Research* 27:677-682, 2003). Las células crecen bastante lentamente, duplicándose cada 10 a 14 días, por lo que es necesario alimentarlas mediante hemidepleción todas las semanas y raras veces fue necesario separarlas. Medio de cultivo: suplemento de suero StemPro-34 plus (Invitrogen) con 100 ng/ml SCF humano recombinante (BioSource). Las células pueden mantenerse en cultivo durante aproximadamente 15 pasajes antes de sufrir cambios en la morfología y la funcionalidad.

40 Reactivos: nitrofenil-IgE quimérico humano (Serotec, MCA333S, 20 ug/ml solución concentrada); NP<sub>16</sub>-BSA (Biosearch Technologies, N5050-10 mg, 10 mg/ml solución concentrada); sustrato de PNAG (p-Nitrofenil N-acetil-β-D-Glucosaminida; Sigma N-9376) 0,004 M = 1,37 mg/ml; preparar 1,37 mg/ml en solución amortiguadora de citrato/fosfato, 150 µL/muestra (llevará 30-60 minutos a 37 °C con agitación excéntrica frecuente); solución amortiguadora de citrato/fosfato (ácido cítrico anhidro 0,04 M (FW 192 g/mol); 2 mL de ácido cítrico 1M (Hampton Research); Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,02 M; 2 mL de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,5 M (SIGMA), utilizar NaOH 5N a pH de 4,6 (aprox. 1 mL) por 50 ml sol.; solución amortiguadora de Tyrode modificada (polvo de solución amortiguadora de Tyrode (SIGMA, T2145) un vial en 1 L de agua destilada; dejar que el polvo se disuelva y a continuación agregar lo siguiente: solución amortiguadora HEPES de 1 M, pH 7,8 a 20 mM finales (1:50), NA<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,5M a 0,5 mM finales (1:1000), 0,04% BSA (400 mg/L), pH debe ser 7,4; solución de detención de glicina (glicina 0,32 M, 2,4 g/100 ml; carbonato de sodio 0,2 M (FW 106 g/mol), 2,5 g/100 ml).

50 Protocolo: las LAD2 se remueven suavemente del matraz de cultivo, se recolectan y se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio de cultivo procesado se extrae y se guarda. Las células se resuspenden a 0,8-1 millón/ml en un medio de cultivo procesado. 100 µL de NP-IgE 0,5 ug/ml se colocan en placas en el medio de cultivo procesado en una placa de 96 pocillos de fondo redondo. Nota: la solución de IgE necesita ser clarificada para extraer los agregados mediante centrifugación a >10.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se agregan 100 µL de células a la placa y se vuelven a colocar en la incubadora de cultivo tisular durante 12 a 14 horas para sensibilizar las células y cargar los receptores de FcepsilonR. La solución amortiguadora de Tyrode modificada fría se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche.

A la mañana siguiente, la placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio se extrae con una pipeta multicanal. Los granulados celulares se resuspenden en 100 ul de solución amortiguadora de Tyrode modificada con

trituration suave (5 carreras). Las células se dejan reposar durante 3,5 horas en la incubadora de cultivo tisular. Nota: durante este período será necesario calentar la solución amortiguadora de citrato/ fosfato a 37 °C y a continuación resuspender el sustrato de PNAG a 1,3 mg/ml con agitación excéntrica periódica. Las series de compuestos se diluyen 1:50 en solución amortiguadora de Tyrode modificada y a continuación se agregan 11 µL de compuesto, sin mezclado adicional, a cada pocillo (lo que proporciona una concentración final de 0,2% dmsó). El compuesto se preincuba durante 30-60 minutos en la incubadora de cultivo tisular.

Se agregan 12 µL de 1,0 µg/ml NP<sub>16</sub>-BSA diluida en la solución amortiguadora de Tyrode modificada. El volumen total en este momento es de 123 µL. Puede agregarse ionomicina a 100 nM finales en lugar de NP-BSA como un control independiente de Syk para la estimulación. Se incuba en la incubadora de cultivo tisular durante 90 minutos.

10 La placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, se transfieren 75 µL de sobrenadante (SN) a la placa de 96 pocillos vacía para su almacenamiento. El SN restante se extrae de la placa de células y se descarta. Se agregan 125 µL de triton X-100 al 0,1% en la solución amortiguadora de Tyrode modificada al granulado celular, se pipetea hacia arriba y hacia abajo para lisar las células, y la mezcla se incuba sobre hielo durante 15 minutos.

15 Se agregan 30 µL del sobrenadante de la placa de almacenamiento o 5 µL de lisado de granulado celular más 25 µL de solución de Triton al 0,1% a nuevas placas de fondo plano de 96 pocillos en una disposición idéntica para la lectura de la placa final. Se agregan 150 µL de sustrato de PNAG a todos los pocillos. La placa se incuba en una incubadora bacteriana a 37 °C durante 1 hora.

Se agregan 50 µL de solución de detención a cada pocillo. Los pocillos con mayor actividad serán los de color amarillo más brillante. La placa se lee inmediatamente a 405 nm.

20 Se calcula el porcentaje de liberación por pocillo (después de la sustracción del fondo de todos los pocillos) =  $100 \times (\text{SN} / (\text{SN} + 6 \times \text{lisado de células}))$ . Porcentaje de liberación neta =  $100 \times (\text{estimulación de SN} - \text{SN PBS}) / (\text{estimulación de SN} + \text{estimulación de lisado de células} - \text{SN PBS})$ .

25 Criterio de control de calidad del ensayo: 3 parámetros principales de la realización del ensayo: 1) los valores porcentuales de liberación deben ser entre un 10% y un 20% en IgE- y en los pocillos tratados con DMSO (40% de liberación con ionomicina de 100 nM); 2) los valores de IC<sub>50</sub> con compuestos de la herramienta Syk deben encontrarse en el intervalo de 50-200 nM; 3) Z' para el ensayo debe ser >0,55.

### 5.2.9 Protocolo de ensayo de biomarcador Syk (medición de fosfoBLNK por PhosFlow en Ramos estimulado por anti-IgM)

30 Células: el linfoma de células B de Ramos (clon RA1, CRL1596) de ATCC creció rápidamente y fue necesario dividirlo 1:20 cada 3-4 días para su mantenimiento. Las células crecen en RPIM/FBS al 10%.

Reactivos: fragmento F(ab') AffiniPure IgM antihumano de cabra (Jackson, cat. 109-006-129, 1,3 mg/ml); anti-fosfoBLNK PE de ratón (pY84, BD Pharmingen, cat. 558442); reactivo CytoFix (BD Pharmingen, cat. 554655); Perm/solución amortiguadora de lavado I (BD Pharmingen, cat. 557885, 10× solución); solución amortiguadora de tinción BSA (BD Pharmingen, cat 554657).

35 Protocolo: las células de Ramos se separan 1:1 con un medio de cultivo fresco el día anterior al experimento. El día del experimento, las células se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. Se guarda todo el medio de cultivo procesado. Las células se resuspenden a 1 mln/ml en un medio de cultivo procesado. La placa de pretratamiento del compuesto se prepara en un formato de fondo redondo de 96 pocillos con un volumen celular suficiente para cubrir el número de pocillos deseado, en el supuesto de 50 µl células/pocillo en la placa de tratamiento, por ejemplo, para 4 pocillos se agregan 200 µL de células. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyen 1:50 en un medio de cultivo procesado. Se agregan 22 µL de compuesto diluido a 200 µL de células en la placa de pretratamiento del compuesto. La mezcla se coloca nuevamente en la incubadora de cultivo tisular durante 30-60 minutos. El reactivo CytoFix se precalienta en un baño de agua a 37 °C antes de estimular las células.

45 Se preparan 40 µg/ml de solución anti-IgM en el medio de cultivo procesado. Se agregan 50 µL de solución anti-IgM por pocillo en una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos (placa de estimulación celular). Se incluyen únicamente los medios de cultivo procesados de control. Con el uso de una pipeta multicanal, se agregan rápidamente 50 µL de las células pretrazadas con el compuesto a la placa que contiene anti-IgM y la placa se vuelve a colocar en la incubadora de cultivo tisular durante 10 minutos.

50 Se agrega un volumen igual (100 µL) de reactivo CytoFix precalentado a todos los pocillos de la placa de estimulación celular. La placa se coloca nuevamente en la incubadora de cultivo tisular durante 10 minutos, se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, el medio se vierte suavemente y la placa se seca con papel secante.

55 Se agregan 100 µL de Perm/solución amortiguadora de lavado I a todos los pocillos. La placa se deja a temperatura ambiente durante 10 minutos, se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, el medio se vierte suavemente y la placa se seca con papel secante. Las células se lavan tres veces con 200 µL de solución amortiguadora de tinción BSA. La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante.

## ES 2 383 370 T3

Se prepara solución de anticuerpo suficiente para cubrir la placa, en el supuesto de 100  $\mu\text{L}$  de solución amortiguadora de tinción que contiene 5  $\mu\text{L}$  de anticuerpo pBLNK/pocillo. Se agregan 100  $\mu\text{L}$  de solución de anticuerpo por pocillo, la placa se golpea suavemente para mezclarla, se cubre con papel de aluminio y se coloca en un cajón a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- 5 La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. La placa se lava una vez con 200  $\mu\text{L}$  de solución amortiguadora de tinción. La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. El granulado celular final se resuspende en 100  $\mu\text{L}$  de solución amortiguadora de tinción y se lee sobre citómetro.

Se encontró que los compuestos de la Tabla 1 tenían los siguientes valores en los ensayos de detección de mTOR y IKK-2.

Compuesto	mTOR IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	IKK-2 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Tyk2 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Syk IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
1	***	*	ND	ND
2	*	*	ND	ND
3	ND	**	ND	ND
4	*	*	ND	ND
5	*	*	ND	ND
6	*	*	ND	ND
7	ND	*	ND	ND
8	****	*	ND	*
9	****	*	ND	ND
10	****	*	ND	ND
11	***	*	ND	ND
12	*****	**	ND	ND
13	*	*	ND	*
14	*****	*	ND	ND
15	*****	*	ND	ND
16	*****	ND	ND	ND
17	*****	ND	ND	ND
18	*	ND	ND	ND
19	*	ND	ND	ND
20	*	ND	ND	ND
21	***	ND	ND	ND
22	*	ND	ND	ND

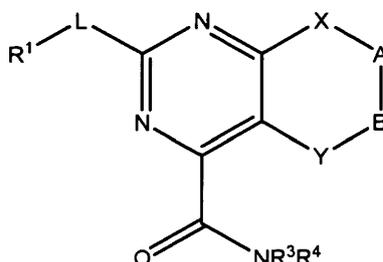
ES 2 383 370 T3

Compuesto	mTOR IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IKK-2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Tyk2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Syk IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
23	*	ND	ND	ND
24	****	ND	ND	ND
25	****	ND	ND	ND
26	*	ND	ND	ND
27	***	*	ND	ND
28	*	ND	ND	ND
29	*	ND	ND	ND
30	****	ND	ND	ND
31	*	ND	ND	ND
32	*****	***	ND	ND
33	*****	*	ND	ND
34	*	ND	ND	ND
35	**	****	ND	ND
36	*	*	ND	ND
37	***	*	ND	ND
38	ND	ND	ND	*
39	***	ND	ND	ND
42	*	ND	*	ND
47	*****	ND	***	ND
50	*****	*****	**	ND
54	*****	ND	ND	*****
69	*****	ND	*****	ND
77	*****	ND	*****	ND
99	*	ND	*****	ND
101	*****	ND	ND	***

En la tabla mostrada anteriormente, se utiliza el sistema a continuación: \*\*\*\*\* = 0,1-5  $\mu$ M, \*\*\*\* = 5,1-10  $\mu$ M, \*\*\* = 10,1-20  $\mu$ M, \*\* = 20,1-30  $\mu$ M, \* = >30  $\mu$ M. "ND" significa que el compuesto no fue probado contra ninguna esa enzima particular.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

5  $R^1$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

-X-A-B-Y- juntos forman  $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ ,  $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ ,  $-N(R^2)C(O)NH-$ ,  $-N(R^2)CH=N-$ , o  $-C(R^2)=CHNH-$ ;

L es un enlace directo, NH u O;

10  $R^2$  es alquilo $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

$R^3$  y  $R^4$  son independientemente H o alquilo $C_{1-8}$ ;

15 donde los grupos que se encuentran sustituidos están sustituidos con uno o más halógenos; alquilo $C_{1-8}$ ; alqueno $C_{2-8}$ ; alquino $C_{2-8}$ ; hidroxilo; alcoxilo $C_{1-8}$ ; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; carbonilo; haloalquilo;  $B(OH)_2$ ; cicloalquilo carbocíclico, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado; amino; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-inferior alquilo;  $CO_2CH_3$ ;  $CONH_2$ ;  $OCH_2CONH_2$ ;  $NH_2$ ;  $SO_2NH_2$ ;  $OCHF_2$ ;  $CF_3$ ; o grupos  $OCF_3$ , donde cada uno de estos grupos se encuentra opcionalmente sustituido;

20 donde arilo denota un grupo carbocíclico aromático no saturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados; heteroarilo denota un sistema anular arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N como átomos del anillo donde el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono; cicloalquilo denota un anillo carbocíclico no aromático saturado o no saturado; y heterocicloalquilo denota un cicloalquilo no aromático donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se encuentran reemplazados independientemente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N;

25 con la condición de que  $R^2$  no sea una furanosida sustituida o no sustituida y que el compuesto no sea 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida, 2-metil-9- $\beta$ -D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-2,9-difenil-7H-purina-6-carboxamida, o 8,9-dihidro-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-9-fenil-7H-purina-6-carboxamida.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde -X-A-B-Y- juntos forman  $-N(R^2)C(O)NH-$ .

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido; o donde  $R^1$  es piridina sustituida o no sustituida.

40 4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido; o donde  $R^1$  es fenilo sustituido o no sustituido.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido; o donde  $R^1$  es ciclopentilo sustituido o no sustituido.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido; o donde R<sup>2</sup> es fenilo sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es alquilo sustituido o no sustituido; o donde R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido.

5 8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido; donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido;

donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(W)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es alquilo<sub>C1-8</sub> sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o

10 donde -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es alquilo<sub>C1-8</sub> sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es:

9-bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	N-metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(2-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	N,N-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-cicloheptil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-metoxifenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	Bencil-4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purina-9(8H)-il)piperidina-1-carboxilato;
9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purina-6-carboxamida;	6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;	2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;	9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-terc-Butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurina-6-il)]-N-metilcarboxamida;
2-fenil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-carboxamida;	[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurina-6-il)]-N,N-dimetil carboxamida;
2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;	9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-il) benzoato de metilo;	2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(3-Cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(2-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-Ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	Ácido 4-[6-Carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-il] benzoico;
3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-il)benzoato de metilo;	Ácido 3-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-il) benzoico;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-9-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-Indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;

2-(4-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,5-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-(3-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-(2-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida;
2-(1H-Indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2,3-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-[4-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-[3-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-[4-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-[3-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2-Metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2,4-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-2-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2-Clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida;
8-Oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(2, 3, 4-Trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(1H-Benzod[imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-[3-(Acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida;	9-(4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-[3-(Difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-[5-(Difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(1H-benzod[imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(6-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

ES 2 383 370 T3

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-Bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(5-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	Carbamato de trans-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-ilamino) ciclohexilo;
(R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	(S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
Carbamato de (cis)-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-2-ilamino) ciclohexilo;	2-(trans-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(cis-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
(R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	(S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-(2-Hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(Bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(2-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-terc-Butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-Indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(2-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2- metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(1H-Indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(Ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-Hidroxifenil)-9-isobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-2-(3- hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9- ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-Ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin- 6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro- 2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-Ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil- 8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-Bencimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;	2-(4-(Aminometil)fenil)-9-(2- metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	9-(trans-4-Aminociclohexil)-2-(3- hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	(R)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
(S)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(3-(Aminometil)fenil)-9-(2- metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;	2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(cis- 4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

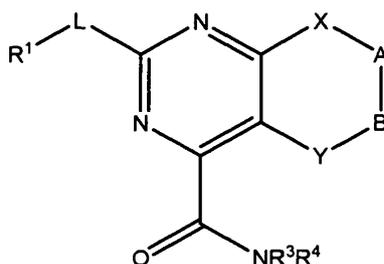
2-(1H-Benzod[imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(3-Hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida; o

9-(2-Isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5 o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde:

R¹ es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

-X-A-B-Y- juntos forman -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)CH=N-, o -C(R²)=CHNH-;

L es un enlace directo, NH u O;

10 R² es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R³ y R⁴ son independientemente H o alquiloC<sub>1-8</sub>;

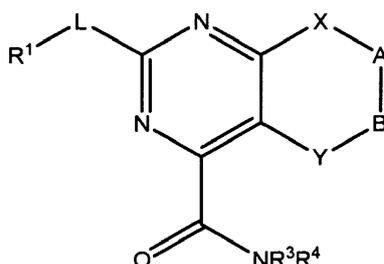
15 donde los grupos que se encuentran sustituidos están sustituidos con uno o más halógenos; alquiloC<sub>1-8</sub>; alquenoC<sub>2-8</sub>; alquinoC<sub>2-8</sub>; hidroxilo; alcoxiloC<sub>1-8</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; carbonilo; haloalquilo; B(OH)₂; cicloalquilo carbocíclico, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado; amino; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-inferior alquilo; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; o grupos OCF₃, donde cada uno de estos grupos se encuentra opcionalmente sustituido;

20 donde arilo denota un grupo carbocíclico aromático no saturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados; heteroarilo denota un sistema anular arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N como átomos del anillo donde el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono; cicloalquilo denota un anillo carbocíclico no aromático saturado o no saturado; y heterocicloalquilo denota un cicloalquilo no aromático donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se encuentran reemplazados independientemente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N;

25 con la condición de que R² no sea una furanosida sustituida o no sustituida y que el compuesto no sea 9-(2-hidroxietil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida o 9-(3-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida.

30 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 adecuada para la administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

12. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

5 -X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)CH=N-, o -C(R<sup>2</sup>)=CHNH-;

L es un enlace directo, NH u O;

R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquiloC<sub>1-8</sub>;

10 donde los grupos que se encuentran sustituidos están sustituidos con uno o más halógenos; alquiloC<sub>1-8</sub>; alquenoC<sub>2-8</sub>; alquinoC<sub>2-8</sub>; hidroxilo; alcoxiloC<sub>1-8</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; carbonilo; haloalquilo; B(OH)<sub>2</sub>; cicloalquilo carbocíclico, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado; amino; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-inferior alquilo; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; o grupos OCF<sub>3</sub>, donde  
15 cada uno de estos grupos se encuentra opcionalmente sustituido;

donde arilo denota un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados; heteroarilo denota un sistema anular arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N como átomos del anillo donde el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono; cicloalquilo denota un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado; y heterocicloalquilo denota un cicloalquilo no aromático donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se encuentran reemplazados independientemente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N;

20 con la condición de que R<sup>2</sup> no sea una furanosida sustituida o no sustituida para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, una afección inflamatoria, una afección inmunológica o una afección metabólica.

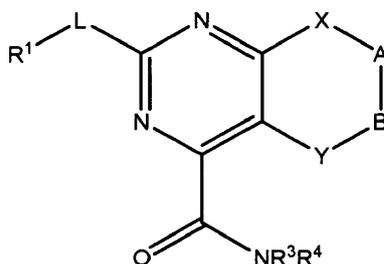
25 **13.** El compuesto de la reivindicación 12, donde el cáncer es de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello del útero, mamas, ovarios, testículos, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro o sistema nervioso central;

donde la afección inflamatoria es soriasis, asma, rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, diabetes u obesidad;

30 donde la afección inmunológica es artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Grave o diabetes; o

donde la afección metabólica es obesidad o diabetes.

35 **14.** Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

-X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)CH=N-, o -C(R<sup>2</sup>)=CHNH-;

5 L es un enlace directo, NH u O;

R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

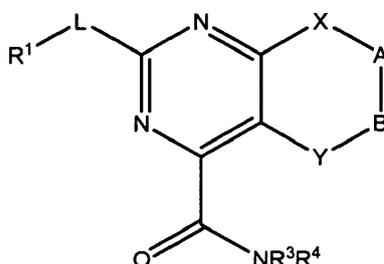
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquiloC<sub>1-8</sub>;

10 donde los grupos que se encuentran sustituidos están sustituidos con uno o más halógenos; alquiloC<sub>1-8</sub>; alquenoC<sub>2-8</sub>; alquinoC<sub>2-8</sub>; hidroxilo; alcoxiloC<sub>1-8</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; carbonilo; haloalquilo; B(OH)<sub>2</sub>; cicloalquilo carbocíclico, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado; amino; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-inferior alquilo; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; o grupos OCF<sub>3</sub>, donde cada uno de estos grupos se encuentra opcionalmente sustituido;

15 donde arilo denota un grupo carbocíclico aromático no saturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados; heteroarilo denota un sistema anular arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N como átomos del anillo donde el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono; cicloalquilo denota un anillo carbocíclico no aromático saturado o no saturado; y heterocicloalquilo denota un cicloalquilo no aromático donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se encuentran reemplazados independientemente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N;

20 para su uso en el tratamiento o prevención de una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de la quinasa en una célula que expresa dicha quinasa.

15. Un método in vitro para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula:



25 o su sal farmacéuticamente aceptable, donde:

R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

-X-A-B-Y- juntos forman -N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)CH=N-, o -C(R<sup>2</sup>)=CHNH-;

30 L es un enlace directo, NH u O;

R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquiloC<sub>1-8</sub>;

35 donde los grupos que se encuentran sustituidos están sustituidos con uno o más halógenos; alquiloC<sub>1-8</sub>; alquenoC<sub>2-8</sub>; alquinoC<sub>2-8</sub>; hidroxilo; alcoxiloC<sub>1-8</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; carbonilo; haloalquilo; B(OH)<sub>2</sub>; cicloalquilo carbocíclico, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado; amino; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-inferior alquilo; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; o grupos OCF<sub>3</sub>, donde cada uno de estos grupos se encuentra opcionalmente sustituido;

40 donde arilo denota un grupo carbocíclico aromático no saturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados; heteroarilo denota un sistema anular arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N como átomos del anillo donde el resto de los átomos del anillo son átomos

de carbono; cicloalquilo denota un anillo carbocíclico no aromático saturado o no saturado; y heterocicloalquilo denota un cicloalquilo no aromático donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se encuentran reemplazados independientemente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N.