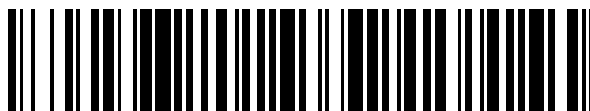


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 403**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2010** **PCT/US2010/051872**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011** **WO11044394**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010** **E 10822718 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016** **EP 2486039**

54 Título: **Derivados de purina útiles como inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

07.10.2009 US 249349 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2016

73 Titular/es:

**SLOAN KETTERING INSTITUTE FOR CANCER
RESEARCH (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**CHIOSIS, GABRIELA;
TALDONE, TONY y
SUN, WEILIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 589 403 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina útiles como inhibidores de HSP90

Declaración sobre Solicitudes Relacionadas

- 5 Esta solicitud se relaciona con la Solicitud de Patente Norteamericana No. 12/307.063 presentada el 30 de diciembre de 2008, y la Solicitud de Patente Norteamericana No. 11/814.506, presentada el 23 de julio de 2007.

Antecedentes de la Invención

Esta solicitud se refiere a compuestos que inhiben la proteína de choque térmico 90 (Hsp90, por sus siglas en inglés).

- 10 La familia Hsp90 de proteínas tiene cuatro miembros reconocidos en células de mamífero: Hsp90 α y β , Grp94 y Trap-1. La Hsp90 α y β existe en el citosol y el núcleo en asociación con un número de otras proteínas. La Hsp90 en sus varias formas es la chaperona celular más abundante, y ha mostrado en sistemas experimentales que se requiere para el plegado dependiente de ATP de proteínas desnaturalizadas o "desplegadas". Por consiguiente, se ha propuesto para funcionar como parte de la defensa celular contra el estrés. Cuando las células se exponen al calor u otras tensiones ambientales, la agregación de proteínas desplegadas se impide por vías que catalizan su
- 15 replegamiento o degradación. Este proceso depende de la asociación de la proteína desplegada de una manera ordenada, con varias chaperonas (Hsp 60, 90 y 70 y p23), formando un "complejo de replegamiento" y finalmente la liberación dependiente de ATP de las chaperonas de la proteína replegada.

- 20 La Hsp90 puede también desempeñar un papel en mantener la estabilidad y función de proteínas mutadas. Parece requerirse para la expresión de p53 mutado y v-src en un grado mucho mayor que para sus contrapartes de tipo silvestre. Se ha sugerido que esto ocurre como un resultado de la supresión mediada por Hsp90 de los fenotipos de mutaciones que llevan al despliegue de proteína.

- 25 La Hsp90 es también necesaria para la maduración conformacional de varias proteínas esenciales involucradas en la respuesta del crecimiento de la célula a factores extracelulares. Estos incluyen los receptores esteroides así como ciertas cinasas de transmembrana (es decir, serina cinasa Raf, v-src y Her2). El mecanismo por el cual Hsp90 afecta a estas proteínas no se entiende completamente, sino parece ser similar a su función en el replegamiento de las proteínas. En el caso del receptor de progesterona, se ha mostrado que la unión y liberación de Hsp90 del receptor ocurre en una manera cíclica en combinación con la liberación de otras chaperonas e inmunofilinas y se requiere para la unión de alta afinidad del esteroide al receptor. Así, Hsp90 podrá funcionar como un regulador
- 30 fisiológico de vías de señalización, incluso en la ausencia de estrés.

- La Hsp90 ha mostrado sobreexpresarse en tumores de múltiples tipos y como una función de transformación oncogénica. Si desempeña un papel necesario en mantener la transformación es desconocido, pero podría tener por lo menos tres funciones en este respecto. Las células cancerosas crecen en un ambiente de hipoxia, pH bajo y concentración de nutrientes baja. También se adaptan rápidamente a o se seleccionan para llegar a ser resistentes
- 35 a la radiación y agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Así, el papel general de Hsp90 en mantener la estabilidad de proteínas bajo estrés puede ser necesario para la viabilidad celular bajo estas condiciones. En segundo lugar, las proteínas oncogénicas mutadas están contenidas en células cancerosas. Algunas de estas son mutaciones de aumento de función que son necesarias para el fenotipo transformado. La Hsp90 puede requerirse para mantener la conformación plegada, funcionalmente activa de estas proteínas. En tercer lugar, la activación de vías de señalización mediada por receptores esteroides, Raf y otros objetivos de Hsp90 son necesarios para el crecimiento y supervivencia de muchos tumores que probablemente también requieren así la Hsp90 funcional.
- 40

- La Hsp90 se ha reconocido como un objetivo viable para agentes terapéuticos. Los miembros de la familia Hsp90 poseen una cavidad única en su región N-terminal que es específica de todas las Hsp90 y se conserva en todas ellas desde bacterias hasta mamíferos, pero que no está presente en otras chaperonas moleculares. El ligando endógeno para esta cavidad no se conoce, pero une ATP y ADP con afinidad baja y tiene actividad de ATPasa débil.
- 45 La geldanamicina (GM, por sus siglas en inglés) y herbimicina (HA, por sus siglas en inglés) que son antibióticos de ansamicina han mostrado unirse a esta cavidad conservada, y esta afinidad de unión se ha mostrado para todos los miembros de la familia Hsp90. La Publicación de Patente Internacional No. WO98/51702 describe el uso de antibióticos de ansamicina acoplados a una mitad de direccionamiento para proporcionar la liberación dirigida de la ansamicina que lleva a la degradación de proteínas y muerte de las células diana. La Publicación de Patente Internacional No. WO00/61578 se relaciona con moléculas bifuncionales que tienen dos mitades las cuales interactúan con la proteína chaperona Hsp90, incluyendo en particular homo- y heterodímeros de antibióticos de ansamicina. Estas moléculas bifuncionales actúan para promover la degradación y/o inhibición de tirosina cinasas
- 50

de la familia HER y son efectivas para el tratamiento de cánceres que sobreexpresan Her-cinasas.

Los agentes terapéuticos de bajo peso molecular ejemplares que se unen a la misma cavidad de unión de Hsp90 como ATP y los antibióticos de ansamicina se describen en las Publicaciones de PCT Nos. WO02/36075, WO09/042646 y WO09/065035, y Publicaciones de Patente Norteamericanas Nos. 2005/0113339, 2005/0004026, 2005/0049263, 2005/0256183, 2005/0119292, 2005/0113340, 2005/0107343, 2008/0096903, 2008/0234297, 2008/0234314 y 2008/0253965.

Otras publicaciones de patente incluyen en particular:

WO 2008/005937 A2 del Instituto de Investigación contra el Cáncer Sloan-Kettering con título "Treatment of Neurodegenerative Diseases through Inhibition of HSP90" (Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas mediante la inhibición de HSP90) describe compuestos de 9H-purin-6-amina sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas mediante la inhibición de HSP90.

La publicación de He et al. titulada "Identification of Potent Water Soluble Purine-Scaffold Inhibitors of the Heat Shock Protein 90" (Identificación de inhibidores hidrosolubles potentes de la proteína de choque térmico 90 con esqueleto de purina) J. Med. Chem. 49:381-390 (2006) describe compuestos de 9H-purin-6-amina sustituidos hidrosolubles y su uso para la inhibición de HSP90.

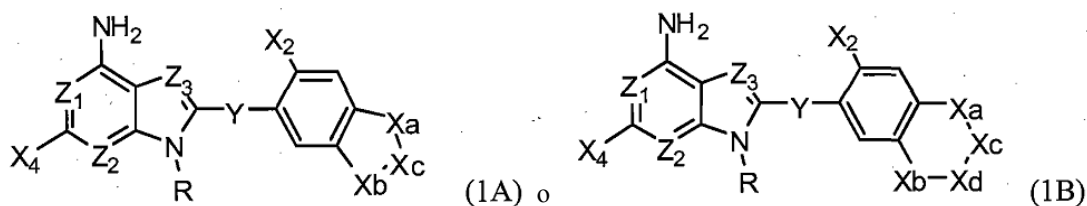
WO 2009/065035 A1 de Myriad Genetics, Inc. con título "Therapeutic Compounds and Their Use in Treating Diseases and Disorders" (Compuestos terapéuticos y su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos) describe compuestos de 8-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina sustituidos para tratar enfermedades y trastornos tales como cánceres.

WO 2007/134298 A2 de Myriad Genetics, Inc. con título "Therapeutic Compounds and Their Use in Cancer" (Compuestos terapéuticos y su uso contra el cáncer) describe compuestos de 5H-purin-6(9H)-ona, 3H-purin-6-amina y 9H-purin-6-amina sustituidos y su uso para el tratamiento del cáncer.

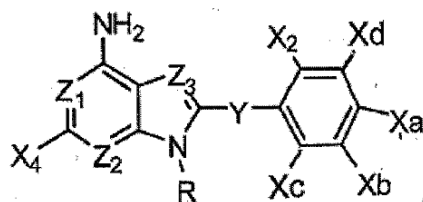
WO 2008/115719 A1 de Curis, Inc. con título "Fused Amino Pyridine as HSP90 Inhibitors" (Aminopiridina fusionada como inhibidores de HSP90) describe compuestos de 3a,4-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina y 3a,4-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina sustituidos y su uso como inhibidores de HSP90.

WO 2006/084030 A2 del Instituto de Investigación contra el Cáncer Sloan-Kettering con título "Small-Molecule HSP90 Inhibitors" (Inhibidores de HSP90 de bajo peso molecular) describe compuestos de 9H-purin-6-amina sustituidos y su uso en la terapia contra el cáncer mediante la inhibición de HSP90.

Muchos de estos agentes terapéuticos de bajo peso molecular que se unen a la misma cavidad de unión de HSP90 como ATP y los antibióticos de ansamicina se basan en un esqueleto del tipo descrito por Chiosis y colaboradores en la Publicación de PCT No. WO02/36075, con variaciones en sustituyentes. En algunos casos, las composiciones pueden describirse por una de las dos siguientes fórmulas generales:



en donde Z₁, Z₂, Z₃ se selecciona de C y N en las cuales numerosas opciones se describen para cada sustituyente variable, dando por resultado un número astronómico de combinaciones y permutaciones. En otros casos, las composiciones pueden describirse por una fórmula estructural en la cual Xa, Xb, Xc y Xd no estén conectados entre sí pero son simplemente sustituyentes en el anillo de benceno. Estas estructuras tienen la fórmula general:



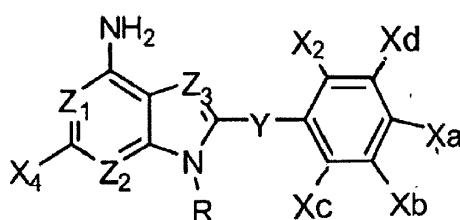
5

(1C)

en donde Z1, Z2, Z3 se selecciona de C y N

en donde se describen numerosas opciones para cada sustituyente variable, lo que resulta en un número astronómico de combinaciones y permutaciones. En otros casos, las composiciones se pueden describir mediante una fórmula estructural en donde Xa, Xb, Xc y Xd no están conectados entre sí sino que son simplemente sustituyentes del anillo de benceno. Estas estructuras tienen la fórmula general:

10



(1C)

en donde Z1, Z2, Z3 se seleccionan de C y N. Mientras estos compuestos son generalmente activos como inhibidores de Hsp90, el nivel de actividad es extremadamente variable con los valores medidos para EC₅₀ y CI₅₀ que son reportados en ambos intervalos micromolar y nanomolar.

15

Resumen de la Invención

La presente solicitud proporciona compuestos útiles en la inhibición de Hsp90, y por lo tanto, en el tratamiento de la enfermedad.

Breve Descripción de las Figuras

20

La fig. 1 muestra ejemplos de grupos arilo no sustituidos, incluyendo algunos grupos arilo heterocíclicos.

La fig. 2 muestra ejemplos de grupos heterocíclicos no sustituidos.

La fig. 3 muestra el volumen del tumor promedio en ratones tratados con el compuesto 1B-1-HCl o con el vehículo.

Descripción Detallada de la Invención

25

La presente invención proporciona compuestos dentro del alcance de la Fórmula 1A con combinaciones particulares de sustituyentes que son efectivos para inhibir Hsp90. Los inhibidores de Hsp90 son reconocidos como efectivos en tratamientos de cáncer, y también pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como se describe en la Publicación de Patente PCT WO2008/005397. El documento WO 2007/14360 describe el uso de inhibidores de Hsp90 en el tratamiento de la neurofibromatosis. Así, los compuestos de la invención puede utilizarse en métodos terapéuticos de la misma manera que se usaron otros inhibidores de Hsp90 conocidos, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un individuo, incluyendo un humano, en necesidad del tratamiento para cáncer, enfermedad neurodegenerativa u otra afección para los cuales la inhibición de Hsp90 es relevante.

30

35

Como se utiliza en esta solicitud, el término "tratamiento" se refiere a retardar el inicio de síntomas, reducir la severidad o retardar la progresión sintomática del cáncer, enfermedad neurodegenerativa u otra afección en el individuo. Una cura de la enfermedad no se requiere que esté dentro del alcance del tratamiento. Además, se apreciará que los resultados específicos de estas metas de tratamiento variarán de individuo a individuo, y que algunos individuos pueden obtener mayores o menores beneficios que el promedio estadístico para una población

representativa. Así, el tratamiento se refiere a la administración de la composición a un individuo en necesidad, con la expectativa que obtendrá un beneficio terapéutico.

El término "administración" se refiere al acto de introducir en el individuo el compuesto terapéutico. En general, cualquier vía de administración puede utilizarse. Así, la administración por vía oral, intratecal, intravenosa, intramuscular o inyección parenteral es apropiada dependiendo de la naturaleza de la afección a tratarse. La administración puede también ser al cerebro por inhalación debido a que hay un compartimiento en el lado superior de la nariz que se conecta con el cerebro sin tener los capilares de BBB. Los compuestos que cruzan la barrera hematoencefálica son preferidos para este modo de administración, aunque esta característica no se requiere estrictamente.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende la cantidad del compuesto administrado y el cronograma de administración que en una base estadística obtiene el resultado de prevenir, reducir la severidad o retardar la progresión de la enfermedad en el individuo. Como se apreciará, las cantidades preferidas variarán de compuesto a compuesto para balancear la toxicidad/tolerancia con eficacia terapéutica y el modo de administración. La determinación de dosis tolerada máxima y del régimen de tratamiento en términos de número y frecuencia de dosificación es una parte rutinaria de la evaluación clínica temprana de un compuesto.

En todos los compuestos de la presente invención, el compuesto puede ser como se representa, o como una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Al nombrar las opciones para X_2 , X_4 y R, el nombre se refiere al tipo de grupo que está unido directamente a la estructura central, en donde dicho grupo puede incluir una funcionalidad adicional.

Así, el grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado que es un hidrocarburo lineal, o ramificado y el grupo "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado cíclico, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, en los cuales el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono.

Tal grupo alquilo o cicloalquilo puede incluir sustituyentes distintos al hidrógeno, por ejemplo un grupo que contiene oxígeno que incluye, sin limitación, hidróxido y alcoxi; un grupo de halógeno; un grupo que contiene nitrógeno que incluye sin limitación amino, amida y alquilamino; un grupo arilo; un grupo que contiene azufre que incluye sin limitación tioalquilo; y/o un grupo cíclico no aromático que incluye heterociclos y carbociclos. Los átomos de carbono en estos sustituyentes pueden aumentar el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo a más de 10 sin apartarse de la invención. Todas las referencias a los grupos alquilo o los grupos cicloalquilo en la especificación y reivindicaciones de los mismos comprenden los grupos alquilo o cicloalquilo sustituidos y no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

El grupo "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo lineal, o ramificado y el "grupo cicloalquenilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y por lo menos un enlace doble, en el cual el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono. El grupo alquenilo o cicloalquenilo puede incluir cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente para un grupo alquilo o cicloalquilo. Todas las referencias a los grupos alquenilo o cicloalquenilo en la especificación y reivindicaciones de la misma comprenden grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

El grupo "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo lineal, o ramificado, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y por lo menos un enlace triple, en el cual el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono. El grupo alquinilo puede incluir cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente para un grupo alquilo o alquenilo. Todas las referencias a los grupos alquinilo en la especificación y reivindicaciones de la misma comprenden los grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

El grupo "arilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un anillo aromático simple. El grupo arilo incluye heteroarilo. (Ver Fig. 1). Los grupos arilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Cuando X_2 , X_4 y R se identifican como un grupo arilo, un átomo del anillo de arilo se une directamente a un átomo de la estructura central. Un sustituyente de ariloxi es un grupo arilo conectado con la estructura central a través de un átomo de oxígeno. El grupo arilo puede incluir cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente para un grupo alquilo, y además un grupo arilo puede incluir un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo. Todas las referencias a los grupos arilo en la especificación y reivindicaciones de la misma comprenden los grupos arilo sustituidos y no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

El grupo "amino" se refiere a cualquier grupo que consista en un nitrógeno unido por enlaces sencillos a átomos de carbono o hidrógeno. En ciertos casos, el nitrógeno del grupo amino está unido directamente a la estructura central. En otros casos, un grupo amino puede ser un sustituyente en o dentro de un grupo, con el nitrógeno del grupo amino

unido a la estructura central a través de uno o más átomos de intervención. Los ejemplos de grupos amino incluyen grupos NH_2 , alquilamino, y alquenilamino y la mitad heterocíclica no aromática que contiene N (es decir, aminas cíclicas). Los grupos amino pueden ser sustituidos o no sustituidos. Todas las referencias a los grupos amino en la especificación y reivindicaciones de la misma comprenden grupos amino sustituidos e no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

El grupo "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

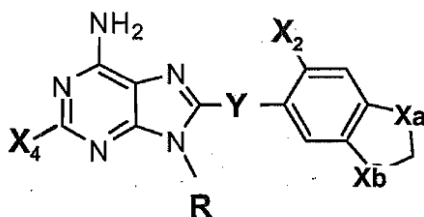
El grupo "heterocíclico" se refiere a una mitad que contiene por lo menos un átomo de carbono, y por lo menos un átomo de un elemento distinto al carbono, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno dentro de una estructura del anillo. Estos grupos heterocíclicos pueden ser cualquiera de los anillos aromáticos o anillos no aromáticos saturados e insaturados. Algunos ejemplos se dan en la Fig. 2. Los grupos heterocíclicos pueden ser sustituidos o no sustituidos. Todas las referencias a los grupos heterocíclicos en la especificación y reivindicaciones comprenden grupos heterocíclicos sustituidos e no sustituidos a menos que el contexto sea claramente lo contrario.

En los compuestos de la invención, todos los átomos tienen suficientes sustituyentes de hidrógeno o no hidrógeno para satisfacer la valencia, o el compuesto incluye un contraión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en el caso de una amina cuaternaria.

En las estructuras indicadas más adelante, se proporcionan ejemplos en los cuales todos los Z_1 , Z_2 y Z_3 son nitrógeno. Se pretende que estos ejemplos sean ilustrativos y no se pretende que excluyan opciones en las cuales uno o más de Z_1 , Z_2 y Z_3 sean carbono. En particular, las composiciones correspondientes en las cuales Z_2 o Z_3 es carbono se consideran dentro del alcance de esta descripción.

G. Estructuras de fórmula 1A en las cuales Xa y Xb son ambos O

De acuerdo con la invención, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la cual Xa y Xb son O y Xc es CH_2 . Así, los compuestos de esta modalidad pueden representarse por la fórmula general



en donde:

(2)

en la cual Xa y Xb son O,

Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{S}-$,

X_4 es hidrógeno o halógeno; y

X_2 y R son una combinación seleccionada de:

(i) X_2 es un cianoalquilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido y R es un grupo aminoalquilo primario, alquilaminoalquilo secundario, alquilaminoalquilo terciario o trialquilamonioalquilo lineal, ramificado, sustituido o no sustituido; o

(ii) X_2 es un arilo, un alquinilo, un cicloalquilo o un grupo cicloalquenilo y R es:

(a) hidrógeno; o (b) un alquilo C_1 a C_{10} , alquenilo C_2 a C_6 o alquinilo C_2 a C_6 de cadena lineal o ramificada, que está sustituido o sin sustituir; o (c) aminoalquilo, alquilaminoalquilo secundario o terciario o trialquilamonioalquilo;

G-I. En algunas modalidades de la invención, X_2 es un grupo arilo. En estas modalidades, R puede ser cualquiera de los grupos descritos como un sustituyente en el nitrógeno en la posición 9 en esta solicitud.

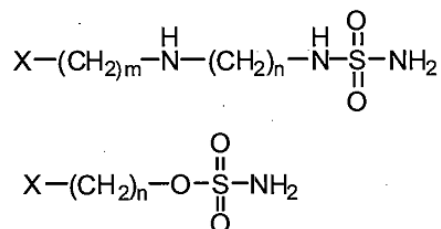
En algunas modalidades dentro de este grupo, R incluye un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas modalidades, R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquilo-amino-alquilo secundario o terciario. Los grupos R específicos incluyen sin limitación 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino)etilo, 3-(neopentilamino)propilo, 2-(isobutil-

amino)etilo, 2-(etilo, isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropilamino)etilo, 2-(hidroxietilo, isopropilamino)etilo, 3-(etilamino)propilo, 3-(etilo, metilamino)propilo, 2-(neopentilamino)etilo, 3-(metilo, isopropilamino)propilo, 3-(etilo, isopropilamino)propilo, 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo, 3-(metilo, propargilamina)propilo, 2-(metilo, propargilamina)etilo, 3-(alilo, metilamino)propilo y 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

- 5 En las modalidades de la invención dentro de este grupo, R tiene la fórmula

síto de unión a 9N



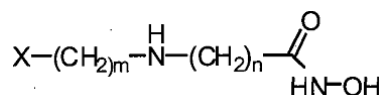
10

donde $m = 2-3$ y $n = 1-6$.

En modalidades dentro de este grupo, R tiene la fórmula

síto de unión a 9N

15



donde $m = 2-3$ y $n = 1-6$.

En modalidades específicas, X_2 es un heterociclo.

En modalidades específicas, X_2 es fenilo, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, tiazol, oxazol o pirrolo.

- 20 En modalidades específicas del X_2 es fenilo, furano, metilfurano, tiofeno, pirazol, tiazol, oxazol o imidazol.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2-, 3-furano o 5-metil-2-furano.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2-, 3-furano o 5-metil-2-furano.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2-, 3-furano o 5-metil-2-furano.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2-, 3-furano o 5-metil-2-furano.

- 25 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2- o 3-tiofeno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2- o 3-tiofeno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2- o 3-tiofeno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2- o 3-tiofeno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2- o 3-pirazol.

- 30 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2- o 3-pirazol.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2- o 3-pirazol.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2- o 3-pirazol.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

- 35 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-

metil-2-oxazolilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es fenilo opcionalmente sustituido.

5 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es fenilo opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es fenilo opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es fenilo opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es piridina opcionalmente sustituida.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es piridina opcionalmente sustituida.

10 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es piridina opcionalmente sustituida.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es piridina opcionalmente sustituida.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es isooxazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es isooxazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es isooxazol opcionalmente sustituido.

15 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es isooxazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es imidazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es imidazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es imidazol opcionalmente sustituido.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es imidazol opcionalmente sustituido.

20 En estas modalidades particulares, R puede ser cualquiera de los tipos de los grupos descritos antes.

Los ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta modalidad de la invención se enumeran en las Tablas 4A, 4C, 4D Y 4F. Como se muestra, en las modalidades preferidas de fórmula (2) en las cuales X₂ es un grupo arilo, X₄ es H, cloro o flúor.

25 La Tabla 2G muestra los valores medidos para EC₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 y en el lisado de células SkBr3 para los compuestos 4A-1 a 4A-8, 4C1 a 4C-11, 4C14, 4C-16, 4C-38 a 4C-41, 4D-1 a 4D-3, 4D-16, 4D-17, 4F-1, 4G-1 a 4G-7, 4G-9, 4H-1 a 4H-7 de acuerdo con esta modalidad de la invención la cual incorpora un hidrógeno como X₄ y en el cual Y es S o un flúor como X₄ y en el cual Y es -CH₂-. Los valores bajos deseables de EC₅₀ se observaron para varios ejemplos.

30 **G-II.** En algunas modalidades de la invención, X₂ es un grupo alquínilo. En estas modalidades, R puede ser cualquiera de los grupos descritos como un sustituyente en el nitrógeno en la posición 9 en esta solicitud.

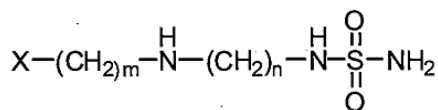
En algunas modalidades, cuando X₂ es alquínilo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

En una modalidad adicional, cuando X₂ es alquínilo, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquilo-amino-alquilo secundario o terciario o un grupo trialkilaminoalquilo.

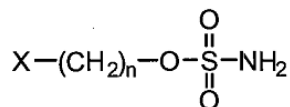
35 Los grupos R específicos incluyen sin limitación 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino)etilo, 3-(neopentilamino)propilo, 2-(isobutil-amino)etilo, 2-(etilo, isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropilamino)etilo, 2-(hidroxietilo, isopropilamino)etilo, 3-(etilamino)propilo, 3-(etilo, metilamino)propilo, 2-(neopentilamino)etilo, 3-(metilo, isopropilamino)propilo, 3-(etilo, isopropilamino)propilo, 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo, 3-(metilo, propargilamina)propilo, 2-(metilo, propargilamina)etilo, 3-(alilo, metilamino)propilo, 3-(propilo, propano) y 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

40 En modalidades de la invención cuando X₂ es alquínilo, R tiene la fórmula

sitio de unión a 9N



5

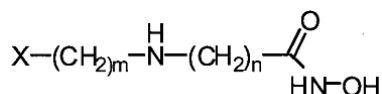


donde m = 2-3 y n = 1-6.

En modalidades cuando X₂ es alquínilo, R tiene la fórmula

sitio de unión a 9N

10



donde m = 2-3 y n = 1-6.

En modalidades específicas, X₂ es acetileno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es acetileno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es acetileno.

15 En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es acetileno.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es acetileno.

En estas modalidades particulares, R puede ser cualquiera de los tipos de los grupos descritos antes.

20 Los ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta modalidad de la invención se enumeran en las Tabla 4B. Como se muestra, en las modalidades preferidas de fórmula (2) en las cuales X₂ es un grupo alquínilo, X₄ es H, cloro o flúor.

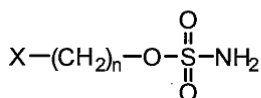
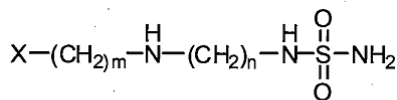
La Tabla 2H muestra los valores medidos para EC₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 y en el lisado de células SkBr3 para los compuestos 4B-1 a 4B-4, 4B13 y 4B-14 de acuerdo con esta modalidad de la invención que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la cual Y es S, o un flúor como X₄ y en la cual Y es -CH₂-. Se observaron valores bajos deseables de EC₅₀.

25 **G-III.** En algunas modalidades de la invención, X₂ es un grupo ciano o cianoalquilo. En estas modalidades, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquilo-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilamonioalquilo. Los grupos R específicos incluyen sin limitación 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino)etilo, 3-(neopentilamino)propilo, 2-(isobutil-amino)etilo, 2-(etilo, isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropilamino)etilo, 2-(hidroxietilo, isopropilamino)etilo, 3-(ciclopentilo, metilamino)propilo, 3-(etilamino)propilo, 3-(etilo, metilamino)propilo, 2-(neopentilamino)etilo, 3-(metilo, isopropilamino)propilo, 3-(etilo, isopropilamino)propilo, 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo, 3-(metilo, propargilamina)propilo, 2-(metilo, propargilamina)etilo, 3-(alilo, metilamino)propilo y 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

En otras modalidades en las cuales X₂ es el grupo cianoalquilo, R es

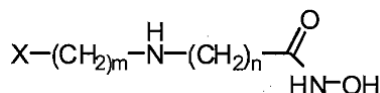
el sitio de unión 9N

35



donde m = 2-3 y n = 1-6, o

sitio de unión 9N



donde m = 2-3 y n = 1-6.

- 5 Un ejemplo específico de un compuesto de acuerdo con esta modalidad de la invención se enumera en la Tabla 4E.

La Tabla 21 muestra los valores medidos para EC₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 y en el lisado de células SkBr3 para los compuestos (4E-1 a 4E-4) de acuerdo con esta modalidad de la invención que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la cual Y es S o un flúor como X₄ y en la cual Y es -CH₂-. Se observaron valores bajos deseables de EC₅₀ para varios ejemplos.

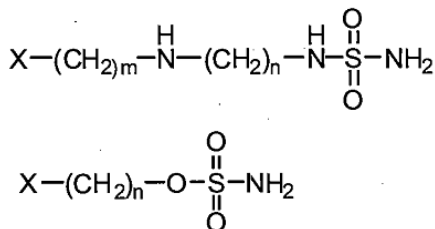
- 10 **G-IV.** En algunas modalidades de la invención, X₂ es un cicloalquilo (carbocíclico saturado) o cicloalqueno. En estas modalidades, R puede ser cualquiera de los grupos descritos como un sustituyente en el nitrógeno en la posición 9 en esta solicitud.

En algunas modalidades dentro de este grupo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

- 15 En una modalidad adicional dentro de este grupo, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquilo-amino-alquilo secundario o terciario o un grupo trialquilamonioalquilo. Los grupos R específicos incluyen sin limitación 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino)etilo, 3-(neopentilamino)propilo, 2-(isobutil-amino)etilo, 2-(etilo, isopropilamino)etilo, 3-(isopropilamino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropilamino)etilo, 2-(hidroxietilo, isopropilamino)etilo, 3-(etilamino)-propilo, 3-(etilo, metilamino)propilo, 2-(neopentilamino)etilo, 3-(metilo, isopropilamino)propilo, 3-(etilo, isopropilamino)propilo, 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo, 3-(metilo, propargilamina)propilo, 2-(metilo, propargilamina)etilo, 3-(alilo, metilamino)propilo, propilo, 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

En las modalidades de la invención dentro de este grupo, R tiene la fórmula

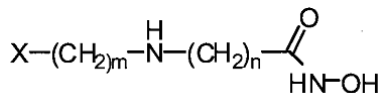
sitio de unión a 9N



donde m = 2-3 y n = 1-6.

- 30 En modalidades cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión a 9N



donde m = 2-3 y n = 1-6.

- 35 En modalidades específicas, X₂ es un cicloalquilo con un anillo.

En modalidades específicas, X₂ es un ciclopropano, un ciclobutano o un ciclopentano.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es ciclopentilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es ciclopentilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es ciclopentilo.

En modalidades particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es ciclopentilo.

En estas modalidades particulares, R puede ser cualquiera de los tipos de los grupos descritos antes.

Los ejemplos específicos de compuestos de este tipo se muestran en la Tabla 4I.

5 La tabla 2J muestra los valores medidos para EC₅₀ en lisados de células cerebrales de JN PL3 y en el lisado de células SkBr3 para el compuesto 4I-12 de acuerdo con esta modalidad de la invención la cual incorpora un hidrógeno como X₄ y en la cual Y es S. Se observaron valores bajos deseables de EC₅₀ para varios ejemplos.

10 La Tabla 2G muestra los resultados para EC₅₀ medidos en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para los compuestos enumerados en la Tabla 4A. Como se muestra, los compuestos de este tipo son generalmente más activos con respecto a células cancerosas del cerebro. Como se muestra, la mayor actividad se observó para el compuesto 4A-1, en el cual no hay sustituyente en el grupo fenilo X₂, y la menor actividad se ve para los compuestos 4A-3 y 4A-4 en los cuales el electrón que retira los sustituyentes CF₃ está en las posiciones meta.

15 Una modalidad de la invención, por lo tanto, tiene la estructura (2) mostrada antes, en la cual Y es S, X₄ es hidrógeno, X₂ es fenilo, sustituido opcionalmente en la posición para, y R incluye un heteroátomo de nitrógeno, y por lo tanto es un alquilamino, un (alquilamino)alquilo o (dialquilamino)alquilo. Los grupos R preferidos de este tipo son como se enumeraron antes.

20 Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es alquilino se muestran en la Tabla 4B. La Tabla 2H muestra los resultados para EC₅₀ para la unión de Hsp90 en lisados de células cerebrales JNPL3. Como se muestra, todos los compuestos analizados fueron activos, sin embargo, aquellos con un sustituyente de acetileno, tal como 4B-1, 4B-4, 4B-13 y 4B-14, fueron más activos.

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es un grupo arilo que contiene un átomo de oxígeno se muestran en la Tabla 4C. Los grupos de sustituyente adecuados específicos son 2-furanilo, 3-furanilo y 5-metil-2-furanilo.

25 La Tabla 2G muestra los resultados para EC₅₀ para la unión de Hsp90 en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para algunos de los compuestos mostrados en la Tabla 4C. Todos los compuestos muestran buena actividad en ambos sistemas experimentales. En la Tabla 4C, el compuesto 4C-11 tiene X₂ = isoxazol, mientras que 4C-11, 4C-38 y 4C-39 tienen X₂ = oxazolilo, incluyendo un nitrógeno y un oxígeno. Los compuestos con X₂ = 2-oxazolilo (4C-38 y 4C-39) fueron más activos que aquellos con X₂ = isooxazolilo (4C-11).

30 Ejemplos de compuestos dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es un grupo arilo que contiene un átomo de azufre en el anillo de arilo se muestran en la Tabla 4D. La Tabla 2G muestra los resultados para EC₅₀ para la unión de Hsp90 en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para algunos de los compuestos mostrados en la Tabla 4D. Todos los compuestos muestran buena actividad en ambos sistemas experimentales. En la Tabla 4D, los compuestos 4D-16 y 4D-17 tienen X₂ = 2-tiazolilo, incluyendo un nitrógeno y un oxígeno.

35 Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es -CN o cianoalquilo se muestran en la Tabla 4E. La Tabla 21 muestra los resultados para EC₅₀ para Hsp90 unido en lisados de células cerebrales JNPL3 para los dos compuestos -CN mostrados en la Tabla 4E. Ambos compuestos muestran buena actividad en ambos sistemas experimentales.

40 Un ejemplo de un compuesto dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es un anillo arilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo arilo, a condición de que no haya también un oxígeno en el anillo, se muestra en la Tabla 2 (etiquetado como 4F-1). En el compuesto 4F-1, X₂ es 4-piridinilo. X₂ también puede ser 2-piridinilo, 3-piridinilo, o pirazinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo o 4-piridazinilo.

La EC₅₀ para Hsp90 unida a células de cáncer de mama SKBr3 y células cerebrales JNPL3 se determinó para el compuesto 4F-1 como de 9.620 nM y 4.120 nM, respectivamente.

45 Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima modalidad de la invención, en la cual X₂ es anillos arilo de 5 miembros que contienen 2 nitrógenos en el anillo se muestran en la Tabla 4G. Los grupos X₂ específicos mostrados son 3-, 4 - y 5-pirazolilo. Otros ejemplos de grupos X₂ en esta categoría son 4- o 5-imidazolilo.

50 La EC₅₀ para Hsp90 unida a células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 se determinó para algunos de los compuestos enumerados en la Tabla 4G. Los resultados se resumen en la Tabla 2K. Se observaron particularmente buenos resultados para compuestos 4G-3, 4G-6 y 4G-9 en los cuales el sustituyente es

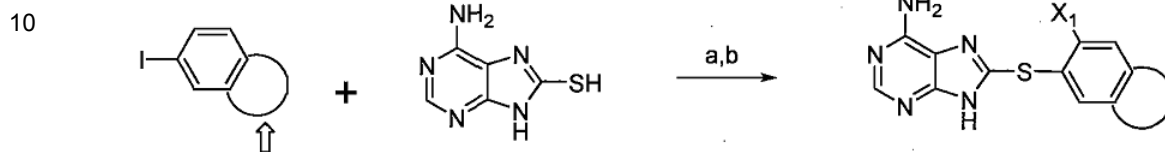
un 3-pirazolilo.

Los ejemplos de compuestos de la invención, incluyen los compuestos en los cuales X_2 es un grupo pirrolilo. En algunas modalidades, los grupos X_2 son 2- o 3-pirrolilo.

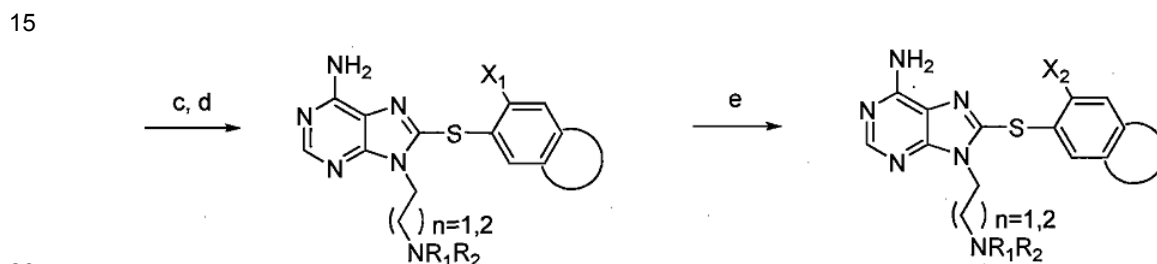
La EC_{50} para Hsp90 unida a células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 se determinaron para algunos de los compuestos y los resultados se resumen en la Tabla 2L.

Métodos Sintéticos

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas (1A) y (1B) pueden hacerse a través de la aplicación de las siguientes metodologías.

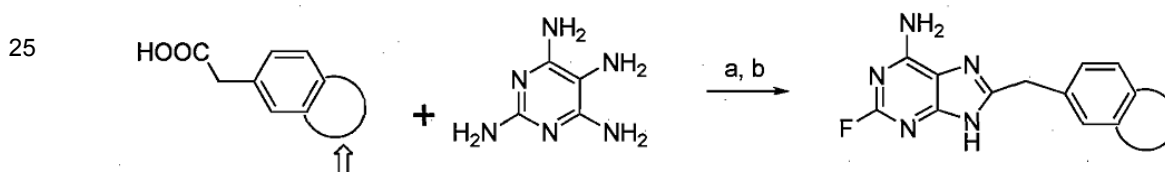


anillo de 5 o 6 miembros

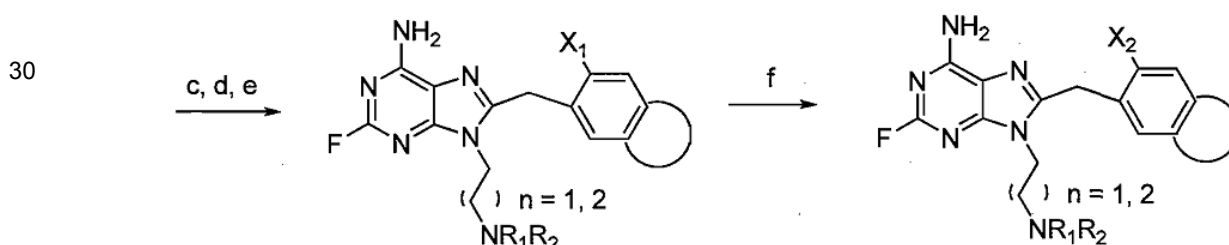


(a) Cul, neocuproina, NaOf-Bu, DMF, 110°C, (b) NIS, acetonitrilo, RT, (c) CS_2CO_3 , 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano, (d) HNR_1R_2 , DMF, ta, (e) X_2M , Pd (cat.), DMF, 50-100°C.

Esquema 1



anillo de 5 o 6 miembros



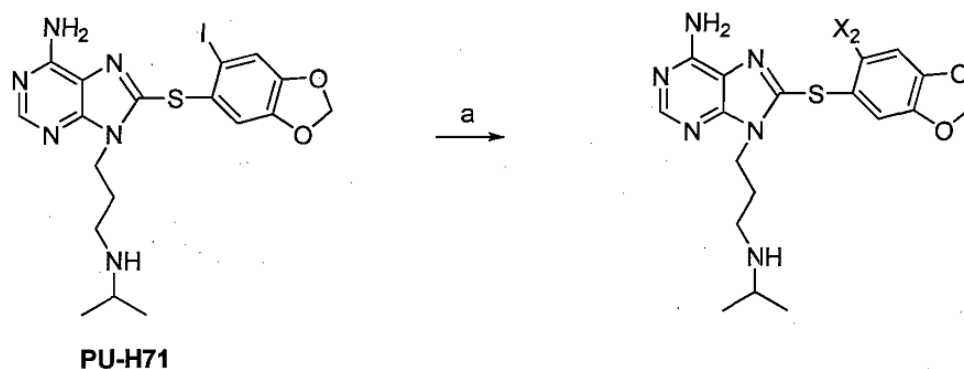
(a) trifenilfosfito, piridina, microondas, (b) HF-piridina, $NaNO_2$, (c) NIS, acetonitrilo, ta, (d) CS_2CO_3 , 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano, (e) HNR_1R_2 , DMF, ta, (f) X_2M , Pd (cat.), DMF, 50-100°C.

Esquema 2

Métodos Generales: Los espectros 1H y ^{13}C RMN se registraron en un instrumento Bruker 500 MHz. Los

desplazamientos químicos se presentan en valores δ en ppm en campos más bajos respecto al TMS como el estándar interno. Los datos de ^1H se informan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración. Los desplazamientos químicos de ^{13}C se informan en valores δ en ppm en campos más bajos respecto al TMS como el estándar interno. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un sistema Waters LCT Premier. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un Waters Acquity Ultra Performance LC con detector de ionización por electrospray y SQ. Los análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento se realizaron en un sistema de autopurificación Waters con PDA, MicroMass ZQ, y detector ELSD, y una columna de fase inversa (Waters X-Bridge C18, 4.6 x 150 mm, 5 μm) usando un gradiente de; método A (a) H_2O + 0.1% de TFA y (b) CH_3CN + 0.1% de TFA, 5 a 95% de b durante 10 minutos a 1.2 ml/min; método B (a) H_2O + 0.1% de TFA y (b) CH_3CN + 0.1% de TFA, 20 a 90% de b durante 16 minutos a 1.0 ml/min. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice con malla No. 230-400 (EMD, por sus siglas en inglés).

Los compuestos específicos se sintetizaron como sigue;



Reactivos y condiciones: (a) RB(OH)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, NaHCO_3 , H_2O , DMF, 90°C .

Esquema 3. Acoplamiento de Suzuki de PU-H71.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ2-388]. Ácido fenilborónico (10.7 mg, 0.0876 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (0.5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después el nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH-NH_3 (7N), 10:1) para dar 19.8 mg (73%) de **DZ2-388**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8.14 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (septete, J = 6.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 156.0, 153.4, 152.1, 151.1, 150.3, 149.4, 142.3, 141.8, 130.4, 129.1, 128.7, 120.3, 119.8, 115.7, 112.2, 103.8, 52.2, 43.2, 41.1, 27.6, 19.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 463.1916; encontrado 463.1905; HPLC: método A R_t = 6.50, método B R_t = 7.40.

8-(6-(4-tert-butilfenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ2-390]. Ácido 4-tert-butilfenilborónico (15.6 mg, 0.0876 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (0.5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 : EtOAc : MeOH-NH_3 (7N), 4:5:2:1) para dar 25.0 mg (83%) de **DZ2-390**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8.11 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.92 (septete, J = 6.5 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 155.9, 153.3, 151.9, 151.8, 150.9, 150.2, 149.2, 141.9, 138.8, 130.0, 125.9, 120.4, 120.3, 115.4, 112.3, 103.6, 50.6, 44.0, 41.8, 35.4, 31.8, 29.3, 21.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 519.2542; encontrado 519.2545; HPLC: método A R_t = 7.43, método B R_t =

9.45.

8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina

[DZ2-391]. Ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (22.6 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (0.5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:5:2:1) para dar 24.4 mg (70%) de **DZ2-391**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.71 (s amplio, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 (septete, J = 6.2 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 152.3, 151.5, 149.6, 148.6, 147.5, 142.1, 137.2, 131.2 (q, J = 33 Hz), 129.6, 123.1 (q, J = 270 Hz), 121.3, 119.6, 119.4, 114.9, 110.8, 102.4, 49.5, 42.8, 40.6, 28.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 599.1664; encontrado 599.1653; HPLC: método A R_t = 7.45, método B R_t = 9.38.

8-(6-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina

[DZ2-392]. Ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (14.5 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:5:2:1) para dar 25.3 mg (85%) de **DZ2-392**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.01 (s amplio, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.78 (septete, J = 6.3 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 152.4, 151.5, 149.9, 148.5, 148.0, 147.1, 139.6, 130.0, 127.8, 120.5, 119.7, 112.8, 111.7, 111.0, 101.7, 49.3, 43.1, 40.9, 40.4, 28.9, 21.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 506.2338; encontrado 506.2330; HPLC: método A R_t = 5.72, método B R_t = 5.12.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

[DZ2-395]. Ácido 2-tienilborónico (11.2 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 12.5:1) para dar 12.4 mg (45%) de **DZ2-395**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (septete, J = 6.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.2, 152.0, 151.1, 149.4, 148.8, 148.4, 140.5, 132.9, 127.8, 126.9, 126.3, 119.2, 119.0, 114.6, 111.8, 102.3, 49.6, 42.5, 40.6, 27.8, 20.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$, 469.1480; encontrado 469.1461; HPLC: método A R_t = 6.38, método B R_t = 7.18.

8-(6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina

[DZ3-4]. Ácido 2-furanilborónico (9.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 12.5:1) para dar 19.1 mg (72%) de **DZ3-4**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.18 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 1.8, 3.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.3, 152.2, 151.2, 150.9, 149.5, 148.14, 148.08, 142.4, 129.0, 119.2, 117.5, 114.5, 111.5, 110.0, 109.0, 102.3, 42.8, 41.0, 28.5, 21.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 453.1709; encontrado 453.1705; HPLC: método A R_t = 6.23, método B R_t = 6.82.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

[DZ3-3]. Ácido 4-metoxifenilborónico (13.3 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 12.5:1) para dar 20.5 mg (71%) de **DZ3-3**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25

(s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.92 (s amplio, 2H), 4.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (septete, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 154.3, 152.5, 151.5, 148.6, 147.8, 147.5, 139.0, 132.5, 130.4, 120.6, 119.8, 113.5, 113.0, 111.0, 101.8, 55.3, 49.1, 43.2, 40.9, 29.2, 22.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 493.2022; encontrado 493.2010; HPLC: método A $R_t = 6.57$, método B $R_t = 7.55$.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(piridin-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-5]. Ácido 4-piridinilborónico (10.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 12.5:1) para dar 14.8 mg (55%) de **DZ3-5**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.53 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.1, 152.0, 151.2, 150.0, 148.90, 148.85, 148.69, 137.9, 124.5, 119.1, 117.7, 115.3, 110.6, 102.5, 49.2, 42.8, 40.7, 28.4, 21.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 464.1869; encontrado 464.1848; HPLC: método A $R_t = 5.13$, método B $R_t = 2.57$.

8-(6-(4-bromofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-6]. Ácido 4-bromofenilborónico (17.6 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 4:5:2:1) para dar 13.9 mg (44%) de **DZ3-6**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.69 (s amplio, 2H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.50 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.2, 152.0, 151.2, 149.8, 149.1, 148.2, 139.8, 139.1, 131.2, 131.0, 122.0, 119.0, 117.9, 115.0, 111.1, 102.4, 50.1, 42.1, 40.2, 27.3, 20.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$, 541.1021/543.1001; encontrado 541.1016/543.1004; HPLC: método A $R_t = 6.93$, método B $R_t = 8.30$.

8-(6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-27]. Ácido 3-furanilborónico (9.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 23.9 mg (90%) de **DZ3-27**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.93 (septete, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.1, 151.8, 151.0, 149.7, 149.0, 147.8, 142.6, 140.4, 131.7, 124.2, 118.9, 117.8, 114.8, 111.5, 110.7, 102.1, 49.2, 42.6, 40.6, 28.0, 20.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 453.1709; encontrado 453.1711; HPLC: método A $R_t = 6.18$, método B $R_t = 6.67$.

5-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído[DZ3-33]. Ácido 2-formil-5-furanilborónico (12.3 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 9.5 mg (34%) de **DZ3-33**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 9.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.31 (septete, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 177.5, 156.8, 154.5, 152.2, 151.9, 151.4, 150.1, 149.7, 148.1, 127.5, 124.3, 119.2, 118.7, 115.7, 112.7, 109.9, 102.9, 51.3, 41.8, 40.4, 26.4, 19.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 481.1658; encontrado 481.1657; HPLC: método A $R_t = 5.87$, método B $R_t = 5.93$.

8-(6-(1H-pirrol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-29]. Ácido 1-N-boc-pirrol-2-borónico (18.5 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se

repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. DMF se eliminó bajo presión reducida y al residuo resultante se agregó CH₂Cl₂ (1.5 ml) y TFA (0.3 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:9:2:1) para dar 5.8 mg (22%) de **DZ3-29**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.17 (t, 7 = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (septete, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆N₇O₂S, 452.1869; encontrado 452.1872; HPLC: método A *R*_t = 6.13, método B *R*_t = 6.43.

8-(6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-30]. Pinacol éster del ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (25.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO₃ (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 13.7 mg (53%) de **DZ3-30**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (septete, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.0, 152.1, 151.2, 149.7, 148.9, 147.5, 133.6, 132.0, 119.8, 119.1, 117.9, 115.3, 110.9, 102.1, 49.2, 42.9, 40.8, 28.3, 21.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅N₈O₂S, 453.1821; encontrado 453.1819; HPLC: método A *R*_t = 5.60, método B *R*_t = 4.87.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-35]. 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (21.9 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO₃ (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:9:2:1) para dar 11.5 mg (42%) de **DZ3-35**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.93 (s amplio, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇N₆O₃S, 467.1865; encontrado 467.1869; HPLC: método A *R*_t = 6.49, método B *R*_t = 7.53.

2-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo [DZ3-39]. Pinacol éster del ácido 4-isoxazolborónico (20.5 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO₃ (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 10.3 mg (%) de **DZ3-39**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.08 (septete, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.2, 152.1, 152.0, 151.5, 150.8, 148.6, 147.7, 129.5, 119.2, 117.6, 116.2, 110.3, 102.7, 49.8, 42.5, 40.7, 27.7, 22.9, 20.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₄N₇O₂S, 426.1712; encontrado 426.1712; HPLC: método A *R*_t = 5.69, método B *R*_t = 4.57.

8-(6-(1H-pirrol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-41]. Pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (30.9 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO₃ (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 7.9 mg (30%) de **DZ3-41**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (septete, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.4, 152.1, 152.0, 151.0, 149.4, 146.7, 135.9, 131.6, 122.1, 119.1, 117.8, 117.5, 114.6, 111.0, 109.2, 101.9, 53.6, 42.6, 40.6, 27.8, 20.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆N₇O₂S, 452.1869; encontrado 452.1862; HPLC: método A *R*_t = 6.02, método B *R*_t = 6.27.

9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-

44], Pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (18.2 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 20.1 mg (74%) de **DZ3-44**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.91 (s amplio, 2H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (septete, J = 6.3 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 152.7, 151.7, 149.3, 149.0, 147.0, 140.6, 138.5, 127.7, 123.3, 120.0, 113.8, 111.7, 107.4, 102.5, 49.6, 43.2, 41.1, 37.1, 29.1, 22.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$, 467.1978; encontrado 467.1985; HPLC: método A R_t = 5.74, método B R_t = 5.20.

8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-46]. Ácido 1H-pirazol-3-borónico (33 mg, 0.293 mmol) se agregó a **PU-H71** (50 mg, 0.0975 mmol) y NaHCO_3 (24.6 mg, 0.293 mmol). DMF (2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 mg, 0.0098 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 3.7 mg (8%) de **DZ3-46**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (septete, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.5, 152.2, 152.1, 150.7, 149.5, 148.5, 148.3, 119.3, 119.1, 114.6, 114.5, 111.0, 110.9, 106.1, 102.3, 51.1, 41.7, 40.3, 26.0, 18.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$, 453.1821; encontrado 453.1826; HPLC: método A R_t = 5.65, método B R_t = 4.83.

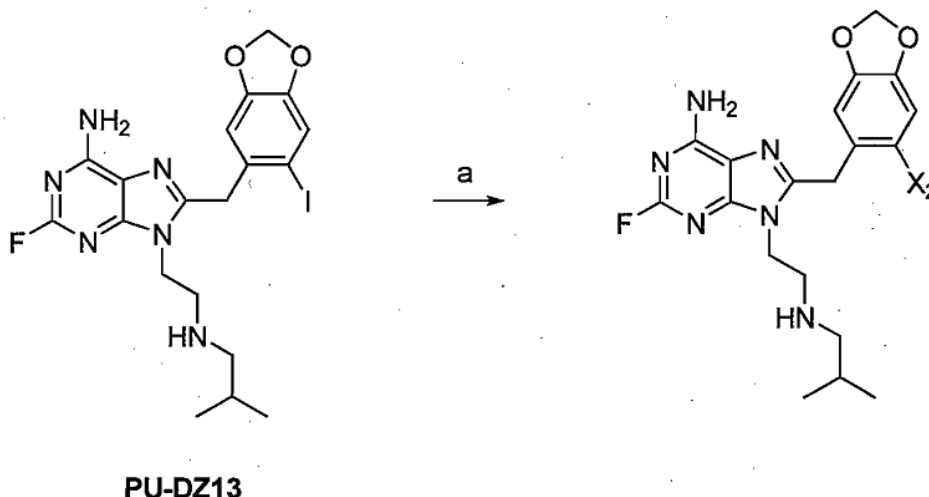
9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(isoxazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-49]. Pinacol éster del ácido 4-isoxazolborónico (20.5 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se intentó purificar mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:7:2:1) para dar 7.4 mg (28%) de una mezcla inseparable de **DZ3-49** y **DZ3-39** en una proporción de aproximadamente 71:29, respectivamente, como se determinó por HPLC. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (septete, J = 7.1 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1; HPLC: método A R_t = 5.67 (**DZ3-39**, 29%) y 5.87 (**DZ3-49**, 71%); método B R_t = 4.58 (**DZ3-39**, 34%) y 5.57 (**DZ3-49**, 66%).

4-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzaldehído [DZ3-50]. Ácido 4-formilfenilborónico (13 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 18.8 mg (66%) de **DZ3-50**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 10.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (septete, J = 6.4 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 192.3, 154.1, 151.9, 151.0, 149.8, 148.8, 148.5, 146.4, 139.5, 135.3, 130.0, 129.4, 119.0, 117.7, 115.0, 110.8, 102.4, 49.9, 42.2, 40.3, 27.4, 20.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 491.1865; encontrado 491.1877; HPLC: método A R_t = 6.23, método B R_t = 6.83.

6-(3-(6-amino-8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propilamino)hexilcarbamato de tert-butilo [TT-V-43 A]. Ácido bis(trifluorometil)fenilborónico (22.7 mg, 0.0878 mmol) se agregó a **PU-H71-C6-conector** (39.2 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 10:1) para dar 27.7 mg (63%) de **TT-V-43A**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.80 (s amplio, 2H), 4.68 (s amplio, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.30-1.53 (m, 15H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 756.2767; encontrado 756.2753; HPLC: método A R_t =

8.17, método B R_t = 11.00.

N¹-(3-(6-amino-8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)hexano-1,6-diamina [TT-V-47B]. **TT-V-43A** (26 mg, 0.0344 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1.2 ml) y TFA (0.3 ml) se agregó y agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se secó bajo alto vacío durante 2 h para dar **TT-V-47B**. Se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 7:1) para dar mg (%) de **TT-V-47B**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.28 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 656.2242; encontrado 656.2242; HPLC: método A R_t = 6.98, método B R_t = 8.38.



Reactivos y condiciones: (a) $\text{RB}(\text{OH})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, NaHCO_3 , H_2O , DMF, 90°C .

Esquema 4. Acoplamiento de Suzuki de PU-DZ13.

2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-25]. Ácido 2-furanilborónico (9.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) para dar 19.1 mg (72%) de **DZ3-25**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 1.4, 3.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.9 (d, J = 208.5 Hz), 156.2 (d, J = 20.2 Hz), 152.6, 152.3 (d, J = 18.3 Hz), 151.9, 147.9, 147.1, 142.1, 126.1, 124.3, 115.8, 111.3, 110.0, 108.7, 108.2, 101.6, 57.0, 48.1, 42.3, 32.0, 27.7, 20.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$, 453.2050; encontrado 453.2041; HPLC: método A R_t = 7.10, método B R_t = 8.52.

2-fluoro-8-((6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-26]. Ácido 3-furanilborónico (9.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) para dar 23.4 mg (88%) de **DZ3-26**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.70 (s amplio, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9 (d, J = 208.5 Hz), 156.2 (d, J = 20.3 Hz), 152.7 (d, J = 18.2 Hz), 152.2, 147.5, 146.9, 143.1, 140.1, 127.0, 125.7, 124.7, 116.6, 111.8, 110.2, 109.4, 101.4, 57.5, 48.5, 43.0, 31.9, 28.1, 20.4; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$, 453.2050; encontrado 453.2044; HPLC: método A R_t = 7.10, método B R_t =

8.50.

8-((6-(1H-pirrol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-31].

Ácido 1-N-boc-pirrol-2-borónico (18.5 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. DMF se eliminó bajo presión reducida y al residuo resultante se agregó CH_2Cl_2 (1.5 ml) y TFA (0.3 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:15:2:1) para dar 5.2 mg (20%) de **DZ3-31**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 6.91 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.08 (dd, $J = 1.4, 3.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.8 (d, $J = 208.1$ Hz), 156.4 (d, $J = 20.0$ Hz), 152.9, 152.3 (d, $J = 21.2$ Hz), 147.4, 129.8, 127.9, 126.7, 118.5, 110.5, 109.3, 108.7, 108.6, 101.5, 56.6, 47.4, 41.1, 31.6, 27.1, 20.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_2$, 452.2210; encontrado 452.2212; HPLC: método A $R_t = 7.02$, método B $R_t = 8.30$.

5-(6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído [DZ3-34].

Ácido 2-formil-5-furanilborónico (12.3 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 2.0 mg (7%) de **DZ3-34**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 9.47 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_4$, 481.2000; encontrado 481.1984; HPLC: método A $R_t = 6.61$, método B $R_t = 7.62$.

8-((6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-32].

Pinacol éster del ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (25.8 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.15 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.00584 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 10.6 mg (40%) de **DZ3-32**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.50 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.6 (d, $J = 208.3$ Hz), 156.3 (d, $J = 19.6$ Hz), 152.3, 152.1 (d, $J = 21.2$ Hz), 147.3, 147.1, 126.4, 126.2, 120.1, 115.8, 110.7, 109.9, 101.4, 56.3, 47.3, 40.8, 31.9, 27.0, 20.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_8\text{O}_2$, 453.2163; encontrado 453.2162; HPLC: método A $R_t = 6.23$, método B $R_t = 6.55$.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ3-36].

4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (21.9 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:15:2:1) para dar 15.6 mg (57%) de **DZ3-36**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.21 (s amplio, 2H), 6.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$, 467.2207; encontrado 467.2200; HPLC: método A $R_t = 7.29$, método B $R_t = 9.13$.

8-((6-(1H-pirrol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-38].

Pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (30.9 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h, después at 120°C durante 6.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:7:2:1) para dar 20.9 mg (79%) de **DZ3-38**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s amplio, 1H), 6.85 (s, 1H),

6.83 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.34 (s amplio, 2H), 6.23 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (d, $J = 208.0$ Hz), 156.4 (d, $J = 19.8$ Hz), 153.0, 152.9 (d, $J = 21.3$ Hz), 146.82, 146.76, 130.0, 126.5, 123.3, 118.4, 116.9, 116.6, 110.6, 109.8, 109.3, 101.3, 57.6, 48.7, 43.0, 32.0, 28.3, 20.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_2$, 452.2210; encontrado 452.2204; HPLC: método A $R_t = 6.77$, método B $R_t = 7.93$.

2-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo [DZ3-40]. Pinacol éster del ácido 4-isoxazolborónico (20.5 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:7:2:1) para dar 8.3 mg (%) de **DZ3-40**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 6.94 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.7 (d, $J = 210.4$ Hz), 156.6 (d, $J = 20.1$ Hz), 152.1 (d, $J = 18.2$ Hz), 150.5, 148.1, 147.7, 126.7, 122.4, 117.9, 116.1, 110.6, 109.9, 101.8, 56.5, 47.4, 41.2, 31.3, 27.1, 21.5, 20.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_2$, 426.2054; encontrado 426.2048; HPLC: método A $R_t = 6.48$, método B $R_t = 7.10$.

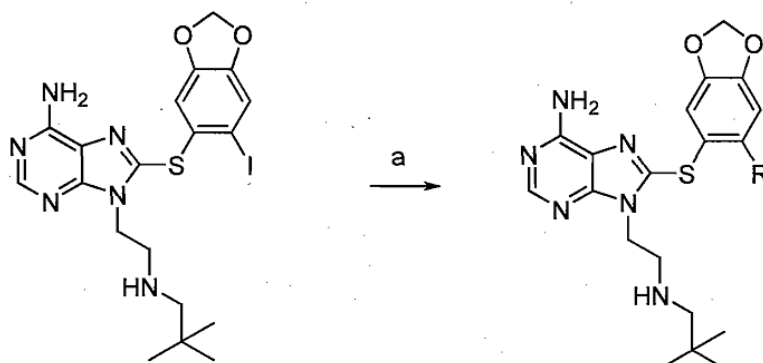
8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-43]. Ácido 1H-pirazol-3-borónico (11.8 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 3.5 mg (13%) de **DZ3-43**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.63 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.8 (d, $J = 208.7$ Hz), 156.6 (d, $J = 19.3$ Hz), 152.4, 152.2 (d, $J = 18.7$ Hz), 148.3, 147.3, 127.1, 115.94, 115.93, 110.3, 110.1, 105.6, 101.8, 56.3, 47.4, 40.5, 31.5, 27.0, 20.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_8\text{O}_2$, 453.2163; encontrado 453.2149; HPLC: método A $R_t = 6.37$, método B $R_t = 6.93$.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ3-45]. Pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (18.2 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:7:2:1) para dar 26.5 mg (97%) de **DZ3-45**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (s amplio, 2H), 6.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0 (d, $J = 208.7$ Hz), 156.4 (d, $J = 20.0$ Hz), 152.8 (d, $J = 18.5$ Hz), 151.5, 149.0, 147.1, 141.3, 138.8, 129.4, 123.4, 116.6, 110.7, 109.9, 106.9, 101.9, 57.8, 48.7, 43.1, 36.9, 31.8, 28.3, 20.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_2$, 467.2319; encontrado 467.2323; HPLC: método A $R_t = 6.37$, método B $R_t = 6.90$.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ3-48]. Ácido 2-tienilborónico (11.2 mg, 0.0877 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO_3 (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0.5) para dar 18.3 mg (67%) de **DZ3-48**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 3.1, 5.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.7 (d, $J = 209.4$ Hz), 156.4 (d, $J = 19.6$ Hz), 152.21 (d, $J = 18.4$ Hz), 152.20, 148.1, 147.0, 141.5, 127.7, 127.3, 127.0, 126.0, 125.8, 115.9, 111.3, 110.0, 101.6, 57.1, 48.1, 42.2, 32.0, 27.8, 20.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$, 469.1822; encontrado 469.1830; HPLC: método A $R_t = 7.21$, método B $R_t = 8.93$.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(isoxazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ3-51]. Pinacol éster del ácido 4-isoxazolborónico (20.5 mg, 0.1053 mmol) se agregó a **PU-DZ13** (30 mg, 0.0585 mmol) y

NaHCO₃ (14.7 mg, 0.1755 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 7.8 mg (29%) de una mezcla inseparable de **DZ3-51** y **DZ3-40** en una proporción de aproximadamente 44:56, respectivamente, como se determinó mediante HPLC. MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 454.4; HPLC: método A R_t = 6.46 (**DZ3-40**, 56%) y 6.65 (**DZ3-51**, 44%); método B R_t = 7.08 (**DZ3-40**, 65%) y 7.52 (**DZ3-51**, 35%).



PU-HZ151

Reactivos y condiciones: (a) RB(OH)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NaHCO₃, H₂O, DMF, 90°C.

Esquema 5. Acoplamiento de Suzuki de PU-HZ151.

8-(6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT5-53A]. Ácido 2-furanilborónico (42.4 mg, 0.379 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (66.4 mg, 0.126 mmol) y NaHCO₃ (63.6 mg, 0.756 mmol). DMF (2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.4 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.6 mg, 0.025 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 3.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 25.2 mg (43%) de **TT5-53A**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.89 (s amplio, 2H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.83 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 153.0, 151.7, 151.1, 148.4, 147.9, 146.8, 142.2, 127.2, 120.8, 120.0, 112.8, 111.5, 110.0, 108.7, 101.9, 61.9, 49.6, 43.9, 31.5, 27.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇N₆O₃S, 467.1865; encontrado 467.1870; HPLC: método A R_t = 6.78, método B R_t = 7.83.

8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-56]. 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (17.7 mg, 0.0853 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (30 mg, 0.0569 mmol) y NaHCO₃ (14.3 mg, 0.1707 mmol). DMF (1,2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0113 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4.5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) para dar 9.3 mg (34%) de **DZ3-56**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 154.5, 152.4, 152.3, 151.2, 149.4, 149.2, 148.5, 147.7, 129.1, 119.4, 117.4, 114.3, 111.2, 108.6, 107.8, 102.2, 61.4, 49.3, 43.2, 31.4, 27.7, 13.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉N₆O₃S, 481.2022; encontrado 481.2002; HPLC: método A R_t = 6.89, método B R_t = 7.58.

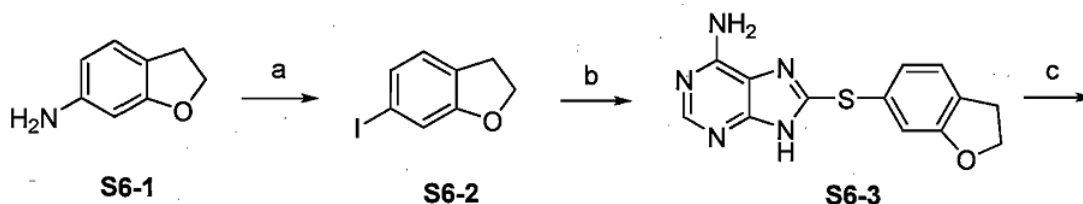
9-(2-(neopentilamino)etil)-8-(6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-58]. Ácido 2-tiofenoborónico (10.9 mg, 0.0853 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (30 mg, 0.0569 mmol) y NaHCO₃ (14.3 mg, 0.1707 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0113 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC

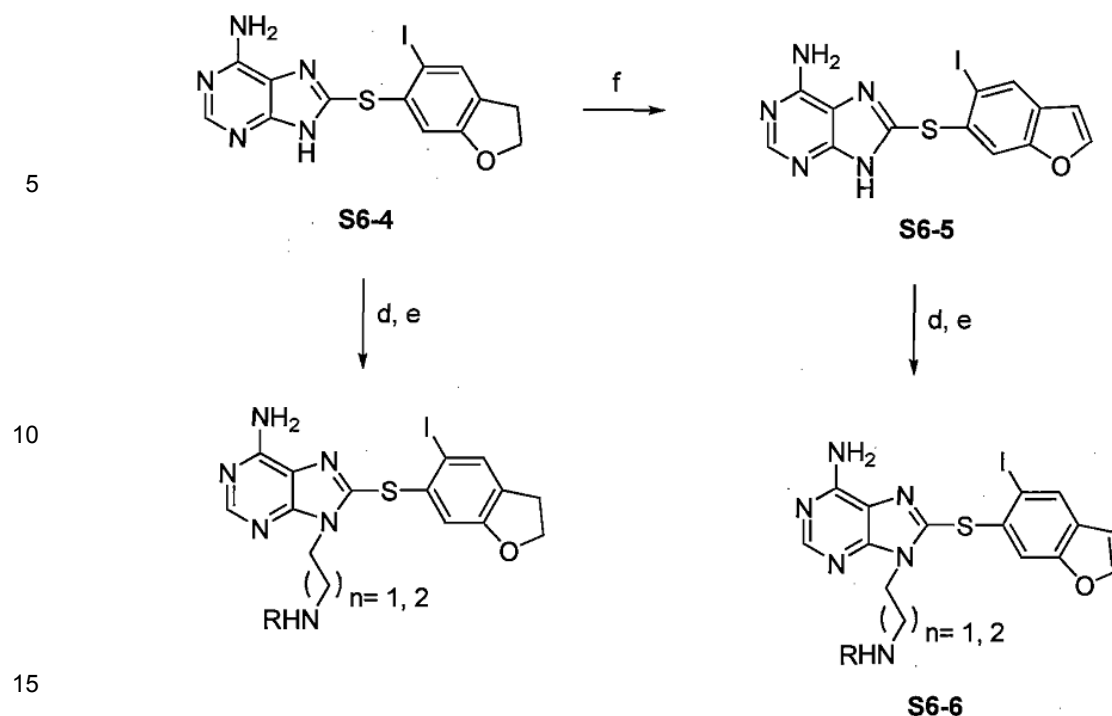
preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 16.0 mg (58%) de **DZ3-58**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.6, 4.7 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 4H), 6.07 (s, 2H), 4.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 0.97 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.3, 152.0, 150.8, 149.2, 148.9, 148.3, 140.5, 132.5, 127.8, 127.0, 126.3, 120.1, 119.2, 114.4, 111.8, 102.2, 61.1, 49.0, 42.9, 31.2, 27.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇N₆O₂S₂, 483.1637; encontrado 483.1621; HPLC: método A R_t = 7.14, método B R_t = 7.73.

8-(6-(1H-pirrol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-araine[DZ3-59]. Pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (25 mg, 0.0853 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (30 mg, 0.0569 mmol) y NaHCO₃ (14.3 mg, 0.1707 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0113 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 10.1 mg (38%) de **DZ3-59**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 1.7, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 0.98 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.3, 152.1, 149.6, 149.3, 146.8, 135.7, 122.3, 119.3, 118.6, 117.9, 117.4, 114.5, 111.1, 109.4, 101.9, 61.0, 49.3, 42.7, 31.2, 27.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₈N₇O₂S, 466.2025; encontrado 466.2016; HPLC: método A R_t = 6.86, método B R_t = 7.20.

8-(6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-60]. Ácido 3-furanilborónico (9.5 mg, 0.0853 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (30 mg, 0.0569 mmol) y NaHCO₃ (14.3 mg, 0.1707 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0113 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 13.8 mg (52%) de **DZ3-60**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 0.94 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.3, 152.0, 151.1, 149.6, 149.3, 147.9, 142.8, 140.6, 131.5, 124.3, 119.3, 118.8, 114.7, 111.7, 110.9, 102.2, 61.4, 49.1, 43.0, 31.3, 27.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇N₆O₃S, 467.1865; encontrado 467.1845; HPLC: método A R_t = 6.65, método B R_t = 7.09.

8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-61]. Ácido 1H-pirazol-3-borónico (19 mg, 0.1707 mmol) se agregó a **PU-HZ151** (30 mg, 0.0569 mmol) y NaHCO₃ (14.3 mg, 0.1707 mmol). DMF (1.2 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.0113 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) para dar 6.5 mg (25%) de **DZ3-61**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 0.97 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 154.6, 152.3, 150.8, 149.4, 148.6, 148.5, 120.1, 119.2, 114.5, 110.9, 106.0, 102.3, 61.2, 49.1, 42.5, 31.1, 27.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₈O₂S, 467.1978; encontrado 467.1972; HPLC: método A R_t = 6.50, método B R_t = 6.61.





PU-WS4 $n = 2$, R = isopropilo

PU-WS9 $n = 1$, R = isobutilo

20 PU-WS21 $n = 1$, R = neopentilo

Reactivos y condiciones: (a) NaNO_2 , KI, AcOH/TFA , 0°C ; (b) 8-mercaptoadenina, Cs_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF, 80°C , 48 h; (c) NIS, TFA, CH_3CN , ta, 2h; (d) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (e) isopropilamina o isobutilamina o neopentilamina, DMF, ta; (f) DDQ, dioxano, 100°C .

Esquema 6. Síntesis de PU-WS4, PU-WS9 y PU-WS21.

25 **6-yodo-2,3-dihidrobencofuran (S6-2).** Una solución de 2,3-dihidrobencofuran-6-amina (**S6-1**; 0.74 g, 5.5 mmol) en ácido acético (25 ml) y TFA (2 ml) se enfrió en un baño de hielo durante 5 minutos. NaNO_2 (0.454 g, 6.6 mmol) se agregó en 3 porciones seguido por KI (2.73 g, 16.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y enfrió rápidamente con H_2O (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y la capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, salmuera, secó sobre MgSO_4 y filtró. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano:EtOAc, 90:10 a 40:60) para producir **S6-2** (0.82 g, 61%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 129.4, 127.1, 126.4, 118.7, 91.7, 71.6, 29.4.

35 **8-(2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S6-3).** A una solución de **S6-2** (50 mg, 0.2 mmol) en DMF (2 ml) se agregó 8-mercaptoadenina (34 mg, 0.2 mmol), Cs_2CO_3 (99.4 mg, 0.3 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (33 mg, 0.02 mmol). La mezcla se desgasificó 5 minutos con argón y agitó a 80°C bajo protección de argón durante 48 h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0 a 90:10) para producir **S6-3** (25 mg, 44%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.62 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 285.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}$, 286.0763; encontrado 286.0768.

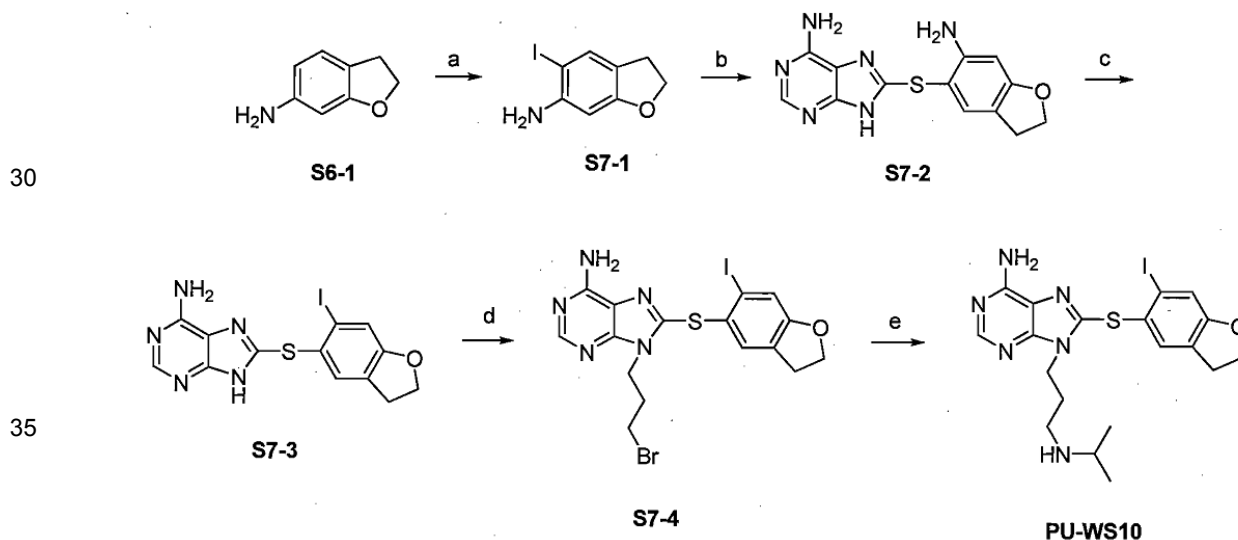
40 **8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S6-4).** A una solución de **S6-3** (40 mg, 0.14 mmol) en 6 ml de acetonitrilo se agregó TFA (40 μl) y NIS (63 mg, 0.28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂:MeOH, 100:0 a 90:10) para proporcionar **S6-4** (48 mg, 53%) como una goma de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 412.0 (M+H)⁺.

5 **8-(5-yodo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilsulfanil)-9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS4)**. Una mezcla de **S6-4** (54 mg, 0.13 mmol), Cs₂CO₃ (127 mg, 0.39 mmol) y 1,3-dibromopropano (202 mg, 0.65 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH). El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml) e isopropilamina (0.347 g, 0.5 ml, 5.9 mmol) se agregó y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
10 La reacción proporcionó **PU-WS4** (13 mg, 20%; más de dos etapas) como un sólido de color amarillo después de la purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.20-3.33 (m, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 511.2 [M+H]⁺; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄IN₆OS, 511.0777; encontrado 511.0779.

15 **8-(5-yodo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilsulfanilo)-9-(2-isobutilamino-etil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS9)**. Una mezcla de **S6-4** (30 mg, 0.073 mmol), Cs₂CO₃ (71 mg, 0.22 mmol) y 1,2-dibromoetano (69 mg, 0.365 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH). El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml) e isobutilamina (0.241 g, 0.33 ml, 3.3 mmol) se agregó y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
20 La reacción proporcionó **PU-WS9** (15 mg, 40%; más de dos etapas) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (s amplio, 2H), 4.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄IN₆OS, 511.0777; encontrado 511.0790.

25 **8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS21)**. Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS9**, el compuesto **PU-WS21** se obtuvo como un sólido de color blanco. ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.56 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 0.83 (s, 9H); HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₆IN₆OS 525.0933; encontrado 525.0927.



Reactivos y condiciones: (a) NIS, CH₃CN, 0°C, 20 min.; (b) 8-mercaptoadenina, neocuproina, Cul, NaOt-Bu, DMF, 110°C; (c) NaNO₂, KI, AcOH/TFA, 0°C; (d) 1,3-dibromopropano, Cs₂CO₃, DMF, ta; (e) isopropilamina, DMF, ta.

40 **Esquema 7. Síntesis de PU-WS10.**

5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-amina (S7-1). A una solución de 2,3-dihidrobenzofuran-6-amina (**S6-1**; 95 mg, 0.7 mmol) en acetonitrilo (3 ml) enfriada en un baño de hielo se agregó NIS (158 mg, 0.7 mmol). Después de agitar a 0°C durante 20 min, la mezcla se condensó y purificó mediante cromatografía instantánea (hexano:EtOAc, 90:10 a 20:80) para proporcionar **S7-1** (180 mg, 98%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 261.9 [M+H]⁺.

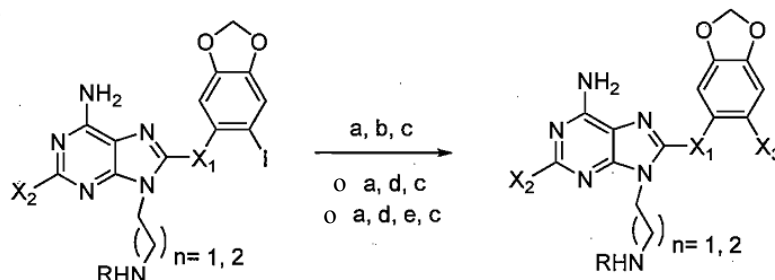
8-(6-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-6-amina (S7-2). La mezcla de **S7-1** (80 mg, 0.31 mmol), 8-mercaptoadenina (52 mg, 0.3 mmol), neocuproina (7 mg, 0.03 mmol), Cul (7 mg, 0.03 mmol) y t-butoxido de sodio

(100 mg, 1.04 mmol) se suspendió en 10 ml de DMF y agitó a 110°C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano:EtOAc, 90:10 a 20:80) para proporcionar **S7-2** (50 mg, 56%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 301.0 [M+H]⁺.

8-(6-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-6-amina (S7-3). A una solución de **S7-2** (25 mg, 0.08 mmol) en ácido acético/TFA (5 ml/1 ml) enfriada en baño de hielo se agregó NaNO₂ (7 mg, 0.1 mmol) y KI (27 mg, 0.16 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂:MeOH, 100:0 a 90:10) para proporcionar **S7-3** (13 mg, 41%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 411.9 [M+H]⁺.

9-(3-bromopropil)-8-(6-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-6-amina (S7-4). A una solución de **S7-3** (13 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) se agregó 1,3-dibromopropano (16 µl, 0.16 mmol) y Cs₂CO₃ (20 mg, 0.06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar **S7-4** (6.2 mg, 34%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.00 (s amplio, 2H), 4.62 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 531.9/533.9 [M+H]⁺.

8-(6-yodo-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilsulfanil)-9-(3-isobutilamino-etil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS10). Una solución de **S7-4** (6.2 mg, 0.012 mmol) e isopropilamina (0.2 ml) en DMF (1 ml) se agitó durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en capa delgada (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-WS10** (4.0 mg, 60%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.93 (s amplio, 2H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.74 (septete, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 154.4, 152.7, 151.9, 147.8, 141.7, 130.2, 128.6, 121.1, 120.0, 74.1, 71.7, 48.9, 44.0, 41.6, 30.9, 30.2; MS (ESI) *m/z* 511.1 [M+H]⁺.



PU-DZ8 X₁=CH₂, X₂=F, n= 2, R=isopropilo
PU-H71 X₁=S, X₂=H, n= 2, R= isopropilo
PU-HZ150 X₁=S, X₂=H, n= 1, R= isobutilo
PU-HZ151 X₁=S, X₂=H, n= 1, R= neopentilo
PU-DZ13 X₁=CH₂, X₂=F, n= 1, R= isobutilo

PU-WS3 X₁=CH₂, X₂=F, X₃=CN, n=2, R= isopropilo
PU-WS5 X₁=S, X₂=H, X₃=CN, n= 2, R= isopropilo
PU-WS6 X₁=S, X₂=H, X₃=CCt-Bu, n= 2, R= isopropilo
PU-WS7 X₁=S, X₂=H, X₃=CCPh, n= 2 R= isopropilo
PU-WS8 X₁=S, X₂=H, X₃=CCH, n= 2, R= isopropilo
PU-WS16 X₁=S, X₂=H, X₃=CCH, n= 1, R= isobutilo
PU-WS19 X₁=S, X₂=H, X₃=CCH, n= 1, R= neopentilo
PU-WS20 X₁=CH₂, X₂=F, X₃=CCH, n= 1, R=isobutilo

Reactivos y condiciones: (a) Boc₂O, Et₃N, THF, ta, 12 h; (b) PdCl₂ (dppf), Zn(CN)₂, Zn, DMF, 130°C; (c) 10% de TFA-CH₂Cl₂, ta, 2-5 h; (d) CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, i-butilacetileno o fenilacetileno o trimetilsilanilacetileno, Et₃N, DMF, 90°C, 24 h; (e) KOH, MeOH, ta, 2 h.

Esquema 8. Síntesis de PU-WS3, PU-WS5, PU-WS6, PU-WS7 y PU-WS8, PU-WS16, PU-WS19 y PU-WS20.

6-[6-amino-2-fluoro-9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-8-ilmetil]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrilo (PU-WS3). Una solución de **PU-DZ8** (118 mg, 0.231 mmol), (Boc)₂O (55 mg, 0.254 mmol) y trietilamina (16 mg, 0.231 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que el solvente se eliminó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en capa delgada (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-DZ8** protegido por Boc (120 mg, 85%; MS (ESI) *m/z* 613.05 [M+H]⁺). A una solución de **PU-DZ8** protegido por Boc (26 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 ml) se agregó PdCl₂(dppf) (17 mg, 0.02 mmol), Zn(CN)₂ (10 mg, 0.08 mmol) y Zn (3

mg, 0.04 ml) y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-WS3** protegido por Boc como un sólido de color blanco. A una solución de este en 2 ml de CH₂Cl₂ se agregó 0.2 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-WS3** como un sólido de color blanco en rendimiento cuantitativo (12 mg, 59% por tres etapas). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.25 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ 160.4 (d, J = 208 Hz), 158.5 (d, J = 19 Hz), 153.8, 153.5 (d, J = 19 Hz), 151.7, 149.1, 137.2, 119.1, 117.4, 112.6, 112.4, 106.3, 104.4, 52.3, 43.4, 40.8, 33.2, 27.7, 19.3; MS (ESI) m/z 412.3 [M+H]⁺.

6-[6-amino-9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-8-ilsulfanil]benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrilo (PU-WS5). Se siguió el procedimiento para la preparación de **PU-WS3** partiendo de **PU-H71**. La reacción proporcionó **PU-WS5** (6.5 mg, 32% por tres etapas) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.09 (septete, J = 6.5 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 412.2 [M+H]⁺; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₂N₇O₂S, 412.1556; encontrado 412.1560.

8-[6-(3,3-dimetil-but-1-inil)-benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil]9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS6). Una solución de **PU-H71** (70 mg, 0.137 mmol), (Boc)₂O (35 mg, 0.161 mmol) y trietilamina (13 mg, 0.137 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que el solvente se eliminó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en capa delgada (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-H71** protegido por Boc (74 mg, 88%; MS (ESI) m/z 612.89 [M+H]⁺). A una solución de **PU-H71** protegido por Boc (0.24 g, 0.39 mmol) en DMF (2 ml) se agregó CuI (4 mg, 0.1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 0.02 mmol), t-butilacetileno (72 µl, 0.59 mmol) y trietilamina (137 µl) y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida y purificó mediante cromatografía para proporcionar un sólido. A una solución del sólido en 15 ml de CH₂Cl₂ se agregó TFA (1.5 ml) y agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla se condensó y purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar **PU-WS6** (97 mg, 52% por tres etapas) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.41 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.18 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 50.5, 41.3, 40.2, 30.3, 27.8, 25.9, 18.5; MS (ESI) m/z 467.3 [M+H]⁺; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₆O₂S, 467.2229; encontrado 467.2233.

9-(3-isopropilamino-propil)-8-(6-feniletinil-benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS7). El procedimiento para la preparación de **PU-WS6** se siguió con fenilacetileno (65 µl, 0.59 mmol) para proporcionar **PU-WS7** (46 mg, 34% en tres etapas) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.2 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 154.3, 152.3, 151.1, 148.8, 147.3, 131.3, 128.7, 128.3, 124.4, 122.4, 120.4, 119.3, 112.9, 112.4, 102.3, 94.2, 86.6, 50.5, 43.1, 41.3, 29.2, 21.7; MS (ESI) m/z 487.2 [M+H]⁺; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇N₆O₂S, 487.1903; encontrado 487.1913.

8-(6-etinil-benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS8). El procedimiento para la preparación de **PU-WS6** se siguió con trimetilsilanilacetileno (82 µl, 0.59 mmol), y después acoplamiento de un sólido de color blanco se obtuvo y usó sin purificación adicional. A esto se agregó MeOH (10 ml) y KOH (90 mg) y agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió para proporcionar **PU-WS8** (5.2 mg, 26% por cuatro etapas) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.61 (s amplio, 2H), 4.31 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 411.2 [M+H]⁺; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₃N₆O₂S, 411.1603; encontrado 411.1605.

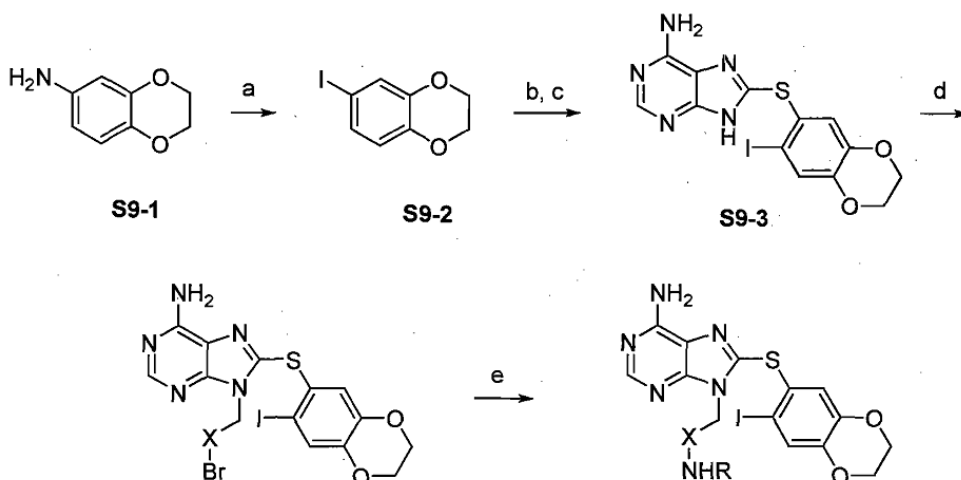
8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS16). Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS8**, **PU-WS16** se obtuvo como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.78 (s amplio, 2H), 4.33 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 153.5, 151.9, 149.6, 148.5, 147.0, 128.0, 124.1, 117.0, 114.8, 111.3, 102.6, 82.9, 81.4, 57.9, 49.3, 44.2, 28.8, 28.4, 20.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₂N₆O₂S, 411.1603; encontrado 411.1606.

8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS19). Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS8**, **PU-WS19** se obtuvo como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.76 (s amplio, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 0.82 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 152.9, 151.5, 149.1, 147.9, 146.5, 120.1, 117.7,

112.9, 111.9, 102.2, 82.3, 81.0, 61.9, 49.8, 43.9, 31.5, 27.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}N_6O_2S$, 425.1760; encontrado 425.1753.

8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS20).

Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS8**, **PU-WS20** se obtuvo de **PU-DZ13** como un sólido de color blanco. 1H RMN (MeOH- d_4 , 500 MHz) δ : 6.98 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.69 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C RMN (MeOH- d_4 , 125 MHz) δ : 159.8, 158.1, 152.6, 151.4, 149.8, 147.2, 134.3, 116.2, 114.2, 112.5, 109.8, 102.3, 80.9, 57.5, 43.0, 32.6, 29.8, 28.2, 20.5.



PU-HT165 X=CH₂, R= isobutilo

S9-4 X=CH₂

PU-HT175 X=CH₂, R= neopentilo

S9-5 X=CH₂CH₂

PU-RK11 X=CH₂CH₂, R= isopropilo

PU-RK12 X=CH₂CH₂, R= 1-imidazoilo

Reactivos y condiciones: (a) NaNO₂, 10% de HCl, 0°C; KI, 0°C a ta; (b) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOtBu, DMF, 110°C, 24 h; (c) NIS, TFA, CH₃CN, ta; (d) 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano, Cs₂CO₃, DMF, ta; (e) isobutilamina o neopentilamina o isopropilamina o imidazol, DMF, ta.

Esquema 9. Síntesis de PU-HT165, PU-HT175, PU-RK11, PU-RK12.

6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (S9-2). 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (**S9-1**; 5 g, 33 mmol) se disolvió en 10% de solución de HCl y enfrió a 0°C. Después, 30 ml de una solución acuosa fría de NaNO₂ (4.6 g, 66 mmol) se agregó durante un periodo de 15 min y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min adicionales, seguido por la adición de urea (1.6 g, 27 mmol). Después de 15 min, 40 ml de una suspensión de KI (16.5 g, 100 mmol) en agua/CH₂Cl₂ (1:1) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente después se extrajo con CH₂Cl₂, secó sobre MgSO₄, y condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano:EtOAc, 100:0 a 90:10) para proporcionar **S9-2** (7.4 g, 86%) como un aceite incoloro. 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 4H).

8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S9-3). A una solución de **S9-2** (1.26 g, 4.8 mmol) en DMF (15 ml) se agregó 8-mercaptoadenina (0.400 g, 2.4 mmol), neocuproina (0.056 g, 0.24 mmol), CuI (0.044 g, 0.24 mmol) y NaOtBu (0.460 g, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 24 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió instantáneamente (CHCl₃:MeOH:AcOH, 60:0.5:0.5 a 30:0.5:0.5) para proporcionar 0.578 g (80%) del producto intermedio de acoplamiento (MS (ESI) m/z 301.9 $[M+H]^+$). A 0.400 g (1.4 mmol) de esto y NIS (0.945 g, 4.2 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agregó TFA (540 μ l, 0.800 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CHCl₃:MeOH:AcOH, 60:0.5:0.5 a 30:0.5:0.5) para dar **S9-3** (0.436 g, 73%). 1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.37 (s,

1H), 8.03 (s amplio, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.25-4.27 (m, 4H); MS (ESI) m/z 427.9 [M+H]⁺.

9-(2-bromoetil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S9-4). Una mezcla de **S9-3** (0.213 g, 0.5 mmol), 1,2-dibromoetano (0.500 g, 2.5 mmol) y Cs₂CO₃ (0.184 g, 0.75 mmol) en DMF anhidro (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se condensó bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea en capa delgada (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar **S9-4** (0.107 g, 40%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.23 (s amplio, 2H), 4.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16-4.24 (m, 4H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 533.9/535.9 [M+H]⁺.

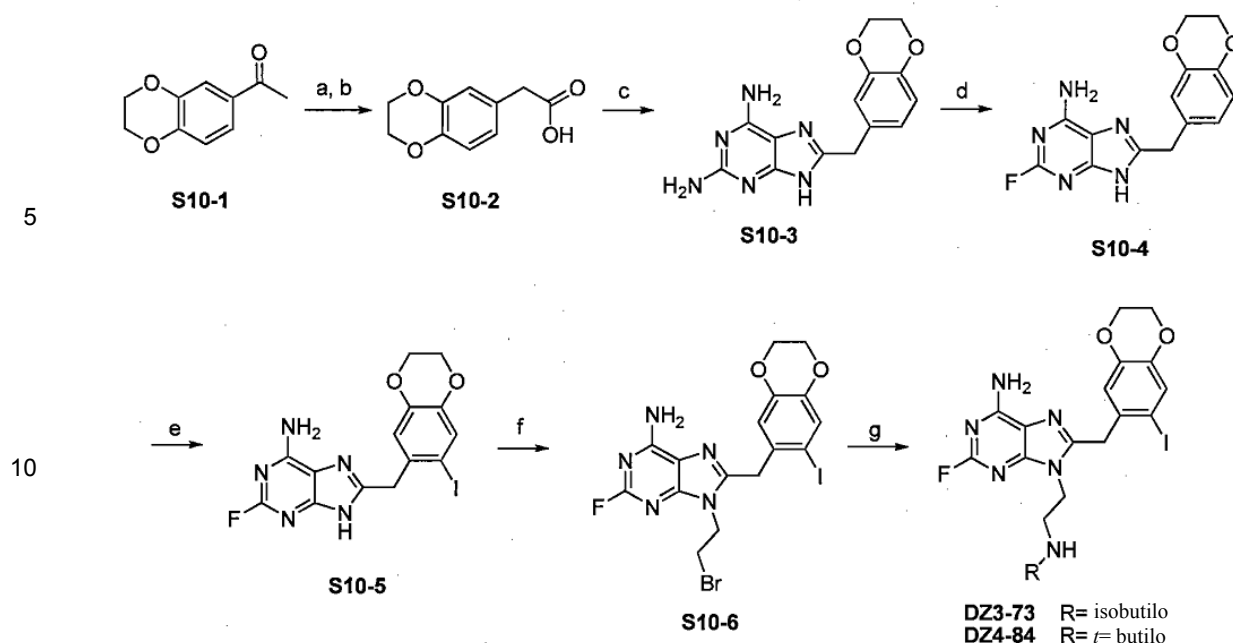
9-(3-bromopropil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S9-5). Una mezcla de **S9-3** (0.213 g, 0.5 mmol), 1,3-dibromopropano (0.512 g, 2.5 mmol) y Cs₂CO₃ (0.184 g, 0.75 mmol) en DMF anhidro (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se condensó bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea en capa delgada (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar **S9-5** (0.104 g, 38 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.6 (s amplio, 2H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10-4.17 (m, 4H), 3.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 547.9/549.8 [M+H]⁺.

8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-5,9-dihidro-4H-purin-6-amina (PU-HT165). **S9-4** (0.052 g, 0.097 mmol) e isobutilamina (0.354 g, 4.9 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0.040 g, 78% de **PU-HT165** como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.24 (s amplio, 2H), 4.44 (s amplio, 2H), 4.22-4.24 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 152.8, 151.4, 147.7, 145.5, 145.2, 128.9, 127.5, 122.0, 120.5, 91.6, 64.9, 64.7, 57.3, 49.0, 43.9, 28.0, 21.0; MS (ESI) m/z 527.1 [M+H]⁺.

8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-5,9-dihidro-4H-purin-6-amina (PU-HT175). **S9-4** (0.052, 0.097 mmol) y neopentilamina (0.426 g, 4.9 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0.038 g (73%) de **PU-HT175** como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.79 (s amplio, 2H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.20-4.24 (m, 4H), 2.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 0.84 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 152.9, 151.7, 147.0, 144.7, 144.6, 128.2, 127.8, 121.2, 120.2, 90.7, 64.3, 64.2, 62.0, 49.8, 44.0, 31.6, 27.7; MS m/z 541.1 [M+H]⁺.

8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina (PU-RK11). **S9-5** (0.045 g, 0.082 mmol) e isopropilamina (0.242 g, 4.1 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0.038 g (88%) de **PU-RK11**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.65 (s amplio, 2H), 4.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.22-4.24 (m, 4H), 2.80 (septete, J = 6.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 152.8, 151.7, 146.7, 144.8, 144.6, 128.3, 127.8, 121.3, 120.1, 91.0, 64.3, 64.2, 49.0, 43.6, 41.6, 29.8, 22.5; MS (ESI) m/z 527.1 [M+H]⁺.

9-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina (PU-RK12). **S9-5** (0.045 g, 0.082 mmol) e imidazol (0.056 g, 0.82 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0.029 g (67%) de **PU-RK12**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.70 (s amplio, 2H), 4.19-4.28 (m, 6H), 4.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 153.2, 151.8, 146.3, 145.0, 144.7, 137.1, 129.6, 128.3, 126.9, 121.3, 120.1, 118.7, 90.9, 64.3, 64.2, 44.3, 41.0, 31.8; MS (ESI) m/z 536.1 [M+H]⁺.



- 15 Reactivos y condiciones: (a) azufre, morfolina, 140°C, 14 h; (b) 10% de KOH (acuoso), reflujo, 12 h; (c) 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, fosfito de trifenilo, piridina, irradiación de microondas a 220°C, 75 min.; (d) HF/piridina, NaNO₂, 0°C a ta, 1 h; (e) NIS, TFA, CH₃CN, ta durante la noche; (f) Cs₂CO₃, 1,2-dibromoetano, DMF, ta, 3.5 h; (g) isobutilamina o t-butilamina, DMF, durante la noche, ta.

Esquema 10. Síntesis de DZ3-73 y DZ4-84.

- 20 **Ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acético (S10-2).** Una mezcla de 1,4-benzodioxan-6-ilmetilcetona (**S10-1**; 5.5 g, 30.9 mmol), azufre (1.98 g, 61.8 mmol) y morfolina (6.73 g, 6.76 ml, 77.3 mmol) se sometió a reflujo a 140°C durante 14 h. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH₂Cl₂, transfirió a un embudo de separación y lavó con 25 ml de salmuera enfriada con hielo. La capa acuosa además se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, secaron con Na₂SO₄, y filtraron. El carbón activado se agregó al filtrado y después de varios minutos se filtró y concentró para dar 12.7 g de un aceite de color marrón. Una mezcla de esto en 75 ml de 10% de KOH (acuoso) se sometió a reflujo durante 12 h. Después de un enfriamiento la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y lavó con éter (30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 6N (~25 ml) a pH 2 y extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con agua destilada (100 ml), secaron con Na₂SO₄ y filtraron. Esto se trató con carbón, filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:EtOAc, 90:10 a 70:30) para dar 3.90 g (65%) de **S10-2**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.80-6.82 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 195.1 [M+H]⁺.
- 25
- 30

- 35 **8-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purina-2,6-diamina (S10-3).** Una mezcla de **S10-2** (1.00 g, 5.15 mmol), 2,4,5,6-tetraaminopirimidina (0.868 g, 6.19 mmol), fosfito de trifenilo (1.92 g, 6.19 mmol) en 15 ml de piridina se sonicó por varios minutos. Esto después se sometió a irradiación de microondas a 220°C durante 75 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:MeOH-NH₃ (7N), 60:0.5:0.5 a 20:0.5:0.5) para dar 1.12 g (73%) de **S10-3**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 6.75-6.84 (m, 3H), 4.24 (s, 4H), 3.98 (s, 2H); MS (ESI) m/z 299.3 [M+H]⁺.

- 40 **8-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina (S10-4).** A una solución de **S10-3** (1.00 g, 3.35 mmol) en HF/piridina (2.4 ml) a 0°C, NaNO₂ (0.3 g, 4.36 mmol) se agregó lentamente. La reacción se llevó a temperatura ambiente y además se agitó durante 1 h. Después de la dilución con CH₂Cl₂ (20 ml), el HF en exceso se enfrió rápidamente agitando durante 1 h con CaCO₃ (1.19 g). La mezcla se secó bajo presión reducida y posteriormente se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 90:1:0.5) para dar 1.15 g (96%) de **S10-4**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 6.75-6.84 (m, 3H), 4.24 (s, 4H), 4.04 (s, 2H); MS (ESI) m/z 302.3 [M+H]⁺.

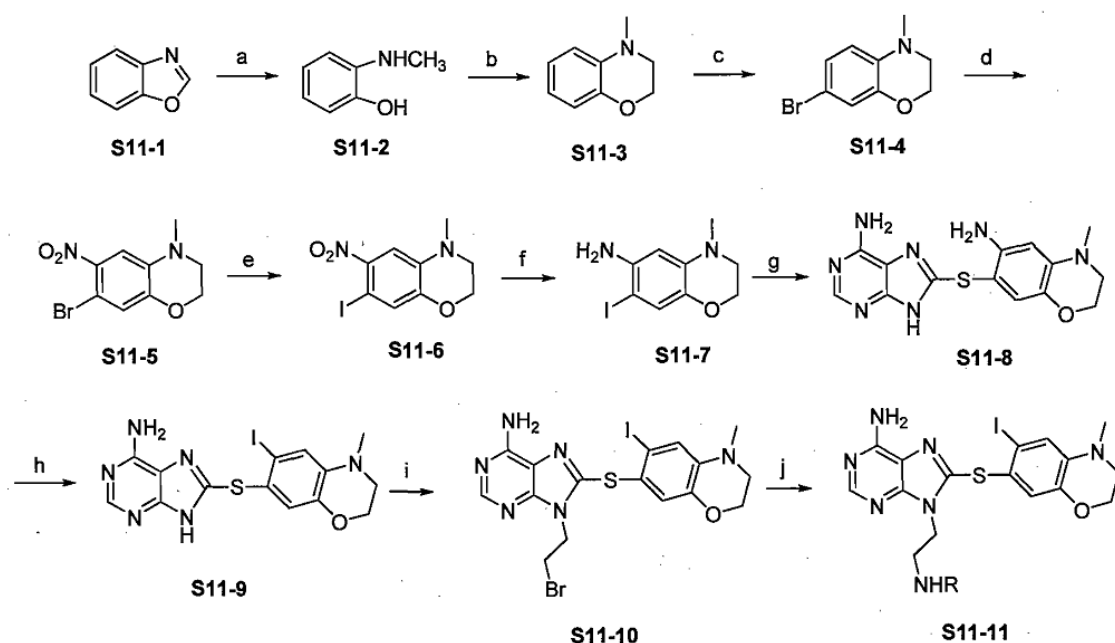
- 45 **2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S10-5).** **S10-4** (0.310 g, 1.03 mmol), NIS (0.301 g, 1.34 mmol), CH₃CN (20 ml), TFA (2.34 g, 1.56 ml, 20.5 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se secó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió

(CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 120:1:0.5 a 90:1:0.5) para dar 0.340 g (77%) de una mezcla de **S10-5** (m/z 428.2 [M+H]⁺) a lo largo con el compuesto diiodado (m/z 554.1 [M+H]⁺). LC-MS mostró una proporción de **S10-5** respecto del compuesto diiodado de 83:17. Esta mezcla no se separó, sino que se usó además en la etapa siguiente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 7.37 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.18 (s, 2H); MS (ESI) m/z 428.2 [M+H]⁺.

9-(2-bromoetil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S10-6). **S10-5** (0.340 g, 0.796 mmol), Cs₂CO₃ (0.337 g, 1.035 mmol), 1,2-dibromoetano (0.747 g, 0.343 ml, 3.99 mmol) en DMF (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla se secó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 200:1:0.5 a 120:1:0.5) para dar 0.360 g (85%) de una mezcla de **S10-6** (m/z 534.0/536.2 [M+H]⁺) junto con el compuesto diiodado (m/z 659.5/661.9 [M+H]⁺). LC-MS mostró una proporción del compuesto de título respecto del compuesto diiodado de 80:20. Esta mezcla no se separó, sino que se usó además en la etapa siguiente.

2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-73]. **S10-6** (0.360 g, 0.674 mmol) e isobutilamina (2.46 g, 3.38 ml) en DMF (8 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se cromatografió (CH₂Cl₂:MeOH:MeOH-NH₃ (7N), 120:0.5:0.5 a 60:0.5:0.5) para dar 0.220 g de una mezcla de **DZ3-73** junto con el compuesto diiodado. Esta mezcla se separó mediante HPLC de fase inversa ((a) H₂O + 0.1% de TFA y (b) CH₃CN + 0.1% de TFA, 10 a 75% de b durante 22 minutos a 16 ml/min) para dar 0.196 g (58%) de **DZ3-73**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.37 (s amplio, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) 5 158.8 (d, *J* = 208.1 Hz), 156.4 (d, *J* = 19.5 Hz), 152.8 (d, *J* = 18.8 Hz), 151.2, 144.2, 143.6, 131.5, 127.6, 117.9, 116.7, 88.3, 64.5, 57.8, 48.8, 43.5, 38.6, 28.4, 20.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₅FIN₆O₂, 527.1068; encontrado 527.1066; HPLC: método A R_t = 6.91, método B R_t = 8.48.

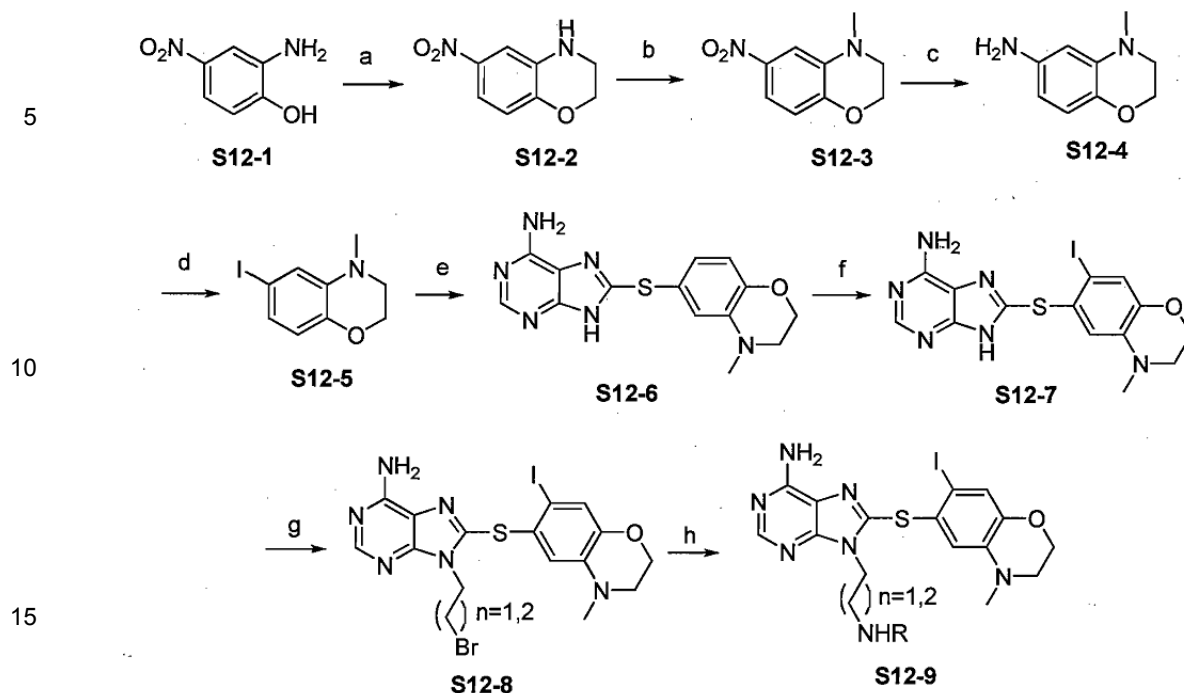
9-(2-(tert-butilamino)etil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin)metil)-9H-purin-6-amina [DZ4-84]. **S10-6** (8 mg, 0.0149 mmol) y *tert*-butilamina (109 mg, 157 μl) en DMF (0.5 ml) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 7:2:1:0.5) para dar 6 mg (77%) de **DZ4-84**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.86 (s amplio, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.17-4.23 (m, 4H), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H); MS (ESI) m/z 527.1 [M+H]⁺.



Reactivos y condiciones: (a) NaBH₄, AcOH, THF, ta; (b) dibromoetano, acetona, H₂O, K₂CO₃, reflujo; (c) NBS, DMF, 80°C; (d) KNO₃, H₂SO₄; (e) NaI, CuI, N,N'-dimetiletilendiamina, dioxano, 110°C; (f) Fe, NH₄Cl, isopropanol, reflujo; (g) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOtBu, DMF, 115°C; (h) NaNO₂, KI, AcOH, 0°C; (i) Cs₂CO₃, 1,2-

dibromoetano o 1,3-dibromopropano, DMF, ta; (j) NH₂R, DMF, ta.

Esquema 11. Síntesis de los Compuestos S11-11 de tipo Morfolina.



Reactivos y condiciones: (a) 1,2-dibromoetano, K₂CO₃, DMF, 125°C; (b) MeI, DMF, 0°C después ta; (c) Pd/C, H₂, MeOH, ta; (d) NaNO₂, AcOH, KI, 0°C; (e) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOtBu, DMF, 115°C; (f) NIS, CH₃CN, ta; (g) Cs₂CO₃, 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, DMF, ta; (h) H₂R, DMF, ta.

Esquema 12. Síntesis de los Compuestos S12-9 de Tipo Morfolina.

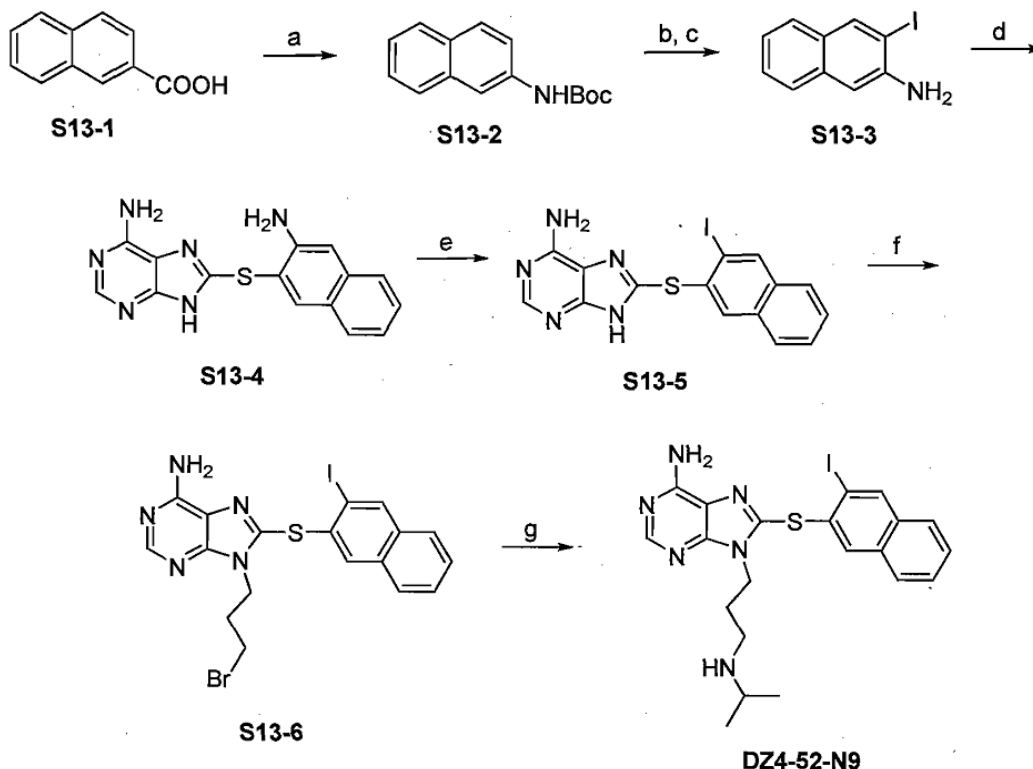
6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina [S12-2]. A una solución de 2-amino-4-nitrofenol (S12-1; 1.5 g, 9.7 mmol) en 50 ml de DMF se agregó K₂CO₃ (4.04 g, 29.2 mmol) y 1,2-dibromoetano (1 ml, 1.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 125°C bajo argón durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S12-2** (1.2 g, 68%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.55-7.58 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.12 (s amplio, 1H), 3.47 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 149.4, 141.8, 133.8, 115.0, 114.8, 110.2, 65.6, 40.0.

4-metil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina [S12-3]. A una solución de **S12-2** (0.66 g, 3.7 mmol) en 30 ml de DMF se agregó NaH (106 mg, 4.4 mmol) y agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla resultante se agregó MeI (229 µl, 3.7 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto **S12-3** (564 mg, 79%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 149.7, 142.2, 136.5, 115.4, 114.5, 106.9, 65.3, 47.9, 38.6; MS (ESI) m/z 194.8 (M+H)⁺.

4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina [S12-4]. A una solución de **S12-3** (560 mg, 2.9 mmol) en 20 ml de metanol se agregó polvo de Pd/C (10%, 96 mg). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, concentró al vacío y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S12-4** (420 mg, 89%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 140.8, 137.4, 137.0, 116.2, 104.8, 100.4, 64.6, 49.5, 38.7.

6-yodo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina [S12-5]. Una solución de **S12-4** (2.1 g, 12.8 mmol) en 50 ml de ácido acético enfriada en baño de hielo se agregó NaNO₂ (1.77 g, 26.9 mmol) lentamente en porciones. La

mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y se agregó KI (4.24 g, 38.4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y agitó durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió rápidamente con 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica se combinó, trató con Na₂S₂O₃, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄ y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S12-5** (1.86 g, 53%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 138.1, 126.6, 120.5, 117.6, 111.9, 83.7, 64.8, 48.7, 36.5.



Reactivos o condiciones: (a) (C₆H₅O)₂P(O)N₃, *t*-BuOH, Et₃N, tolueno, reflujo; (b) *t*-BuLi, THF, -20°C, después ICH₂CH₂I, -78°C a ta; (c) TFA, CH₂Cl₂, ta; (d) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOtBu, DMF, 115°C; (e) KI, NaNO₂, HCl, H₂O, < 5°C; (f) 1,3-dibromopropano, Cs₂CO₃, DMF, ta; (g) isopropilamina, DMF, ta.

Esquema 13. Síntesis de DZ4-52-N9.

Naftalen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (S13-2). Ácido 2-naftóico (**S13-1**; 2.5 g, 14.3 mmol) en *tert*-BuOH (85 ml) y tolueno (85 ml) se trataron con Et₃N (2.3 ml, 16.4 mmol), tamices moleculares 3Å (16.7 g) y fosforilazida de difenilo (3.5 ml, 16.4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 h. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, el sólido se filtró a través de Celite y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y lavó con HCl acuoso (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), secó sobre sulfato sódico y concentró bajo presión reducida. La cromatografía (10% de EtOAc en hexanos) proporcionó 2.5 g (71%) de **S13-2**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.61 (s amplio, 1H), 1.55 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 244.02 [M+H]⁺.

2-amino-3-yodonaftaleno (S13-3). A una solución de **S13-2** (1.0 g, 4.11 mmol) en 20 ml de THF seco bajo argón a -20°C se agregó *tert*-butillitio (solución 1.5 M en pentano, 6.9 ml, 10.27 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 h a -20°C. Después de un enfriamiento a -78°C, una solución de diyodoetano (2.9 g, 10.27 mmol) en 10 ml de THF seco se agregó gota a gota y después se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 3 h. Una solución acuosa saturada de NH₄Cl se agregó, y la solución se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con 10% de solución de tiosulfato sódico y secó sobre MgSO₄. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (3% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1.1 g de una mezcla 79/21 (RMN) de 2-aminonaftaleno protegido por Boc de 3-yodo y 1-yodo regioisoméricos, respectivamente. Esta mezcla (1.1 g) se disolvió en diclorometano (12.5 ml), y ácido trifluoroacético (12.5 ml) se agregó gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con una solución concentrada de

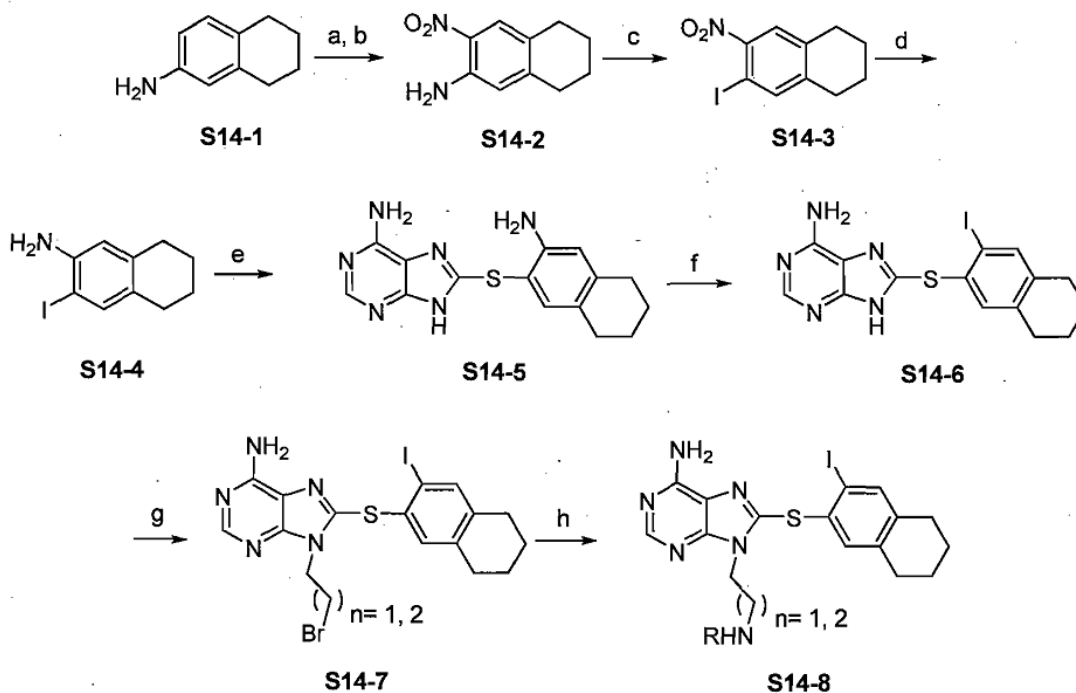
NaOH. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre MgSO_4 , concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (0.5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0.50 g (45%) de **S13-3**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (dt, $J = 0.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.23 (s amplio, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 139.5, 135.3, 129.9, 127.5, 127.2, 126.3, 123.7, 109.0, 88.7; MS (ESI) m/z 269.96.

8-(3-aminonaftalen-2-iltio)-9H-purin-6-amina (S13-4). Una mezcla de 8-mercaptoadenina (20.7 mg, 0.124 mmol), hidrato de neocuproina (3.9 mg, 0.0185 mmol), CuI (3.5 mg, 0.0185 mmol), *tert*-butóxido sódico (23.7 mg, 0.24 mmol), **S13-3** (100 mg, 0.37 mmol) y DMF (2 ml) se calentó a 115°C durante 20 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 10:1) para dar 14 mg (37%) de **S13-4** como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 /MeOH- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H); MS (ESI) m/z 308.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(3-yodonaftalen-2-iltio)-9H-purin-6-amina (S13-5). A una suspensión de **S13-4** (14 mg, 0.0454 mmol) en agua (150 μl) a 5°C se agregó HCl 6M (140 μl) durante 5 min. Después una solución de NaNO_2 (6.3 mg, 0.0908 mmol) en agua (70 μl) se agregó gota a gota durante 30 min, a menos de 5°C . La mezcla se agitó durante 10 min adicionales, después urea (1.9 mg, 0.0317 mmol) se agregó lentamente. Después de 10 minutos, una solución de KI (22.6 mg, 0.136 mmol) en agua (70 μl) se agregó gota a gota durante 5 min y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 8:1) para dar 8 mg (42%) de **S13-5** como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 /MeOH- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H); MS (ESI) m/z 420.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

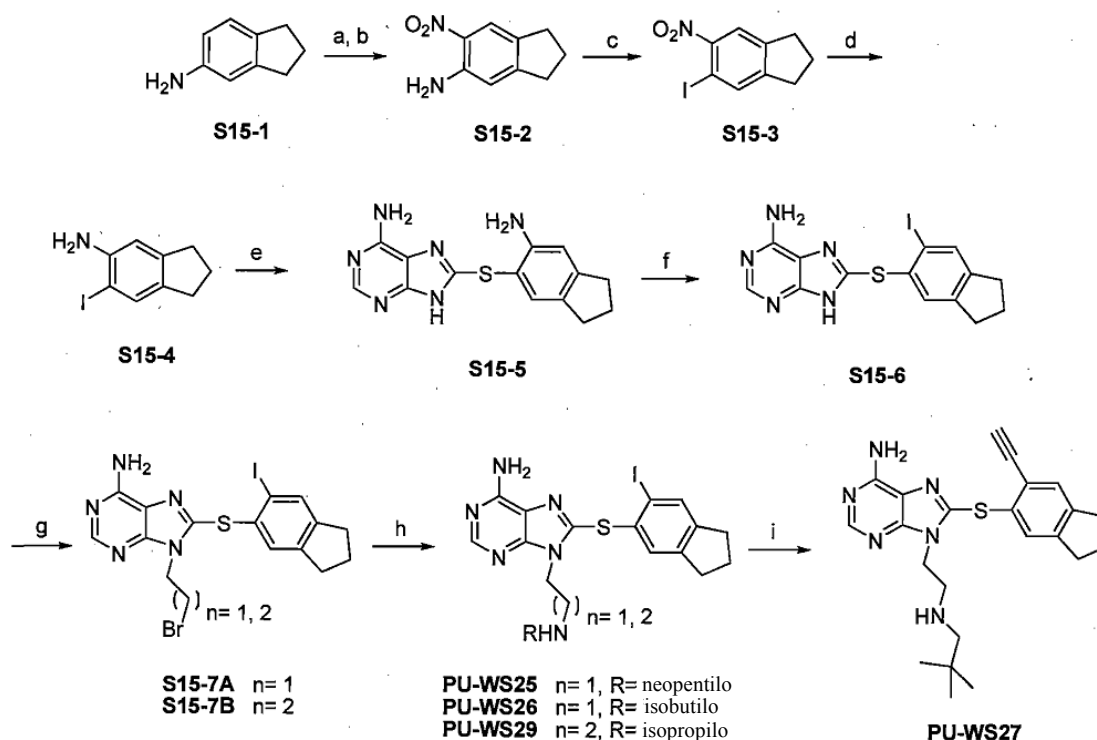
9-(3-bromopropil)-8-(3-yodonaftalen-2-iltio)-9H-purin-6-amina (S13-6). **S13-5** (8 mg, 0.019 mmol), Cs_2CO_3 (7.4 mg, 0.0228 mmol), 1,3-dibromopropano (19.2 mg, 9.7 μl , 0.095 mmol) en DMF (0.2 ml) se agitó durante 30 min. Después se agregó Cs_2CO_3 (7.4 mg, 0.0228 mmol) y 1,3-dibromopropano (19.2 mg, 9.7 μl , 0.095 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se secó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH: AcOH, 15:1:0.5) para dar 4.6 mg (45%) de **S13-6**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 /MeOH- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 539.84/541.89 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(3-yodonaftalen-2-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ4-52-N9]. **S13-6** (4.6 mg, 0.0085 mmol) e isopropilamina (100 μl) en DMF (100 μl) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 10:1) para dar 4.0 mg (91%) de **DZ4-52-N9**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 4.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.74 (septete, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 518.82 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , dioxano, 0°C a ta; (b) KNO_3 , H_2SO_4 , 0°C a ta; (c) NaNO_2 , KI , AcOH , 0°C a ta; (d) Fe , NH_4Cl , isopropanol, reflujo; (e) 8-mercaptoadenina, CuI , $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, NaOt-Bu , mv; (f) NaNO_2 , KI , AcOH , 0°C ; (g) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (h) amina, DMF, ta.

Esquema 14.



Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , dioxano, 0°C a ta; (b) KNO_3 , H_2SO_4 , 0°C a ta; (c) NaNO_2 , KI , AcOH , 0°C a ta; (d) Fe , NH_4Cl , isopropanol, reflujo; (e) 8-mercaptoadenina, CuI , $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, NaOt-Bu , mv; (f) NaNO_2 , KI , AcOH , 0°C ; (g) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (h) isopropilamina o isobutilamina o neopentilamina, DMF, ta; (i) CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, trimetilsilanilacetileno, Et_3N , DMF, 90°C .

Esquema 15. Síntesis de PU-WS25, PU-WS26, PU-WS29 y PU-WS27.

5-amino-6-nitro-indano (S15-2). A una solución de 5-aminoindano (**S15-1**; 10 g, 75 mmol) en 100 ml de dioxano enfriado en baño de hielo se agregó anhídrido acético (15 ml) gota a gota y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla resultante se condensó y secó bajo vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de H_2SO_4 concentrado, enfrió en baño de hielo. KNO_3 en 15 ml de H_2SO_4 concentrado se agregó gota a gota. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 150 g de hielo y el precipitado de color amarillo resultante se filtró y lavó con agua fría para dar **S15-2** (7.1 g, 43%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.02 (amplio, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.06 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 144.2, 134.1, 131.2, 120.8, 113.5, 33.1, 31.4, 25.7.

5-yodo-6-nitro-indano (S15-3). A una solución de **S15-2** (0.14 g, 0.78 mmol) en ácido acético enfriado en baño de hielo se agregó NaNO_2 (65 mg, 0.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos. KI (0.39 g, 2.45 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La suspensión resultante se enfrió rápidamente con agua (15 ml) y extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, salmuera y secó sobre MgSO_4 y evaporó a sequedad para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano, gradiente 0 a 50%) para dar **S15-3** (0.12 g, 65%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.11 (m, 2H).

5-amino-6-yodo-indano (S15-4). A una solución de **S15-3** (1.65 g, 5.7 mmol) en isopropanol (100 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) se agregó polvo de hierro (1.1 g). La suspensión resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se condensó y purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano, gradiente 0 a 50%) para dar **S15-4** (1.36 g, 92%) como un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.98 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 144.9, 136.5, 134.1, 111.0, 32.8, 31.8, 26.1; MS (ESI): m/z 259.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-((6-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-H-purin-6-amina (S15-5). La mezcla de 8-mercaptoadenina (64 mg, 0.38 mmol), **S15-4** (100 mg, 0.38 mmol), CuI (14.7 mg, 0.07 mmol), t -butoxido de sodio (111 mg, 1.15 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (24.9 mg, 0.07 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se sometió a vórtice y calentó a 190°C bajo microondas durante 1 h. La mezcla resultante se condensó y purificó mediante cromatografía instantánea (cloruro de metileno/metanol, gradiente 0 a 10%) para dar **S15-5** (54 mg, 47%) como un sólido color blanco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4/\text{CDCl}_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.06 (m, 2H); MS (ESI): m/z 299.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-4-purin-6-amina (S15-6). A una solución de **S15-5** (54 mg, 0.18 mmol) en ácido acético (5 ml) enfriada en baño de hielo se agregó NaNO_2 (15 mg, 0.22 mmol) seguido por KI (90 mg, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y enfrió rápidamente con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, salmuera, secó sobre MgSO_4 y evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (cloruro de metileno/metanol, gradiente 0 a 10%) para dar **S15-6** (42 mg, 56%) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 410.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-(2-bromoetil)-8-((6-yodo-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina (S15-7A). A una solución de **S15-6** (70 mg, 0.17 mmol) en DMF (3 ml) se agregó 1,2-dibromoetano (74 μl , 0.86 mmol) y Cs_2CO_3 (111 mg, 0.34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. **S15-7A** (36 mg, 41%) se obtuvo después de la TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 20/1) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.06 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , δ): 155.9, 153.9, 152.4, 149.8, 148.9, 148.1, 137.6, 132.8, 131.1, 101.7, 46.3, 33.9, 29.7, 26.8; MS (ESI): m/z 516.15, 518.16 $[\text{M}, \text{M}+2]^+$.

8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS25). A una solución de **S15-7A** (31 mg, 0.06 mmol) en DMF (1.5 ml) se agregó neopentilamina (250 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y condensó bajo vacío. **PU-WS25** (28 mg, 89%) se obtuvo después de la TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 5.63 (amplio, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.04 (m, 2H), 0.93 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , δ): 154.7, 152.9, 151.6, 147.1, 146.7, 146.4, 135.9, 133.5, 127.5, 120.2, 97.7, 61.8, 50.7, 49.7, 43.9, 32.5, 32.2, 31.5, 27.7, 25.5; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{IN}_6\text{S}$, 523.1141; encontrado 523.1140.

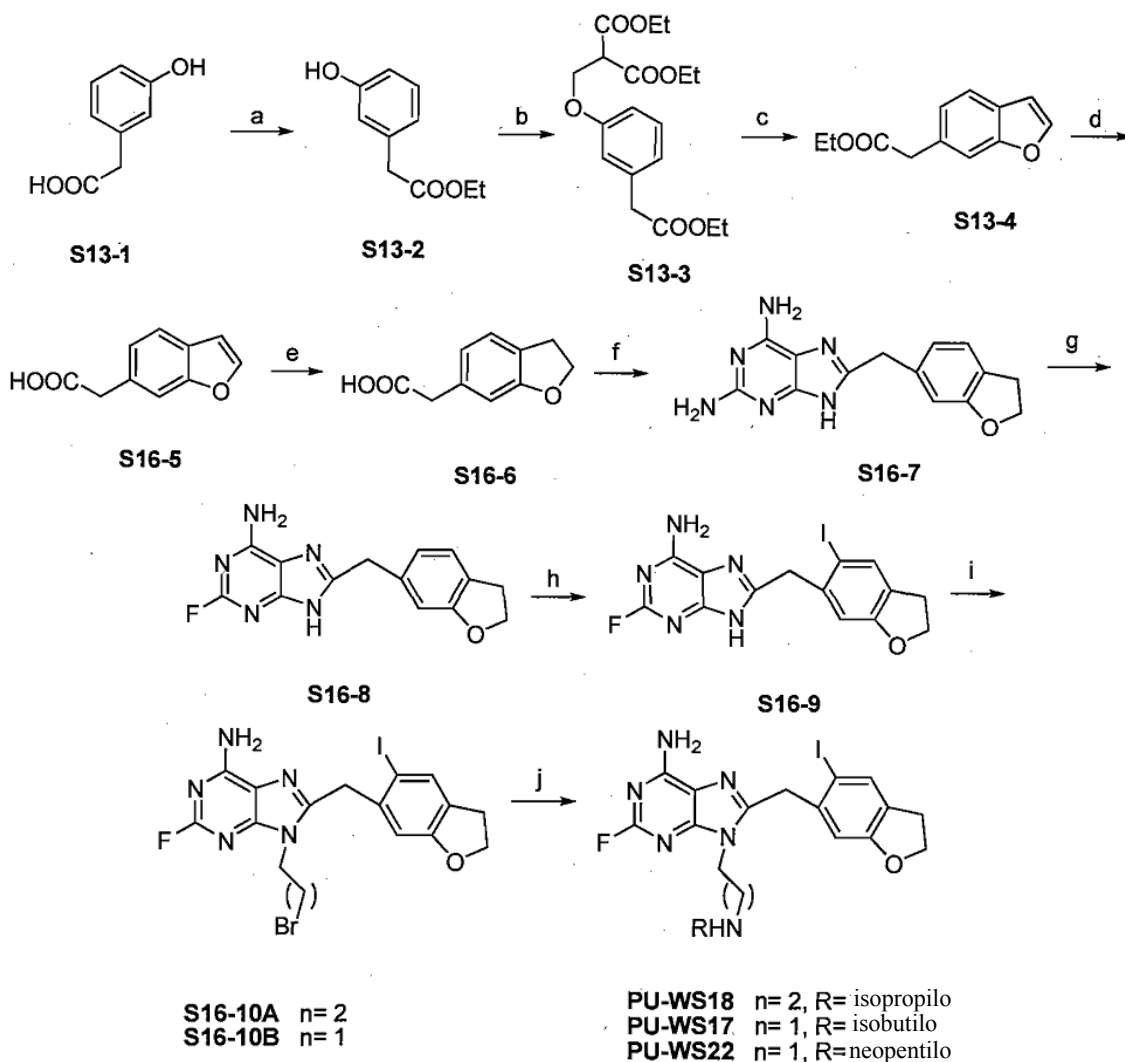
8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS26). A una solución de **S15-7A** (6 mg, 0.01 mmol) en DMF (1 ml) se agregó isobutilamina (150 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y condensó bajo vacío. **PU-WS26** (5.9 mg, 99%) se obtuvo después de la TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (amplio, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.92 (m, 6H); HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{IN}_6\text{S}$ 509.0984; encontrado 509.0990.

9-(3-bromopropil)-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina (S15-7B). A una solución de **S15-6** (30 mg, 0.07 mmol) en DMF (3 ml) se agregó 1,3-dibromopropano (37 μl , 0.86 mmol) y Cs_2CO_3 (46 mg, 0.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. **S15-7B** (8 mg, 21%) se obtuvo después de la TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 20/1) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.55 (s amplio, 2H), 4.33 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ESI): m/z 530.3, 532.3 $[\text{M}, \text{M}+2]^+$.

8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina (PU-WS29). A una solución de **S15-7B** (8 mg, 0.015 mmol) en DMF (3 ml) se agregó isopropilamina (100 μl), agitó a temperatura ambiente durante la noche y condensó bajo vacío. **PU-WS29** (5.9 mg, 99%) se obtuvo después de la TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.73 (s amplio, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.7-2.79 (m, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.03-2.09 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 11.2$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 152.9, 151.7, 147.2, 146.5, 135.9, 133.1, 127.6, 120.2, 97.9, 48.8, 43.7, 41.7, 32.5, 32.2, 30.0, 25.5, 22.7; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para

$C_{20}H_{26}IN_6S$ 509.0984; encontrado 509.1003.

8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS27). Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS8**, **PU-WS27** se obtuvo de **PU-WS25** como un sólido de color blanco. 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.67 (s amplio, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 4H), 2.39 (s, 2H), 2.06 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{28}N_6S$, 421.2174; encontrado 421.2164.



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, H_2SO_4 , reflujo; (b) 2-bromometilmalonato, NaH, DMF, $110^\circ C$; (c) PPA, tolueno, reflujo; (d) NaOH, MeOH, ta, después HCl; (e) Pd/C, H_2 (2 atm.), MeOH; (f) 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, fosfito de trifenilo, piridina, microondas, $210^\circ C$; (g) HF/piridina, $NaNO_2$, $0^\circ C$ a ta; (h) NIS, TFA, ACN; (i) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, CS_2CO_3 , DMF, ta; (j) isopropilamina o isobutilamina o neopentilamina, DMF, ta.

Esquema 16. Síntesis de PU-WS17, PU-WS18, PU-WS22.

2-((3-hidroxifenil)acetato de etilo (S16-2). A una solución de ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (**S16-1**; 10 g, 65.8 mmol) en 200 ml de etanol se agregó 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche y condensó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y lavó con agua. La capa orgánica se combinó, lavó con salmuera, secó sobre $MgSO_4$, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-2** como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (amplio, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.69-6.78 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.21 (m, 3H).

2-((3-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)malonato de dietilo (S16-3). A una solución de **S16-2** (11.8 g, 65.5 mmol) en

150 ml de DMF enfriado en baño de hielo se agregó NaH (2.36 g, 98 mmol) y agitó a 0°C bajo argón durante 20 min. A la mezcla resultante se agregó 2-bromometilmalonato de dietilo (11.8 ml, 78 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante la noche, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto **S16-3** (15.2 g, 66%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.19 (m, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 158.8, 135.6, 129.5, 121.8, 115.6, 113.3, 100.5, 68.5, 62.5, 60.7, 41.3, 15.4, 14.1.

2-(benzofuran-6-il)acetato de etilo (S16-4). A una solución de **S16-3** (6 g, 17 mmol) en 100 ml de tolueno se agregó 3 g de ácido polifosfórico. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche, condensó y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-4** (1.42 g, 41%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.42 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.02 (m, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 155.2, 145.1, 130.6, 126.4, 124.3, 121.1, 112.2, 106.4, 60.9, 41.5, 14.2.

Ácido 2-(benzofuran-6-il)acético (S13-5). A una solución de **S16-4** (3 g, 14.7 mmol) en 100 ml de metanol se agregó 25 ml de NaOH 1N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, neutralizó con HCl concentrado, y ajustó el pH a 2. La mezcla de reacción se condensó, purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar **S16-5** como un sólido de color blanco en rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.70 (s, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, MeOH-*d*₄) δ 175.7, 156.6, 146.6, 132.5, 127.7, 125.4, 121.9, 113.0, 107.4, 41.9.

Ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)acético (S16-6). A una solución de **S16-5** (1.8 g, 10 mmol) en 20 ml de metanol se agregó Pd/C (10%, 120 mg) y agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (2 atm.) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, lavó con metanol frío, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-6** (1.6 g, 88%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.16 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, MeOH-*d*₄) δ 177.9, 160.4, 133.3, 126.2, 124.8, 121.5, 110.5, 71.5, 41.1, 29.4.

8-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9H-purina-2,6-diamina (S16-7). La mezcla de 2,4,5,6-tetraaminopirimidina (200 mg, 1.4 mmol), **S16-6** (254 mg, 1.4 mmol) y fosfito de trifenílo (451 µl, 1.7 mmol) en 2 ml de piridina se irradió en el microondas durante 15 min a 210°C. Después de un enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-7** (350 mg, 89%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.16 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.18 (m, 2H); EM: *m/z* 283.2 (M+H)⁺.

8-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina (S16-8). Un tubo de plástico cargado con **S16-7** (0.72 g, 2.5 mmol) se enfrió en baño de hielo, agregó HF/piridina (73%, 1.76 ml) y agitó hasta disolverse. A la mezcla resultante se agregó NaNO₂ (0.23 g, 3.3 mmol) en porciones y mantuvo en agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y agitó durante 3 h. CaCO₃ (0.68 g) se agregó para enfriar rápidamente el HF excesivo. La suspensión resultante se agitó durante 1 h, filtró, concentró *in vacuo* y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-8** (0.45 g, 62%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7.16 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.19 (m, 2H); MS: *m/z* 286.0 (M+H)⁺.

2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S16-9). A una suspensión de **S16-8** (0.45 g, 1.6 mmol) en 50 ml de acetonitrilo se agregó 1 ml de TFA. A la solución resultante se agregó NIS (1.06 g, 4.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **S16-9** (0.408 g, 63%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.67 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.21 (m, 2H); MS: *m/z* 412 (M+H)⁺.

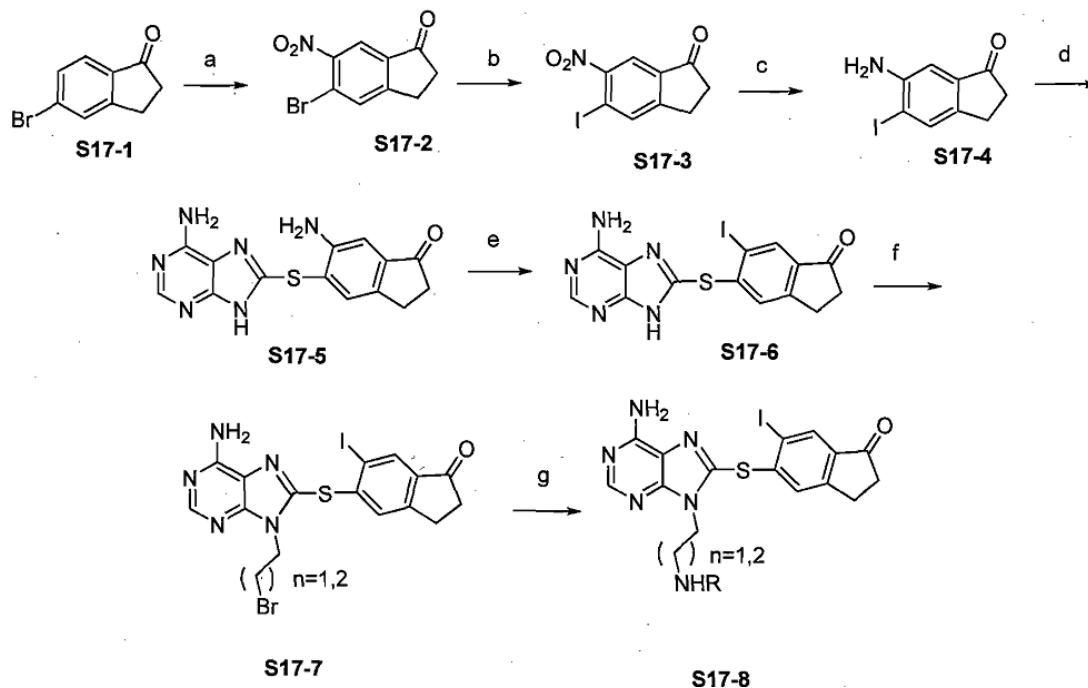
9-(3-bromopropil)-2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S16-10A). A una solución de **S16-9** (50 mg, 0.12 mmol) en 2 ml de DMF se agregó 1,3-dibromopropano (150 µl) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, evaporó a sequedad y purificó mediante TLC preparativa para dar **S16-10A** (23 mg, 36%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.48 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); EM: *m/z* 530, 532 (M, M+2)⁺.

2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina (PU-WS18). A una solución de **S16-10A** (15 mg, 0.03 mmol) en 1 ml de DMF se agregó isopropilamina (0.5 ml), agitó a temperatura ambiente durante la noche, evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía instantánea para dar **PU-WS18** (13 mg, 90%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.67 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.22-3.29 (m, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.5

Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{25}N_6OFI$, 511.1119; encontrado 511.1103.

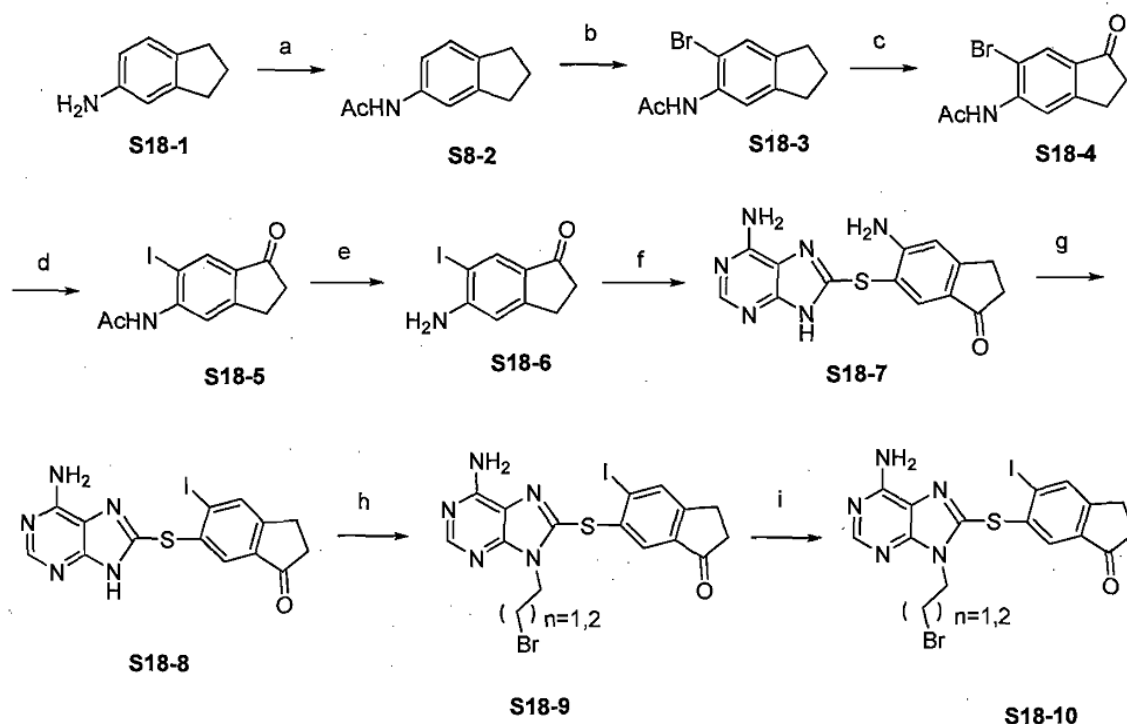
2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [PU-WS17]. A una solución de **S16-9** (70 mg, 0.17 mmol) en 2 ml de DMF se agregó 1,2-dibromoetano (150 μ l) y Cs_2CO_3 (110 mg, 0.34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, evaporó a sequedad y purificó mediante TLC preparativa para dar **S16-10B** del intermediario de bromuro. A una solución de **S16-10B** (10 mg, 0.19 mmol) en 1 ml de DMF se agregó isobutilamina (100 μ l), agitó a temperatura ambiente durante la noche, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar **PU-WS17** como un sólido de color blanco. 1H RMN (MeOH- d_4 /CDCl $_3$, 500 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{25}FIN_6O$, 511.1119; encontrado 511.1113.

2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [PU-WS22]. A una solución de **S16-9** (70 mg, 0.17 mmol) en 2 ml de DMF se agregó 1,2-dibromoetano (150 μ l) y Cs_2CO_3 (110 mg, 0.34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, evaporó a sequedad y purificó mediante TLC preparativa para dar **S16-10B** del intermediario de bromuro. A una solución de **S16-10B** (65 mg, 0.13 mmol) en 1 ml de DMF se agregó neopentilamina (50 μ l), agitó a temperatura ambiente durante la noche, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto **PU-WS22** como un sólido de color blanco. 1H RMN (CDCl $_3$, 500 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.52 (amplio, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 0.91 (s, 9H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{27}FIN_6O$, 525.1275; encontrado 525.1249.



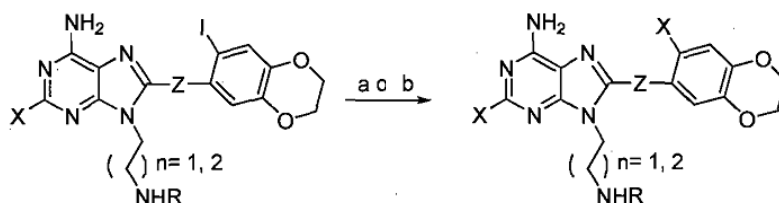
Reactivos y condiciones: (a) HNO_3 , H_2SO_4 ; (b) NaI, CuI, N,N'-dimetiletilendiamina, dioxano, 110°C; (c) Fe, HCl; (d) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOtBu, DMF, 115°C; (e) KI, NaNO $_2$, HCl, < 5°C; (f) Cs_2CO_3 , 1,3-dibromopropano, DMF, ta; (g) isopropilamina, DMF, ta.

Esquema 17.



Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , CH_2Cl_2 , ta; (b) Br_2 , AcOH , 10°C ; (c) CrO_3 , $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, $50-55^\circ\text{C}$; (d) NaI , CuI , $\text{N,N}'$ -dimetiletilendiamina, dioxano, 110°C ; (e) 6M HCl (acuoso), reflujo; (f) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI , NaOtBu , DMF , 115°C ; (g) KI , NaNO_2 , HCl , $< 5^\circ\text{C}$; (h) Cs_2CO_3 , 1,3-dibromopropano, DMF , ta; (i) isopropilamina, DMF , ta.

Esquema 18.



PU-RK11 X=H, Z=S, n=2, R=isopropilo
PU-HT165 X=H, Z=S, n=1, R=isobutilo
DZ3-73 X=F, Z=CH₂, n=1, R=isobutilo

PU-HJP18 X=H, Z=S, n=2, R=isopropilo, X=2-furanilo
PU-HJP19 X=H, Z=S, n=2, R=isopropilo, X=3-pirazolilo
PU-HJP23 X=H, Z=S, n=1, R=isobutilo, X=2-furanilo
TT-VI-53A X=F, Z=CH₂, n=1, R=isobutilo, X=2-furanilo
TT-VI-54A X=F, Z=CH₂, n=1, R=isobutilo, X=3-pirazolilo
PU-HJP20 X=H, Z=S, n=2, R=isopropilo, X=2-oxazolilo

Reactivos o condiciones: (a) ácido borónico, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, NaHCO_3 , H_2O , DMF ; (b) $\text{XSn}(\text{Bu})_3$, LiCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF , 90°C .

Esquema 19. Reacciones de acoplamiento cruzadas de PU-RK11, PU-HT165 y DZ3-73.

8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [HJP18]. Ácido 2-furanilborónico (8 mg, 0.0712 mmol) se agregó a **PU-RK11** (25 mg, 0.0475 mmol) y NaHCO_3 (12 mg, 0.1425 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.7 mg, 0.0095 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH - NH_3 (7N), 20:1) para dar 10.2 mg (45%) de **HJP18**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ -

d_4) δ 8.29 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 154.4, 152.8, 151.7, 151.0, 146.7, 144.2, 143.7, 142.2, 126.6, 122.1, 119.9, 119.3, 117.6, 111.5, 109.5, 64.4, 64.3, 48.6, 43.8, 41.6, 30.1, 22.8; MS (ESI) m/z 467.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [HJP19].** Ácido 1H-pirazol-3-borónico (6.4 mg, 0.057 mmol) se agregó a **PU-RK11** (20 mg, 0.038 mmol) y NaHCO_3 (9.8 mg, 0.117 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.3 mg, 0.0076 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 15:1) para dar 7.6 mg (43%) de **HJP19**. Adicionalmente, 15.9 mg de **PU-RK11** sin reaccionar se recuperó por un rendimiento real de 86%. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8.18 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 4H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (septete, J = 6.1 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 468.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

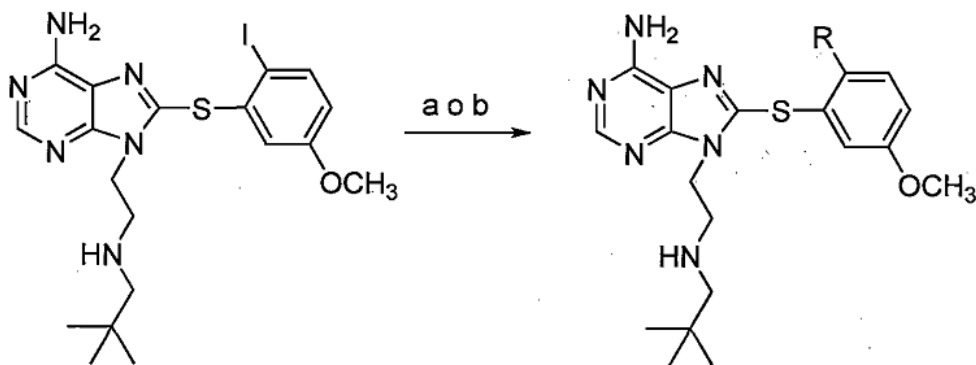
10 **8-((7-furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [HJP23].** Ácido 2-furanilborónico (5.4 mg, 0.0486 mmol) se agregó a **PU-HT165** (9 mg, 0.0171 mmol) y NaHCO_3 (5.7 mg, 0.0684 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.4 mg, 0.0034 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 1.8 mg (23%) de **HJP23**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.63 (s amplio, 2H), 4.20-4.30 (m, 6H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 467.1865; encontrado 467.1884.

20 **2-fluoro-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-VI-53A].** Ácido 2-furanilborónico (8 mg, 0.0712 mmol) se agregó a **DZ3-73** (25 mg, 0.0475 mmol) y NaHCO_3 (12 mg, 0.1425 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.7 mg, 0.0095 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 20.9 mg (94%) de **TT-VI-53A**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.8 (d, J = 209.1 Hz), 156.3 (d, J = 19.5 Hz), 152.8, 152.2, 143.9, 142.9, 142.2, 126.0, 124.1, 118.7, 117.7, 117.6, 116.3, 111.6, 108.2, 64.6, 57.5, 48.6, 43.1, 31.8, 28.2, 20.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$, 467.2207; encontrado 467.2203; HPLC: método A R_t = 7.05, método B R_t = 8.74.

30 **8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-VI-54A].** Ácido 1H-pirazol-3-borónico (26 mg, 0.228 mmol) se agregó a **DZ3-73** (30 mg, 0.0570 mmol) y NaHCO_3 (29 mg, 0.342 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H_2O (0.2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0.0114 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 15:1) para dar 11.3 mg (42%) de **TT-VI-54A**. Adicionalmente, 15.9 mg de **DZ3-73** sin reaccionar se recuperó para un rendimiento real de 90%. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 158.2 (d, J = 210.1 Hz), 156.5 (d, J = 19.9 Hz), 152.6, 152.2, 152.1, 144.0, 143.0, 126.5, 119.1, 118.9, 115.94, 115.91, 105.4, 64.65, 64.56, 56.5, 47.7, 41.0, 31.1, 27.2, 20.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_2$, 467.2319; encontrado 467.2323; HPLC: método A R_t = 6.39, método B R_t = 7.03.

40 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina [HJP20].** 2-(tributilestaño)oxazol (54 mg, 0.1518 mmol) se agregó a **PU-RK11** (20 mg, 0.038 mmol) y LiCl (3.2 mg, 0.076 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.7 mg, 0.0095 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa

(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 4.7 mg (27%) de **HJP20**. Adicionalmente, 7 mg de **PU-RK11** sin reaccionar se recuperó para un rendimiento real de 45%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.79 (s amplio, 2H), 4.20-4.34 (m, 6H), 2.67 (m, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (m, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 468.15 [M+H]⁺.

**EC102**

5

Reactivos o condiciones: (a) RB(OH)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NaHCO₃, H₂O, DMF; (b) CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, trimetilsilanilacetileno, Et₃N, DMF, 90°C.

Esquema 20. Reacciones de acoplamiento de EC102.

10 **8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-138].** Ácido 2-furanilborónico (8.2 mg, 0.0732 mmol) se agregó a **EC102** (25 mg, 0.0488 mmol) y NaHCO₃ (12.3 mg, 0.1464 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.8 mg, 0.00976 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 20.7 mg (94%) de **TT-V-138**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 6.49 (dd, *J* = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 5.98 (s amplio, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 0.84 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 154.8, 153.2, 151.6, 151.2, 145.4, 142.0, 130.9, 130.2, 124.3, 120.1, 116.5, 113.4, 111.4, 109.1, 61.8, 55.3, 49.6, 43.9, 31.5, 27.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₆O₂S, 453.2073; encontrado 453.2071; HPLC: método A R_t = 6.76, método B R_t = 7.29.

25 **8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-139].** Ácido 2-tiofenilborónico (18.8 mg, 0.147 mmol) se agregó a **EC102** (25 mg, 0.0488 mmol) y NaHCO₃ (24.6 mg, 0.293 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.25 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10.4 mg, 0.0148 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 16.2 mg (71%) de **TT-V-139**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 0.91 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 159.9, 154.6, 152.4, 150.9, 147.6, 140.4, 133.2, 130.8, 129.3, 127.6, 127.1, 126.2, 119.5, 118.9, 114.6, 61.4, 55.6, 49.3, 43.3, 31.3, 27.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₆OS₂, 469.1844; encontrado 469.1830; HPLC: método A R_t = 6.84, método B R_t = 7.48.

35 **8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-140].** Ácido 1H-pirazol-3-borónico (26.2 mg, 0.234 mmol) se agregó a **EC102** (30 mg, 0.0585 mmol) y NaHCO₃ (29.5 mg, 0.351 mmol). DMF (1 ml) se agregó y la mezcla de reacción se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después H₂O (0.2 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.2 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 7 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15: 1) para dar 6.2 mg (23%) de **TT-V-140**. Adicionalmente, 16.4 mg de EC102 sin reaccionar se recuperó para un rendimiento real de 52%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.19 (s,

5

10



20



30

35

40

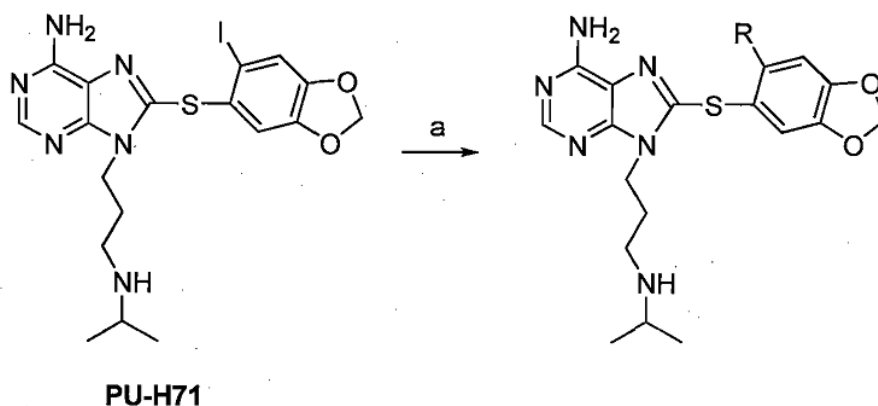
butilestanilo)tiazol adicional (21.9 mg, 18 µl, 0.0585 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 18 h adicionales. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5) para dar 17.6 mg (64%) de **DZ4-21**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (septete, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₄N₇O₂S₂, 470.1433; encontrado 470.1438; HPLC: método A R_t = 5.86, método B R_t = 5.66.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ4-23].

Una mezcla de **PU-DZ13** (20 mg, 0.039 mmol), 2-(tri-*n*-butilestanilo)oxazol (55.9 mg, 32.7 µl, 0.156 mmol), LiCl (3.3 mg, 0.078 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.5 mg, 0.0039 mmol) en DMF (1 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 18 h. Después LiCl adicional (3.3 mg, 0.078 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.5 mg, 0.0039 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 18 h adicionales. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa dos veces (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5 después CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 5.5 mg (31%) de **DZ4-23**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅FN₇O₃, 454.2003; encontrado 454.1995; HPLC: método A R_t = 6.61, método B R_t = 7.58.

2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ4-24].

Una mezcla de **PU-DZ13** (20 mg, 0.039 mmol), 2-(tri-*n*-butilestanilo)tiazol (58.3 mg, 48.2 µl, 0.156 mmol), LiCl (3.3 mg, 0.078 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.0078 mmol) en DMF (1 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa dos veces (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0.5 y CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 20:1:0.5) para dar 10.2 mg (56%) de **DZ4-24**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 7.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅FN₇O₂S, 470.1774; encontrado 470.1770; HPLC: método A R_t = 6.68, método B R_t = 7.79.



Reactivos y condiciones: (a) alqueno (R), Pd(PPh₃)₄, *i*-Pr₂NEt, NMP, 55-100°C.

Esquema 22. Acoplamiento de Heck de PU-H71.

8-(6-(ciclopent-2-enil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [TT-VI-116].

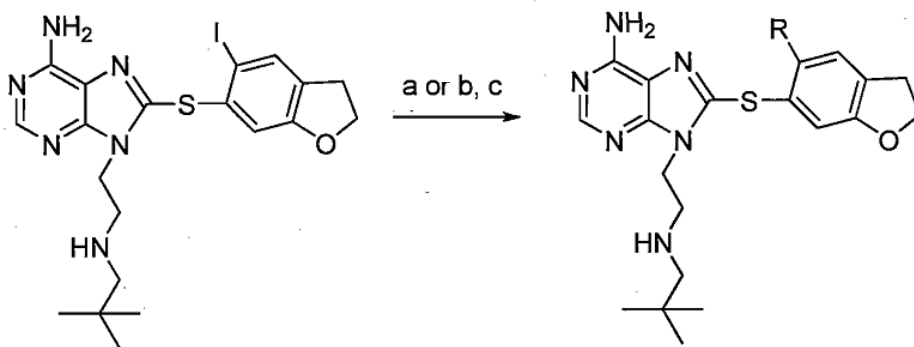
Una solución de **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) en NMP (1 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después DIEA (15.1 mg, 21 µl, 0.117 mmol), ciclopenteno (80 mg, 103 µl, 1.171 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.8 mg, 0.00586 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 20 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa dos veces (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1 después CH₂Cl₂:MeOH, 7:3) para dar 9.2 mg (35%) de **TT-VI-116**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.34 (septete, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.22-2.52 (m, 5H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉N₆O₂S, 453.2073; encontrado 453.2064; HPLC: método A R_t = 6.51, método B R_t = 7.79.

8-(6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-

141]. Una solución de **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol (19.8 mg, 20.2 μ l, 0.117 mmol) en NMP (1.5 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después DIEA (15.1 mg, 21 μ l, 0.117 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13.5 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 20 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) y el residuo resultante se disolvió en 2 ml de CH₂Cl₂:TFA (4:1) y agitó durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) para dar 6.0 mg (23%) de **DZ3-141**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 2.87 (septete, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₈N₇O₂S, 454.2025; encontrado 454.2046; HPLC: método A R_t = 5.27, método B R_t = 2.72.

8-(6-(2,3-dihidrofuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-142]. Una solución de **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) en NMP (1.5 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después DIEA (15.1 mg, 21 μ l, 0.117 mmol), 2,3-dihidrofuran (82 mg, 88 μ l, 1.17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13.5 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 55°C durante 20 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa dos veces (hexano:EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 2:1:2:0.5, después CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) para dar 7.0 mg (26%) de **DZ3-142**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.94 (dd, *J* = 8.1, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (s amplio, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95-3.55 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₆O₃S, 455.1865; encontrado 455.1865; HPLC: método A R_t = 6.07, método B R_t = 6.49.

8-(6-(2,3-dihidrofuran-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-143]. Una solución de **PU-H71** (30 mg, 0.0585 mmol) en NMP (1.5 ml) se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después DIEA (15.1 mg, 21 μ l, 0.117 mmol), 2,5-dihidrofuran (82 mg, 88 μ l, 1.17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13.5 mg, 0.0117 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 55°C durante 20 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa dos veces (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1, después hexano:EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 2:1:2:0.5) para dar 5.0 mg (19%) de **DZ3-143**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 6.2, 9.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₆O₃S, 455.1865; encontrado 455.1862; HPLC: método A R_t = 6.04, método B R_t = 6.32.



PU-WS21

PU-WS23 R= 2-furanilo
PU-WS24 R= 2-tiofenilo
PU-WS28 R= CCH

Reactivos y condiciones: (a) RB(OH)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NaHCO₃, H₂O, DMF, 90°C; (b) CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, trimetilsilanilacetileno, Et₃N, DMF, 90°C; (c) KOH, MeOH, ta.

Esquema 23. Reacciones de acoplamiento cruzado de PU-WS21.

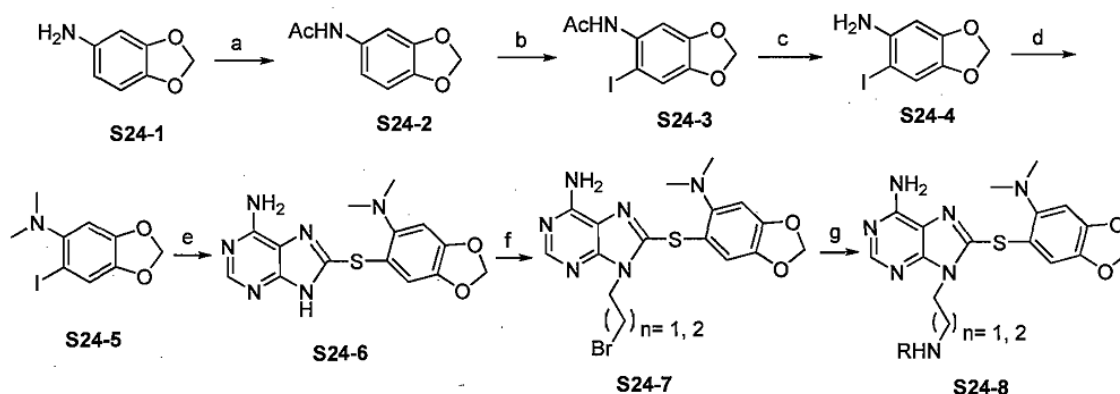
8-(5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [PU-WS23]. Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-DZ3-4**, el compuesto **PU-WS23** se obtuvo como un sólido de color blanco. ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.60 (s amplio, 2H), 4.58 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.86 (s,

9H); HRMS (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}N_6O_2$ 465.2073; encontrado 465.2077.

9-(2-(neopentilamino)etil)-8-(5-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-iltio)-9H-purin-6-amina [PU-WS24].

Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-DZ2-395**, el compuesto **PU-WS24** se obtuvo como un sólido de color blanco. $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.59 (s amplio, 2H), 4.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.21 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.83 (s, 9H); HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}N_6O_2$ 481.1844; encontrado 481.1825.

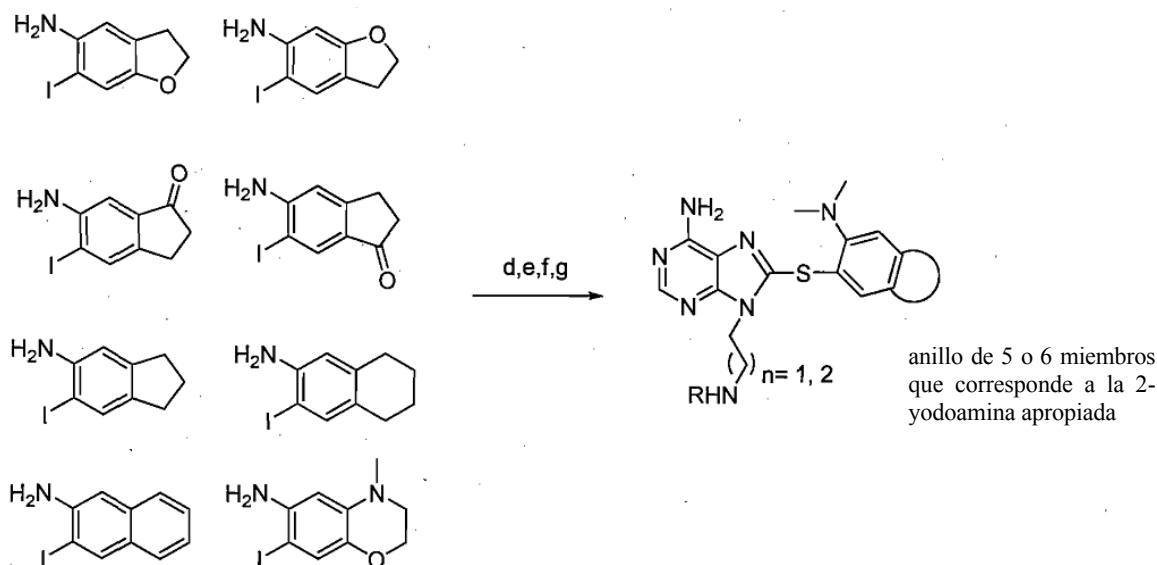
8-(5-etinil-2,3-dihidrobenzofuran-6-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [PU-WS28]. Siguiendo el procedimiento para hacer **PU-WS8**, el compuesto **PU-WS28** se obtuvo como un sólido de color blanco. $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.70 (amplio, 2H), 4.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.33 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 0.91 (s, 9H); HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{27}N_6OS$ 423.1967; encontrado 423.1968.



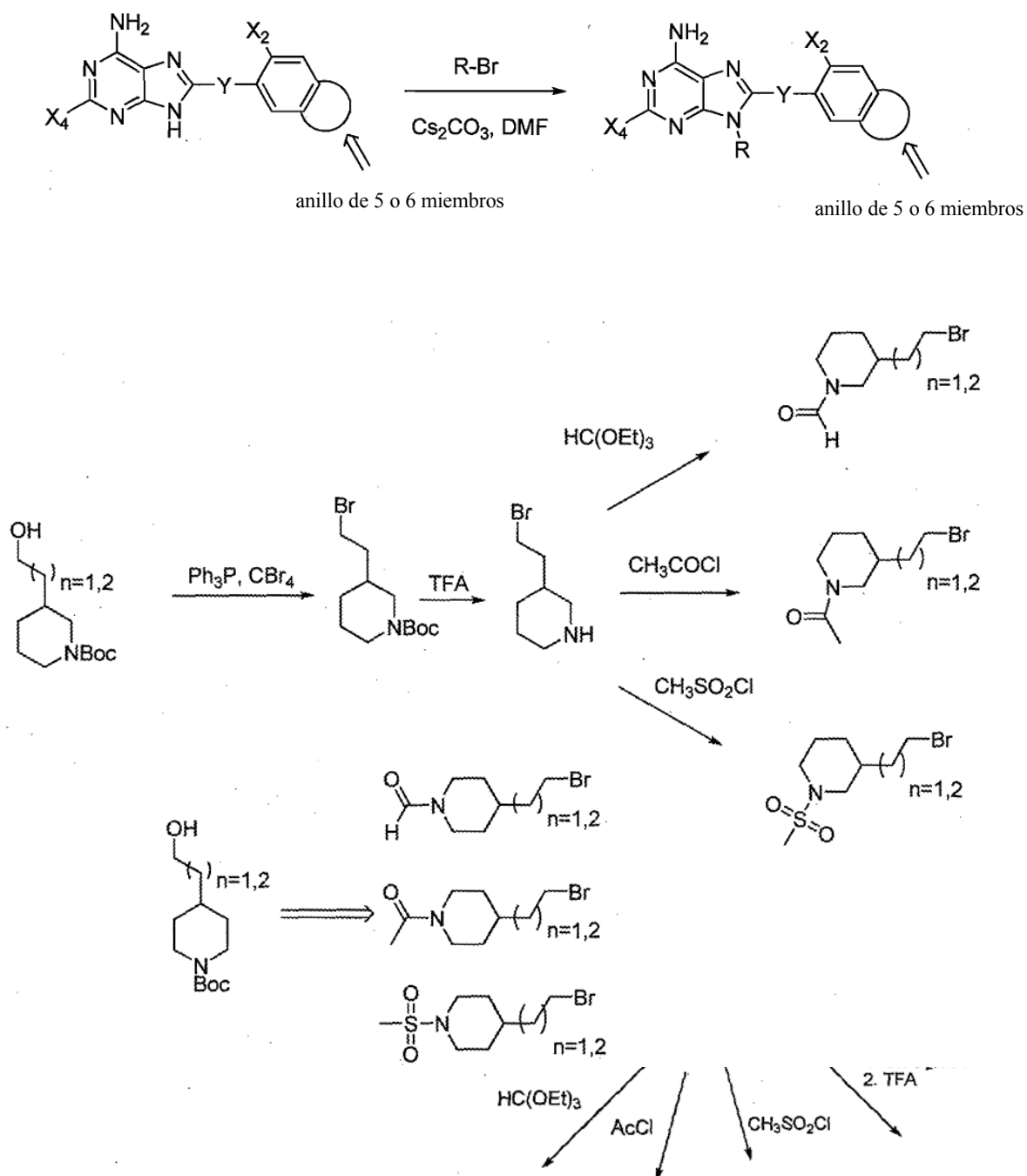
Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , AcOH , ta; (b) ICl , CH_2Cl_2 , AcOH , ta; (c) NaOH , EtOH , H_2O , reflujo; (d) paraformaldehído, NaBH_3CN , MeOH , 50°C ; (e) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI , NaOtBu , DMF , 115°C ; (f) Cs_2CO_3 , 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, DMF , ta; (g) amina, DMF , ta.

Esquema 24.

Similaridad,



Esquema 25. Síntesis de varios bromuros requeridos para la alquilación de la estructura de purina.



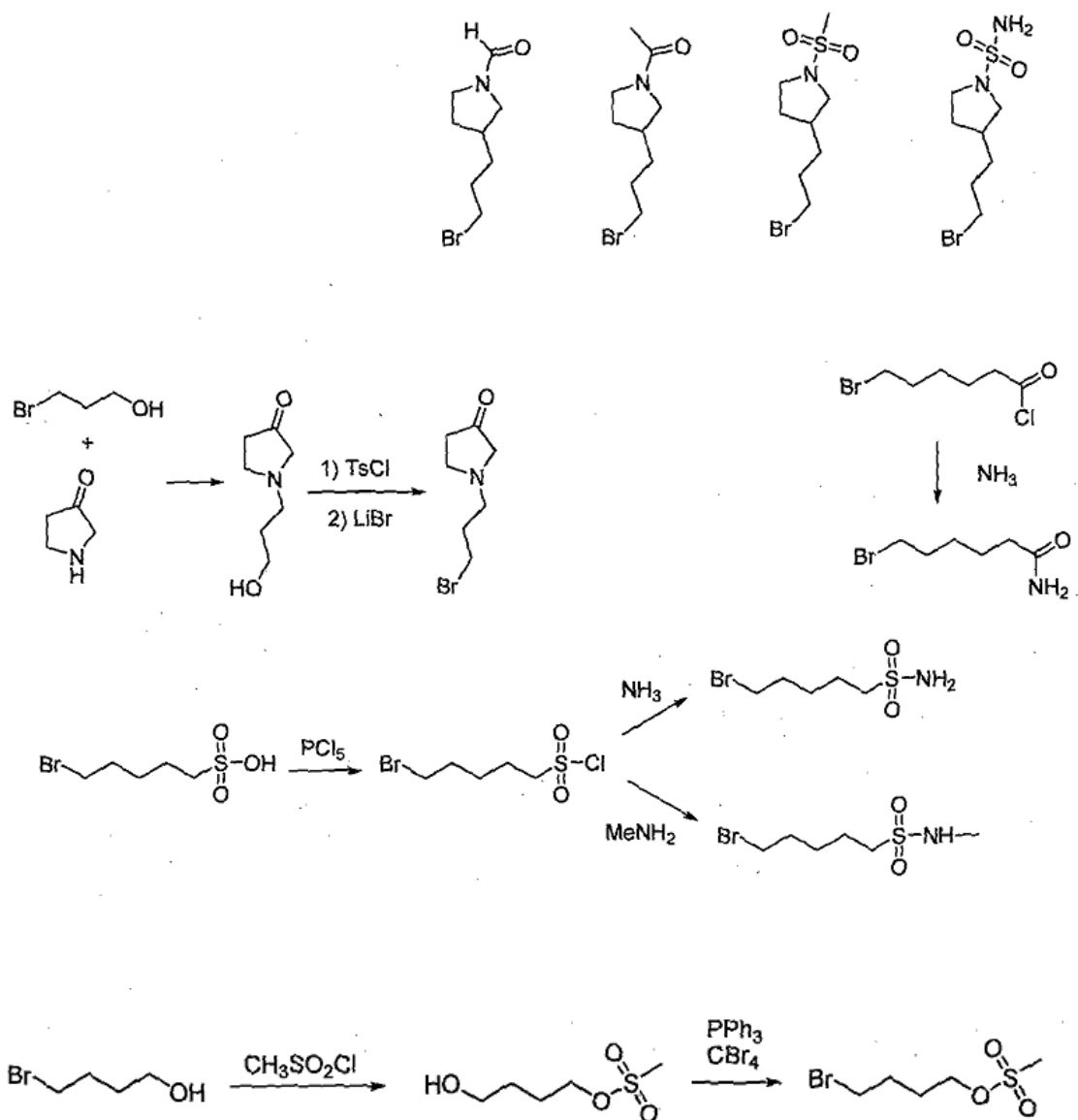


Tabla 2A

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS9	5.5	ND
PU-WS4	8.0-14	ND
PU-WS10	132.9-346	ND

Tabla 2B

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS17	17.3	ND
PU-WS18	33.3	ND
PU-WS21	10.8	ND
PU-WS22	8.0	ND

Tabla 2C

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS23	12.2	ND
PU-WS24	25.4	ND

Tabla 2D

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS28	8.1	ND

Tabla 2E

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS26	3.6	ND
PU-WS25	7.2	ND
PU-WS29	4.5	ND

Tabla 2F

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS27	15	ND

Tabla 2G

Compuesto #	Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4A-1	DZ2-388	270	645
4A-2	DZ2-390	2,666	6,240
4A-3	DZ2-391	>100,000	>100,000
4A-4	TT-V-47B	8,287	15,010
4A-5	DZ2-392	1,388	2,520
4A-6	DZ3-3	438	1,030
4A-7	DZ3-6	732	1,385
4A-8	DZ3-50	2,333	>3000
4C-1	DZ3-4	11	22
4C-2	DZ3-27	48	86
4C-3	DZ3-25	3.9	5.2
4C-4	DZ3-26	14	26
4C-5	TT5-53A	5.3	6.5
4C-6	DZ3-33	56	141
4C-7	DZ3-34	82	142
4C-8	DZ3-35	23	37
4C-9	DZ3-36	6.0	12
4C-10	DZ3-49	>300	>300
4C-11	DZ3-51	153	185
4C-14	DZ3-60	ND	10.1
4C-16	DZ3-56	ND	10.2
4C-38	DZ4-20	ND	7.9
4C-39	DZ4-23	ND	11.4
4C-40	DZ3-142	ND	509
4C-41	DZ3-143	ND	2,081
4D-1	DZ2-395	43	80
4D-2	DZ3-48	24	59
4D-3	DZ3-58	ND	18.5
4D-16	DZ4-21	ND	47
4D-17	DZ4-24	ND	19.7
4F-1	DZ3-5	4,120	9,620

Tabla 2H

Compuesto #	Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4B-1	PU-WS8	19.1	ND
4B-2	PU-WS6	403	ND
4B-3	PU-WS7	731	ND
4B-4	PU-WS16	13.7	ND
4B-13	PU-WS19	8.6	ND
4B-14	PU-WS20	<200	ND

Tabla 2I

Compuesto #	Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4E-1	PU-WS3	218.8	ND
4E-2	PU-WS5	285	ND
4E-3	DZ3-39	542	1126
4E-4	DZ3-40	46	93

Tabla 2J

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
TT-VI-116	ND	394

Tabla 2K

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
DZ3-30	374	1024
DZ3-32	107	128
DZ3-43	2.6	7.2
DZ3-44	>300	>300
DZ3-45	>300	>300
DZ3-46	4.0	5.5
DZ3-61	ND	5.5

Tabla 2L

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
DZ3-29	309	740
DZ3-31	89	121
DZ3-41	57	161
DZ3-59	ND	24.6
DZ3-38	23	47
DZ3-141	ND	26 653

Tabla 2M

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-RK11	ND	34.5
PU-HT165	ND	34.6
PU-HT175	ND	34.8
PU-RK12	ND	62.8
DZ3-73	ND	9.4
DZ4-84	45.1	ND

Tabla 2N

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
HJP18	ND	6.9
TT-VI-53A	ND	5.3
HJP23	46.3	ND
HJP20	ND	3.5

Tabla 2O

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
HJP19	ND	11.2
TT-VI-54A	ND	7.7

Tabla 2P

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
DZ4-52-N9	ND	97.0

Tabla 2Q

Nombre	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	EC ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
PU-WS31	<200	ND
TT-V-138	ND	84
TT-V-139	ND	240
TT-V-140	ND	32

Tabla 4A

No.	Nombre
4A-1	DZ2-388 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4A-2	DZ2-390 8-(6-(4- <i>terc</i> -butilfenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4A-3	DZ2-391 8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4A-4	TT-V-47B N1-(3-(6-amino-8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)hexano-1,6-diamina

Tabla 4A

No.	Nombre
4A-5	DZ2-392 8-(6-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4A-6	DZ3-3 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4A-7	DZ3-6 8-(6-(4-bromofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4A-8	DZ3-50 4-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzaldehído
4A-9	4-(2-(6-amino-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidina-1-carbaldehído
4A-10	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4A-11	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
4A-12	3-(2-(6-amino-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
4A-13	9-(3-aminopropil)-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

Tabla 4B

No.	Nombre
4B-1	PU-WS8 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4B-2	PU-WS6 8-(6-(3,3-dimetilbut-1-inil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4B-3	PU-WS7 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4B-4	PU-WS16 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4B-5	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4B-6	8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
4B-7	1-(3-(4-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona
4B-8	5-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
4B-9	3-(2-(6-amino-2-cloro-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidina-1-carbaldehído
4B-10	3-(2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidina-1-sulfonamida

Tabla 4B

No.	Nombre
4B-11	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
4B-12	3-(2-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
4B-13	PU-WS1 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4B-14	PU-WS20 8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4B-15	9-(3-aminopropil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4B-16	9-(2-aminoetil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4B-17	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4B-18	1-(3-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
4B-19	3-(2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidina-1-sulfonamida
4B-20	6-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
4B-21	1-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol

Tabla 4B

No.	Nombre
4B-22	6-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida
4B-23	1-(2-((2-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)metil)pirrolidin-1-il)etanona
4B-24	5-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
4B-25	1-(3-(2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4B-26	8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4B-27	8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4B-28	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
4B-29	8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
4B-30	1-(3-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
4B-31	8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
4B-32	8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
4B-33	1-(2-((2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etilamino)metil)pirrolidin-1-il)etanona

Tabla 4B

No.	Nombre
4B-34	8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
4B-35	8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 4C

No.	Nombre
4C-1	DZ3-4 8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4C-2	DZ3-27 8-((6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4C-3	DZ3-25 2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-4	DZ3-26 2-fluoro-8-((6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-5	TT5-53A 8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-6	DZ3-33 5-(6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído

Tabla 4C

No.	Nombre
4C-7	DZ3-34 5-(6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído
4C-8	DZ3-35 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4C-9	DZ3-36 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4C-10	DZ3-49 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(isoxazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4C-11	DZ3-51 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(isoxazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4C-12	8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
4C-13	8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-14	DZ3-60 8-((6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-15	8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 4C

No.	Nombre
4C-16	DZ3-56 8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-17	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
4C-18	8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4C-19	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-20	8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
4C-21	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-22	4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
4C-23	1-(3-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
4C-24	6-(6-amino-8-(6-(5-metiloazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
4C-25	6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida

Tabla 4C

No.	Nombre
4C-26	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-27	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-28	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-29	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-30	3-(2-(6-amino-2-cloro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidina-1-sulfonamida
4C-31	1-(4-(2-(6-amino-8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-32	1-(3-(2-(6-amino-8-((6-(5-(aminometil)oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4C-33	5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida

Tabla 4C

No.	Nombre
	2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
	3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
	DZ4-20 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	DZ4-23 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	DZ4-142 8-((6-(2,3-dihidrofuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isobutilamino)propil)-9H-purin-6-amina

Tabla 4C

No.	Nombre
	DZ4-143
	8-((6-(2,3-dihidrofuran-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(aminopropil)-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
	9-(2-(aminoetil)-2-fluoro-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	1-(4-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	1-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
	1-(6-amino-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
	2-(3-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)aziridina-1-carbaldehído
	5-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
	5-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
	8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina
	1-(3-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 4C

No.	Nombre
	9-(3-(<i>tert</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
	6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
	2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>tert</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina

Tabla 4D

No.	Nombre
4D-1	DZ2-395 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-2	DZ3-48 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-3	DZ3-58 9-(2-(neopentilamino)etil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-4	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-5	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-6	9-(2-(neopentilamino)etil)-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-7	1-(4-(2-(6-amino-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4D-8	4-(2-(6-amino-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
4D-9	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4D-10	4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
4D-11	4-(2-(6-amino-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
4D-12	4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6D-13	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((6-(tiofen-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
4D-14	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
4D-15	3-((2-(6-amino-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
4D-16	DZ4-21 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-17	DZ4-24 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-18	9-(3-aminopropil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-19	9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-20	9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-21	9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina

4D-22	9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-23	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4D-24	1-(6-amino-8-((6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
4D-25	1-(6-amino-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
4D-26	6-(6-amino-8-(6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
4D-27	5-(6-amino-8-(6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)-pentano-sulfonamida
4D-28	9-(3-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)propil)-8-(6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina
4D-29	2-(2-(6-amino-8-(6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidina-1-carbaldehído
4D-30	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-31	8-((6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
4D-32	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-33	8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina

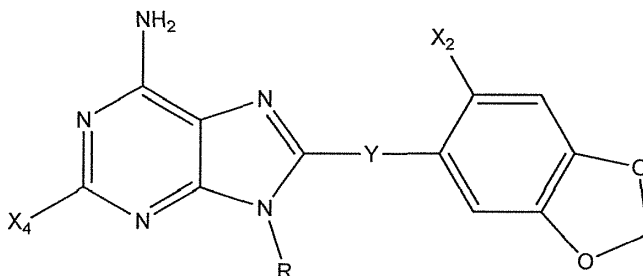
Tabla 4E

No.	Nombre
4E-1	PU-S3 6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo
4E-2	PU-WS5 6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo
4E-3	DZ3-39 2-(6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetónitrilo
4E-4	DZ3-40 2-(6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetónitrilo
6E-5	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(cianometil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
4E-6	3-((2-(6-amino-8-((6-(cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
4E-7	6-((6-amino-2-cloro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo

No.	Nombre
4F-1	DZ3-5 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-pirdin-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

en donde

(a) Y es -CH₂- o -S-;

(b) X₄ es hidrógeno o halógeno; y

(c) X₂ y R son una combinación seleccionada de:

10 (i) X₂ es un cianoalquilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido y R es un grupo aminoalquilo primario, alquilaminoalquilo secundario, alquilaminoalquilo terciario o trialquilamonoalquilo lineal, ramificado, sustituido o no sustituido; o

(ii) X₂ es un arilo, un alquinilo, un cicloalquilo o un grupo cicloalquenilo y R es:

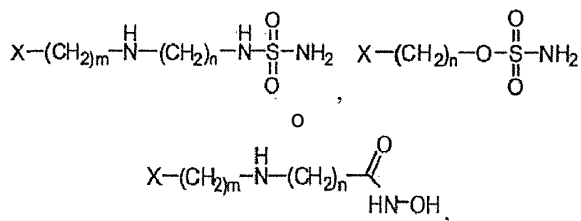
(a) hidrógeno; o

15 (b) un alquilo C₁ a C₁₀, alquenilo C₂ a C₆ o alquinilo C₂ a C₆ de cadena lineal o ramificada, que está sustituido o sin sustituir; o

(c) aminoalquilo, alquilaminoalquilo secundario o terciario o trialquilamonoalquilo;

(d)

20



en donde m es 2-3, n es 1-6 y X es el sitio de unión a 9N.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X₂ es alquinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-((2-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida; 3-(2-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida; 8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-aminopropil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina; 9-(2-aminoetil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida; 1-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(tert-butilamino)propan-2-ol; 5-(6-amino-8-(6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida;

5-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida; 8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X_2 es un grupo heteroarilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X_2 es furanilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 5-(6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído; 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida; 3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 1-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(tert-butilamino)propan-2-ol; 5-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 5-(6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído; 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-(aminometil)furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida; 2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; y 9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X_2 es oxazolilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)hexanamida; 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(aminopropil)-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 1-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol; 5-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida; 5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; y 9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina.

9. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X_2 es pirazolilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; N-(2-((2-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida; N-(2-((2-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida; 3-((2-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-aminopropil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(tert-butilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 1-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol; 5-(8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 6-(8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-

- 5-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)hexanamida; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(2-aminoetil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina; 5-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 6-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida; y 8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9-(3-(tert-butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina.
11. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X_2 es furano, tiofeno, 3-pirazol, oxazol o tiazolilo.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(tert-butilamino)propil)-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 1-(6-amino-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol; 5-(6-amino-8-(6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentan-1-sulfonamida; 2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; y 8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es 2-(metil, t-butil-amino)etilo, 2-(metil, isopropil-amino)etilo, 3-(neopentil-amino)propilo, 2-(isobutil-amino)etilo, 2-(etil, isopropil-amino)etilo, 3-(isopropil-amino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropil-amino)etilo, 2-(hidroxietil, isopropil-amino)etilo, 3-(etilamino)propilo, 3-(etil, metil-amino)propilo, 2-(neopentil-amino)etilo, 3-(metil, isopropil-amino)propilo, 3-(etil, isopropil-amino)propilo, 3-(hidroxietil, isopropil-amino)propilo, 3-(metil, propargil-amino)propilo, 2-(metil, propargil-amino)etilo, 3-(alil, metil-amino)propilo, y 2-(metil, isobutil-amino)etilo.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R es 3-(isopropil-amino)propilo.
15. El compuesto de las reivindicaciones 13 o 14, en donde Y es S, X_4 es H, y X_2 es acetilenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 5-metil-2-oxazolilo, o imidazol opcionalmente sustituido.
16. El compuesto de las reivindicaciones 13 o 14, en donde Y es S, X_4 es H, y X_2 es acetilenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la formulación de una composición farmacéutica para la inhibición de Hsp90.
18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en la formulación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer o una enfermedad neurodegenerativa.

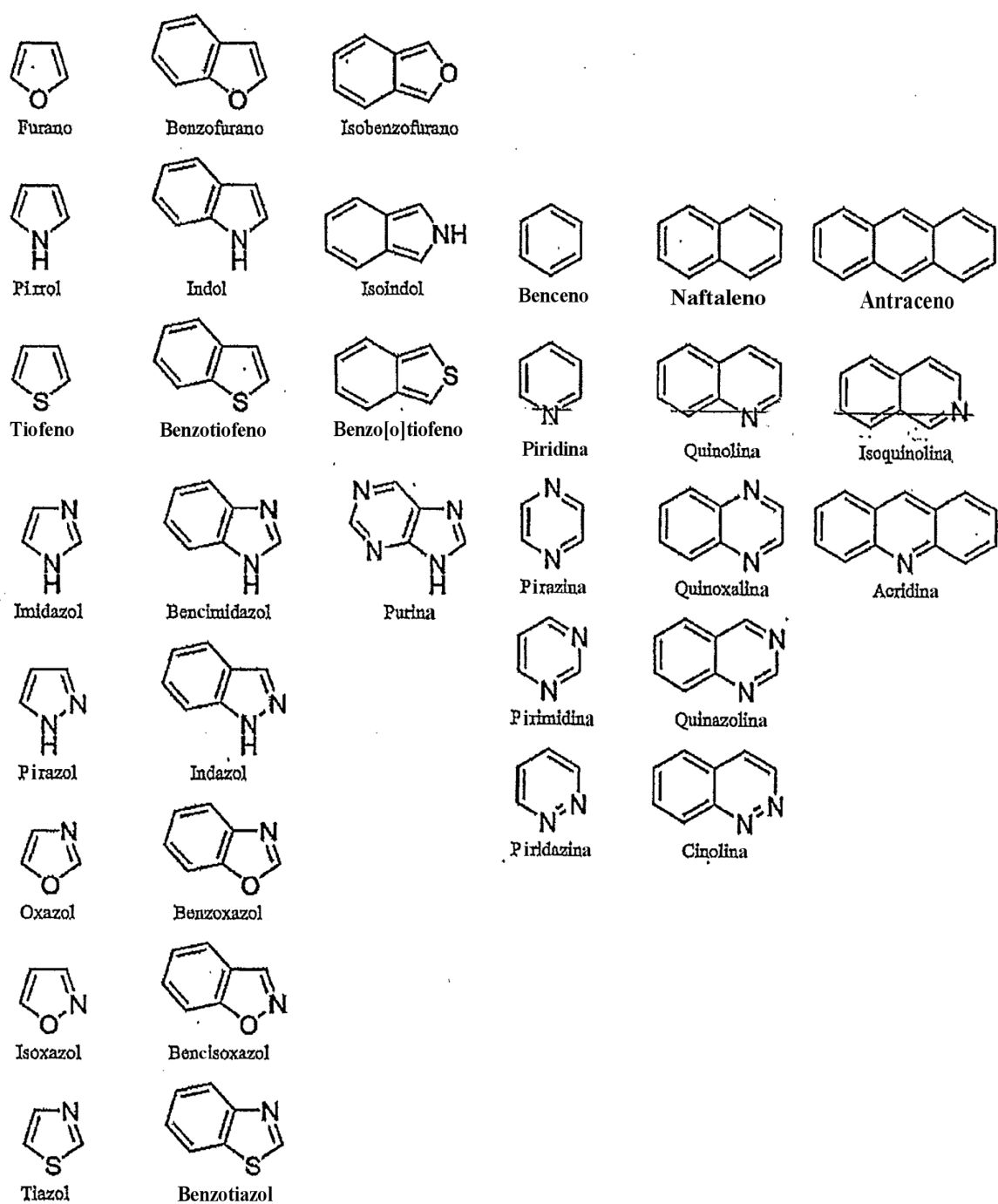


Fig. 1

Heterociclos

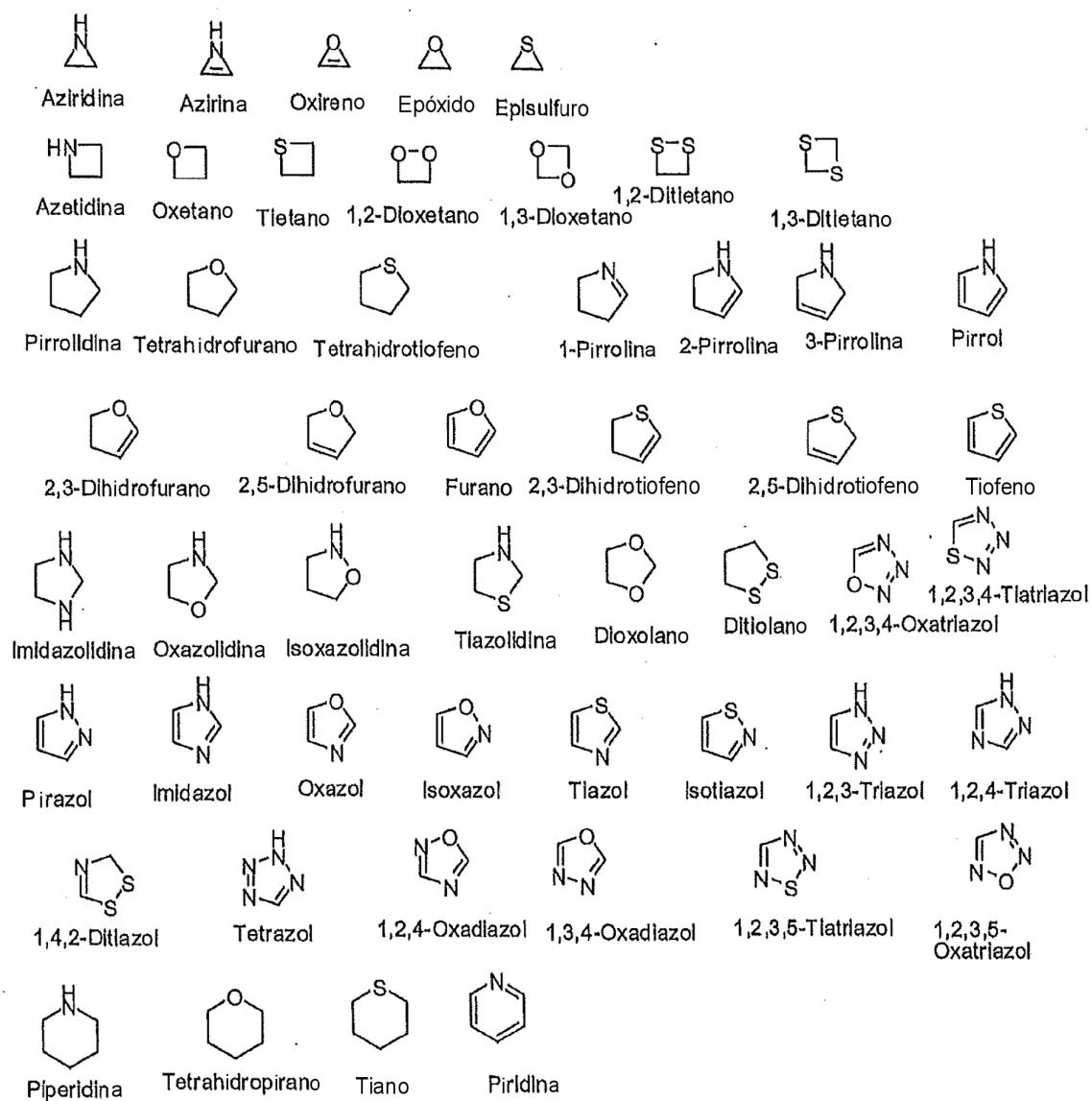


Fig. 2

Fig. 3

