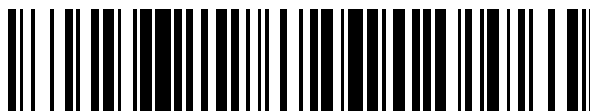


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 131**

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 16171952 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3091019**

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:

27.11.2019

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:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 733 131 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

5 **Declaración sobre casos relacionados**

La presente solicitud está relacionada con la solicitud de patente de EE.UU. n.º 12/307.063, presentada el 30 de diciembre de 2008, y con la solicitud de patente de EE.UU. n.º 11/814.506, presentada el 23 de julio de 2007.

10 **Antecedentes de la invención**

La presente solicitud se refiere a compuestos que inhiben la proteína de choque térmico 90 (Hsp90).

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

25 La Hsp90 también puede desempeñar un papel en el mantenimiento de la estabilidad y la función de proteínas mutadas. Parece ser necesaria para la expresión de p53 y v-src mutados en un grado mucho mayor que para sus homólogos de tipo silvestre. Se ha sugerido que esto ocurre como un resultado de la supresión mediada por Hsp90 de los fenotipos de mutaciones que conducen al desplegamiento de las proteínas.

30 La Hsp90 también es necesaria para la maduración configuracional de varias proteínas esenciales que participan en la respuesta del crecimiento de la célula a factores extracelulares. Estos incluyen los receptores de esteroides, así como ciertas quinasas de transmembrana (es decir, serina quinasa de Raf, v-src y Her2). No se conoce por completo el mecanismo mediante el que Hsp90 afecta a estas proteínas, pero parece ser similar a su papel en el repliegamiento de las proteínas. En el caso del receptor de la progesterona, se ha mostrado que la unión y liberación de Hsp90 del receptor ocurre de 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. Por lo tanto, Hsp90 podrá
35 funcionar como un regulador fisiológico de vías de señalización, incluso en la ausencia de estrés.

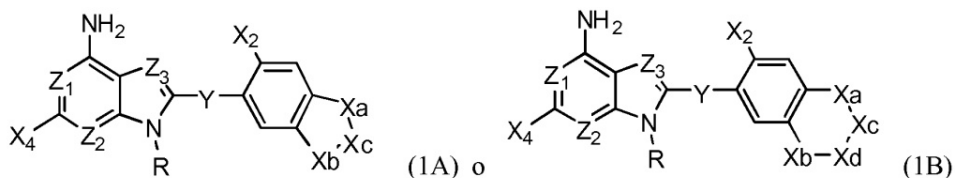
40 La Hsp90 ha mostrado sobreexpresarse en tumores de múltiples tipos y como una función de transformación oncogénica. Se desconoce si desempeña un papel necesario en el mantenimiento de la transformación, pero, en este sentido, podría tener al menos tres funciones. Las células cancerosas crecen en un ambiente de hipoxia, pH bajo y baja concentración de nutrientes. También se adaptan rápidamente a o se seleccionan para volverse resistentes a la radiación y a agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Por lo tanto, el papel general de Hsp90 en el mantenimiento de la estabilidad de proteínas bajo estrés puede ser necesario para la viabilidad celular en estas condiciones. En segundo lugar, las células cancerosas albergan proteínas oncogénicas mutadas. Algunas de estas
45 son mutaciones de aumento de la función que son necesarias para el fenotipo transformado. La Hsp90 puede requerirse para mantener la configuración plegada, funcionalmente activa de estas proteínas. En tercer lugar, la activación de vías de señalización mediada por receptores de esteroides, Raf y otras dianas de Hsp90 son necesarias para el crecimiento y la supervivencia de muchos tumores que probablemente también requieren, por tanto, la Hsp90 funcional.

50 La Hsp90 se ha reconocido como una diana viable para agentes terapéuticos. Los miembros de la familia de Hsp90 poseen una cavidad única en su región N-terminal que es específica de y se conserva en todas las Hsp90 desde las bacterias hasta los mamíferos, pero que no está presente en otras chaperonas moleculares. Se desconoce el ligando endógeno para esta cavidad, pero une ATP y ADP con baja afinidad y tiene una actividad de ATPasa débil.
55 Los antibióticos de ansamicina geldanamicina (GM) y herbimicina (HA) han mostrado unirse a esta cavidad conservada, y se ha observado esta afinidad de unión para todos los miembros de la familia de Hsp90. La publicación de patente internacional n.º WO98/51702 desvela el uso de antibióticos de ansamicina acoplados a una fracción de direccionamiento para proporcionar la administración dirigida de la ansamicina que conduce a la degradación de proteínas y a la muerte de las células diana. La publicación de patente internacional n.º
60 WO000/61578 se refiere a moléculas bifuncionales que tienen dos fracciones que interactúan con la proteína chaperona Hsp90, incluyendo en particular, homodímeros y heterodímeros de antibióticos de ansamicina. Estas moléculas bifuncionales actúan para potenciar la degradación y/o inhibición de las tirosina quinasas de la familia HER y son eficaces para el tratamiento de cánceres que sobreexpresan las quinasas de Her.

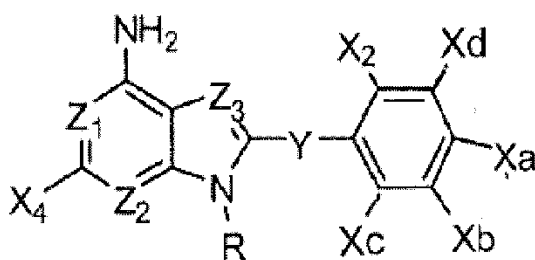
65 Los agentes terapéuticos de bajo peso molecular ilustrativos que se unen a la misma cavidad de unión de Hsp90 que ATP y los antibióticos de ansamicina se desvelan en las publicaciones de PCT n.º WO02/36075,

WO2006/084030, WO09/042646 and WO09/065035 y las publicaciones de patente de EE.UU. 2005/0113339, 2005/0004026, 2005/0049263, 2005/0256183, 2005/0119292, 2005/0113340, 2005/0107343, 2008/0096903, 2008/0234297, 2008/0234314 y 2008/0253965.

- 5 Muchos de estos compuestos se basan en un armazón del tipo desvelado por Chiosis y *et al.*, en la Publicación de PCT n.º WO02/36075, con variaciones en sustituyentes. En algunos casos, las composiciones pueden describirse por una de las dos siguientes fórmulas generales:



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



- 20 en la que Z1, Z2, Z3 se seleccionan de C y N. Mientras que, en general, estos compuestos son activos como inhibidores de Hsp90, el nivel de actividad es extremadamente variable con los valores medidos para CE₅₀ y CI₅₀ que son presentan en el intervalo tanto micromolar como nanomolar.

- 25 El documento WO 2008/005937 se refiere al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que se logra usando compuestos de armazón de purina de molécula pequeña que inhiben la Hsp90 y que poseen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica o que, si no, se administran al cerebro.

- 30 J. Med. Chem. 49, 1, 381-390 desvela una serie de inhibidores de Hsp90 de armazón de purina y su evaluación como inhibidores de la chaperona. También se desvela la relación entre la estructura y la actividad y la selectividad para la Hsp90 tumoral de los compuestos dentro de la serie.

- El documento WO 2007/134298 desvela compuestos que se describen como aquellos que tienen actividad farmacológica, en particular, actividad anticancerígena.

- 35 El documento WO 2008/115719 se refiere a inhibidores de HSP90 que contienen un núcleo de amino piridina fusionado que se describen como útiles como inhibidores de HSP90, y su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la HSP90 tales como el cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad neurodegenerativa.

- 40 El documento WO 03/037860 se refiere a compuestos de purina y a tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, complejos que los comprenden, por ejemplo, complejos de HSP90 y métodos para usarlos.

Sumario de la invención

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

5

Breve descripción de las figuras

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

10 La Fig. 2 muestra ejemplos de grupos heterocíclicos no sustituidos.

La Fig. 3 muestra el volumen tumoral medio en ratones tratados con el compuesto 1B-1-HCl o con vehículo.

Descripción detallada de la invención

15

La presente invención proporciona compuestos dentro del alcance de la Fórmula 1A con combinaciones particulares de sustituyentes que son eficaces para inhibir Hsp90. Los inhibidores de Hsp90 son reconocidos como eficaces en tratamientos del cáncer, y también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como se describe en la publicación de patente PCT WO2008/005397. El documento WO 2007/14360 desvela el uso de

20

inhibidores de Hsp90 en el tratamiento de la neurofibromatosis. Así pues, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos terapéuticos de la misma manera que se usaron otros inhibidores de Hsp90 conocidos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo, incluyendo un ser humano, en necesidad del tratamiento para el cáncer, enfermedad neurodegenerativa u otra afección para la que es relevante la inhibición de Hsp90.

25

Tal como se usa en la presente solicitud, el término "tratamiento" se refiere a retardar el inicio de síntomas, reducir la gravedad o retardar la progresión sintomática del cáncer, enfermedad neurodegenerativa u otra afección en el individuo. No es necesario que la cura de la enfermedad esté dentro del alcance del tratamiento. Además, se apreciará que los resultados específicos de estas metas de tratamiento variarán de un individuo a otro, y que algunos individuos pueden obtener mayores o menores beneficios que la media estadística para una población representativa. Por lo tanto, el tratamiento se refiere a la administración de la composición a un individuo que lo necesita, con la expectativa de obtener un beneficio terapéutico.

30

El término "administración" se refiere al acto de introducir en el individuo el compuesto terapéutico. En general, se puede usar cualquier vía de administración. Por lo tanto, la administración por vía oral, intratecal, intravenosa, intramuscular o inyección parenteral es apropiada dependiendo de la naturaleza de la afección que vaya a tratarse. La administración también puede realizarse en el 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 la BHE. Los compuestos que atraviesan la barrera hematoencefálica son preferidos para este modo de administración, aunque esta característica no se requiere estrictamente.

35

40

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende tanto la cantidad del compuesto administrado como el programa de administración que, en una base estadística, obtiene el resultado de prevenir, reducir la gravedad o retardar la progresión de la enfermedad en el individuo. Como se apreciará, las cantidades preferidas variarán de un compuesto a otro para equilibrar la toxicidad/tolerancia con la eficacia terapéutica y el modo de administración. La determinación de la dosis máxima tolerada y del régimen de tratamiento en términos de número y frecuencia de dosificación es una parte rutinaria de la evaluación clínica precoz de un compuesto.

45

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

50

Al nombrar opciones para X_2 , X_4 y R, el nombre se refiere al tipo de grupo que está unido directamente a la estructura central, grupo que puede incluir una funcionalidad adicional. Por lo tanto, grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal, cíclico o ramificado, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, en el que el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono. Dicho grupo alquilo puede incluir sustituyentes distintos de hidrógeno, por ejemplo un grupo que contiene oxígeno, incluyendo, sin limitación, hidroxilo y alcoxi; un grupo halógeno; un grupo que contiene nitrógeno, incluyendo, sin limitación, amino, amido y alquilamino; un grupo arilo; un grupo que contiene azufre, incluyendo, sin limitación, tioalquilo; y/o un grupo cíclico no aromático, incluyendo heterociclos y carbociclos. Los átomos de carbono en estos sustituyentes pueden aumentar el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo a por encima 10 sin alejarse de la invención. Todas las referencias a grupos alquilo en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento abarcan grupos alquilo tanto sustituidos como sin sustituir a menos que el contexto sea claramente contrario.

55

60

Grupo "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y al menos un doble enlace, en el que el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono. El grupo alquenilo puede incluir cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente

65

para un grupo alquilo. Todas las referencias a grupos alquenoilo en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento abarcan grupos alquenoilo tanto sustituidos como sin sustituir a menos que el contexto sea claramente contrario.

- 5 Grupo "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado, por ejemplo un hidrocarburo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace, en el que 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. Todas las referencias a grupos alquinilo en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento abarcan grupos alquinilo tanto sustituidos como sin sustituir a menos que el contexto sea

10 claramente contrario.

Grupo "arilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un anillo aromático simple. El grupo arilo incluye heteroarilo (Véase Fig. 1). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Cuando X₂, X₄ y R se identifican como un grupo arilo, un átomo del anillo arilo está enlazado directamente a un átomo de la estructura central. Un sustituyente arilo es un grupo arilo conectado a la estructura central a través de un átomo de oxígeno. El grupo arilo pueden incluir cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente para un grupo alquilo, y además, un grupo arilo pueden incluir un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo. Todas las referencias a grupos arilo en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento abarcan grupos arilo tanto sustituidos como sin sustituir a menos que el contexto sea claramente contrario.

- 20 Grupo "amino" se refiere a cualquier grupo que consiste en un nitrógeno unido mediante enlaces simples a átomos de carbono o hidrógeno. En ciertos casos, el nitrógeno del grupo amino está enlazado directamente a la estructura central. En otros casos, un grupo amino puede ser un sustituyente en o dentro de un grupo, estando unido el nitrógeno del grupo amino a la estructura central a través de uno o más átomos intervinientes. Los ejemplos de grupos amino incluyen NH₂, alquilamino, grupos alquenoilamino y resto heterocíclico no aromático que contiene N (es decir, aminas cíclicas). Los grupos amino pueden estar sustituidos o sin sustituir. Todas las referencias a grupos amino en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento abarcan grupos amino sustituidos y sin sustituir a menos que el contexto sea claramente contrario.

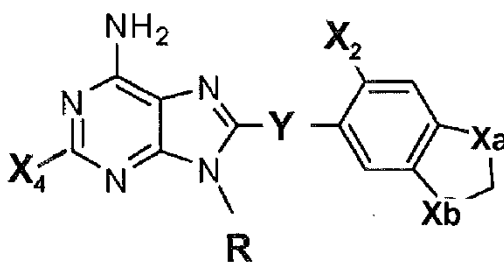
- 30 Grupo "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Grupo "heterocíclico" se refiere a un resto que contiene al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de un elemento distinto de carbono, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno dentro de una estructura de anillo. Estos grupos heterocíclicos pueden ser anillos aromáticos o anillos no aromáticos saturados e insaturados. Algunos ejemplos se dan en la Fig. 2. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Todas las referencias a grupos heterocíclicos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones abarcan grupos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir a menos que el contexto sea claramente contrario.

- 40 En los compuestos de la invención, todos los átomos tienen suficientes sustituyentes de hidrógeno o distintos de hidrógeno para satisfacer la valencia o el compuesto incluye un contraión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en el caso de una amina cuaternaria.

A. Estructuras de fórmula 1A en la que Xa o Xb es O

- 45 De acuerdo con una primera realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que uno de Xa o Xb es O, y Xc y el otro de Xa y Xb es CH₂. Por lo tanto, los compuestos de esta realización pueden representarse mediante la fórmula general



(2)

- 50 en la que:

uno de X_a y X_b es O y el otro es -CH₂-;
 Y es -CH₂- o -S-,
 X₄ es hidrógeno o halógeno; y
 X₂ y R están en combinaciones como se discuten más adelante.

5 **A-I.** En algunas realizaciones, X₂ es halógeno. En estas realizaciones, R es adecuadamente un aminoalquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no sea un resto piperidino. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazolil) propilo.

Los ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1A y 1B (Compuestos 1A-1 a 1A-4, 1A-6, 1A-11, 1A-18 a 1A-28, 1A-30, 1A-31, 1A-49, 1B-1 a 1B-5, 1B-18, 1B-23 a 1B-25, 1B-29 a 1B-32, 1B-34, 1B-35, 1B-37, 1B-49, 1B-52, 1B-56 y 1B-57).

20 Como se muestra, en las realizaciones preferidas de fórmula (2), X₄ es H, cloro o flúor.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es I.

25 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es I.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es I.

30 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es I.

Se realizaron ensayos en los compuestos de acuerdo con la primera realización, y se evaluó la CE₅₀ para la unión a Hsp90 en el lisado de células cerebrales JNPL3 y el lisado de células SKBr3. Los resultados se resumen en la Tabla 2A. Si bien todos los compuestos tenían valores de CE₅₀ bajos deseables, ambos compuestos ensayados en los que X_b es O fueron superiores al compuesto relacionado en el que X_a es O. Además, el compuesto 1B-1 fue superior a un compuesto, por lo demás, idéntico, en el que tanto X_a como X_b son O (PU-HZ150 desvelado en el documento US 12/307.063) que tiene una CE₅₀ de 12-14,4 nM, y el compuesto 1B-2 fue superior a una molécula, por lo demás, idéntica, en la que tanto X_a como X_b son O (PU-H71 desvelado en el documento US 11/814.506) que tiene una CE₅₀ de 30,8-54 nM en el mismo sistema experimental.

40 Estudios en animales. Se obtuvieron ratones atímicos nu/nu de cuatro a 6 semanas de vida de Taconic Farms. Los experimentos se llevaron a cabo bajo un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales, y se siguieron las directrices institucionales para el uso adecuado y humano de los animales en la investigación. Antes de la administración, se formuló una solución de 1B-1-HCl en PBS (pH 7,4). Todos los ratones recibieron Augmentin (amoxicilina/clavulanato de potasio; SmithKline Beecham) en su agua potable mientras estaban en terapia. Los ratones fueron sacrificados mediante eutanasia con CO₂.

Se trataron por vía i.p. (i.p.) ratones portadores de tumores MDA-MB-468 (n = 5) que alcanzan un volumen de 100-150 mm³ usando 1B-1-HCl a 50 mg/kg 3 veces a la semana o vehículo. Se determinó el volumen tumoral mediante la medición con calibradores Vernier, y se calculó el volumen del tumor como el producto de su longitud x ancho² x 0,4. Se expresó el volumen tumoral en los días indicados como la mediana del volumen tumoral ± DT indicada para los grupos de ratones. Los volúmenes de tumor medios se resumen en la Fig. 3. Tal como se muestra, en los 35 días del experimento, el volumen medio del tumor en los ratones de control aumentó aproximadamente el triple, mientras que el tamaño del tumor en los ratones tratados con 1B-1-HCl disminuyó.

55 La Tabla 2B muestra los valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 para los compuestos 1B-3, 1B-4 y 1B-25 de acuerdo con esta realización, que incorpora un flúor como X₄ y en los que Y es -CH₂-. Deseablemente, se observaron valores bajos de CE₅₀.

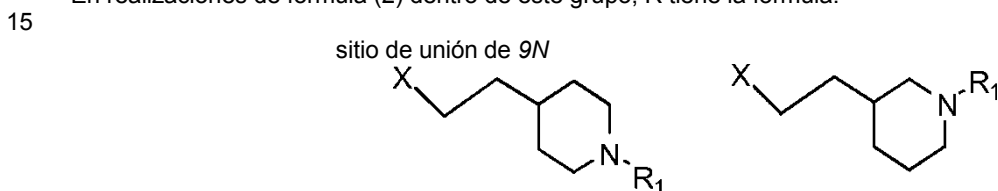
60 Además, la Tabla 2B muestra los valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 para el compuesto 1B-24 de acuerdo con esta realización, que incorpora un hidrógeno como X₄ y en los que Y es S. Deseablemente, se observaron valores bajos de CE₅₀.

65 **A-II.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. La Tabla 8 proporciona un resumen de los grupos R de estas patentes y solicitudes.

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

En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

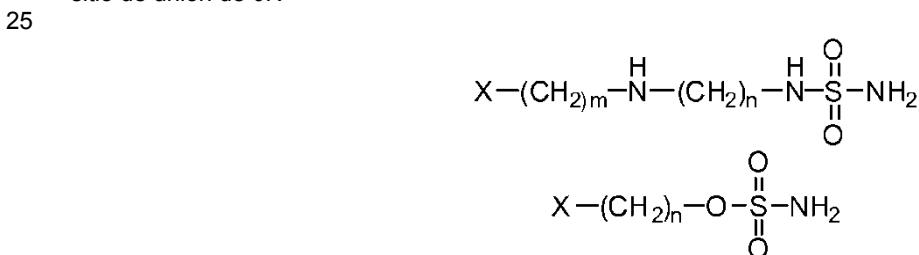
En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:



20 donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

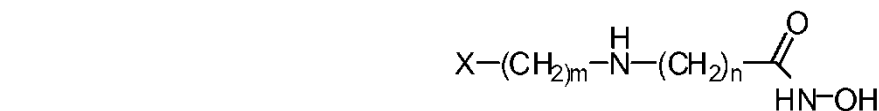
sitio de unión de 9N



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

30 En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



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

En realizaciones específicas, X₂ es un heterociclo aromático.

40 En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, pirrol, oxazol o tiazol.

En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol o tiazol.

45 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

50 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

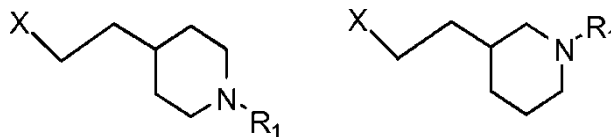
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-tiofeno.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-tiofeno.
- 5 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.
- 10 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-pirazol.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-pirazol.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.
- 15 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 20 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 25 En realizaciones 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 realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 30 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 35 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- En realizaciones 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.
- 40 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.
- Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1A y 1B (Compuestos 1A-5, 1A-7, 1A-12, 1A-13, 1A-15 a 1A-17, 1A-36, 1A-37, 1A-42, 1A-45 a 1A-48, 1A-50 a 1A-52, 1B-6, 1B-8, 1B-12, 1B-14, 1B-15, 1B-17, 1B-26, 1B-27, 1B-33, 1B-42 a 1B-44, 1B-46, 1B-50, 1B-51, 1B-53 a 1B-55). Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo arilo, X₄ es H, cloro o flúor.
- 45 La Tabla 2C muestra los valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 para los compuestos 1B-26 y 1B-27 de acuerdo con esta realización, que incorpora un hidrógeno como X₄ y en los que Y es S. Deseablemente, se observaron valores bajos de CE₅₀.
- 50 A-III. En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquililo. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.
- 55 En algunas realizaciones dentro de este grupo, R incluye un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.
- En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino)
- 60
- 65

etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

5

sitio de unión de 9N



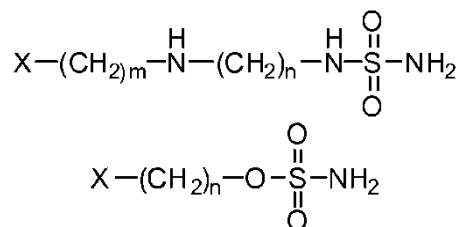
10

donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

15

sitio de unión de 9N

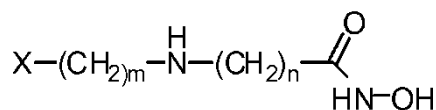


20

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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



25

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

30

En realizaciones específicas, X₂ es acetileno.

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

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

35

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

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

40

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1A y 1B (Compuestos 1A-8, 1A-14, 1A-29, 1A-32 a 1A-35, 1B-10, 1B-13, 1B-16, 1B-19, 1B-28, 1B-36, 1B-38 a 1B-41, 1B-45, 1B-47 y 1B-58). Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo alquínico, X₄ es H, cloro o flúor.

45

La Tabla 2D muestra un valor medido para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 para el compuesto 1B-28 de acuerdo con esta realización que incorpora un hidrógeno como X₄ y en los que Y es S. Se observó un valor deseablemente bajo de CE₅₀.

50

A-IV. En algunas realizaciones, X₂ es un grupo ciano. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, y con la condición de que R no sea un resto piperidino. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropil-amino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil

amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es CN.

10 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es CN.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es CN.

15 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es CN.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en la Tabla 1A y 1B (Compuestos 1A-9, 1B-11 y 1B-20).

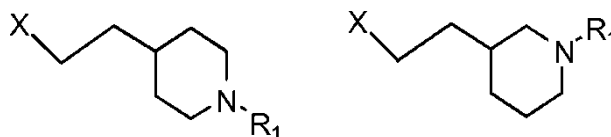
20 **A-V.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo amino. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

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

25 En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

35 En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

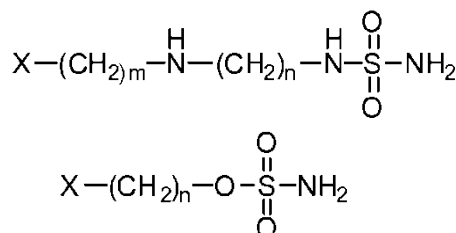
sitio de unión de 9N



40 donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

45 En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene el sitio de la fórmula de unión de 9N

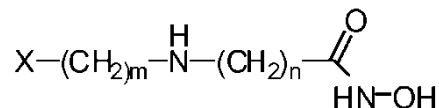
sitio de unión de 9N



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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



5

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

10

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es dimetilamino

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es dimetilamino

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es dimetilamino.

15

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es dimetilamino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es aziridino.

20

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es aziridino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es aziridino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es aziridino.

25

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1A y 1B (Compuestos 1A-10, 1A-38 a 1A-41, 1A-43, 1A-44, 1B-7, 1B-21 y 1B-48).

30

A-VI. En algunas realizaciones, X₂ es un cicloalquilo o un cicloalqueno. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

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

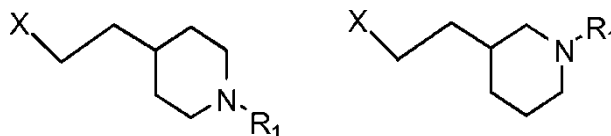
35

En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

45

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

sitio de unión de 9N



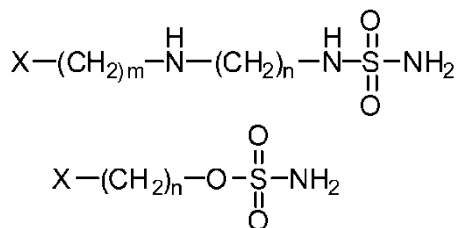
50

donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

55

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene el sitio de la fórmula de unión de 9N

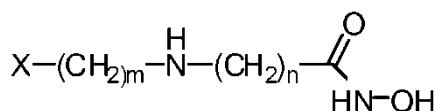
sitio de unión de 9N



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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

10 sitio de unión de 9N



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

15 En realizaciones específicas, X₂ es un cicloalquilo con un anillo.

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

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

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

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

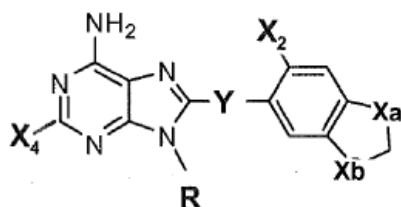
25 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es ciclopentilo.

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

30 Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en la Tabla 1B (Compuestos 1B-9 y 1B-22) aunque la realización no se limita a la opción en la que X_b es O e incluye compuestos en los que X_a es O.

B. Estructuras de fórmula 1A en la que X_a o X_b es S

35 De acuerdo con una segunda realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que uno de X_a o X_b es S, y X_c y el otro de X_a y X_b es CH₂. Por lo tanto, los compuestos de esta realización pueden representarse mediante la fórmula general



(2)

40 en la que:

uno de X_a y X_b es S y el otro es -CH₂-;

Y es -CH₂- o -S-,
 X₄ es hidrógeno o halógeno; y
 X₂ y R son como se discuten más adelante.

5 En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

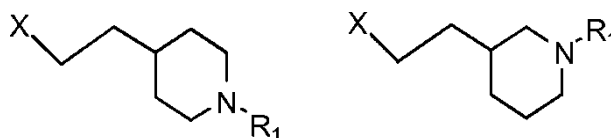
En algunas realizaciones dentro de este grupo, R incluye un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. En algunas de estas realizaciones, R es un alquil-amino-alquilo primario, secundario o terciario, alquil-arilo o un alquil-heterociclo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

25

sitio de unión de 9N



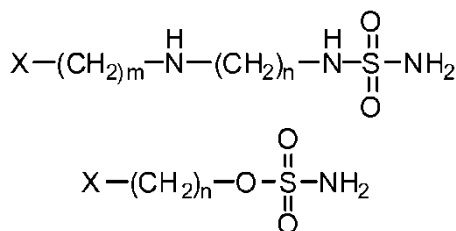
30

donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene el sitio de la fórmula de unión de 9N

35

sitio de unión de 9N

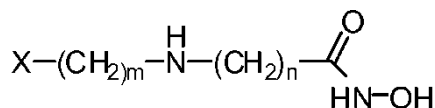


40

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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



45

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

50

En realizaciones de fórmula (2) en las que X_a o X_b es S, X₂ puede ser cualquier grupo que se muestra que está unido a la misma posición que X₂ en cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente. Específicamente, X₂ puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo, halógeno, ariloxi, alcoxi, alcoxi

halogenado, alqueniloxi, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamilo, amido, dialquilamido, alquilamido, alquilsulfonamido, sulfonamido, trihalocarbono, -tioalquilo, SO₂-alquilo, -COO-alquilo, -COalquilo, OH, NO₂, CN o alquil-CN, o parte de un anillo formado por R;

5 En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es un (alquilamino)alquilo o (dialquilamino)alquilo.

10 En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

15 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo.

20 En realizaciones particulares, X₂ es arilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es un grupo heteroarilo.

25 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo heteroarilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

35 En realizaciones particulares, X₂ es 2- o 3-furano y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

40 En realizaciones particulares, X₂ es 2- o 3-tiofeno y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

45 En realizaciones particulares, X₂ es 3-pirazolilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquililo.

55 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquililo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

65 En realizaciones particulares, X₂ es acetileno y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo,

isopropilamino)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es CN.

- 5 En realizaciones particulares, X₂ es CN y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es una amina.

- 15 En algunas realizaciones, X₂ es una amina y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

- 20 En realizaciones particulares, X₂ es dimetilamina, azetidino o aziridino y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1C y 1D.

30 **C. Estructuras de fórmula 1A en la que Xa, Xb y Xc son todos carbono**

De acuerdo con la invención, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que Xa, Xb y Xc son todos carbono, conectados mediante dos enlaces simples o un enlace simple y un doble enlace, y en los que

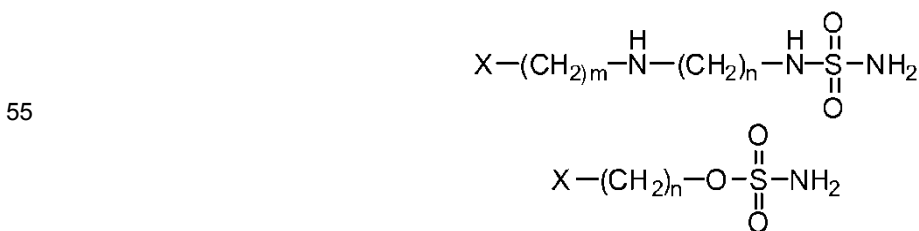
- 35 Y es -CH₂- o -S-;
X₄ es hidrógeno o halógeno; y
X₂ y R están en combinaciones como se discuten más adelante.

- 40 **C-I.** En algunas realizaciones de la invención en las que Xa, Xb y Xc son todos carbono, X₂ es halógeno y R es alquil-amino primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, en el que el nitrógeno de la amina está sustituido para satisfacer la valencia, con la condición de que R no sea un resto piperidino.

- 45 Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetilamino)etilo y 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

- 50 En realizaciones de la invención dentro de este grupo, R tiene la fórmula

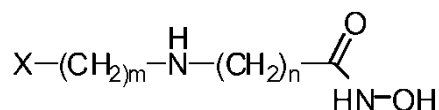
sitio de unión de 9N



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

- 60 En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



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

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1E (Compuestos 1E-1 a 1E-4, 1E-6, 1E-18, 1E-21, 1E-23 a 1E-26, 1E-35, 1E-38, 1E-39, 1E-42 a 1E-48, 1E-68 a 1E-76). Como se muestra, en las realizaciones preferidas de fórmula (2), X₄ es H, cloro o flúor.

10

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es I.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es I.

15

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es I.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es I.

20

La Tabla 2E muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 y células de SKBr3 para los compuestos 1E-2, 1E21 y 1E-23 de acuerdo con esta realización que incorporan un hidrógeno como X₄ y en los que Y es S. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀.

C-II. En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo. En estas realizaciones, R es

25

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C₁ a C₁₀ de cadena lineal o ramificado, alqueno C₂ a C₆ o alquino C₂ a C₆, que está sin sustituir o sustituido; o

(c) arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo, alquilarilo o arilalquilo, que está sin sustituir o sustituido; o

30

(d) -SR₇₁, -S(O)R₇₁, -SO₂R₇₁, -OR₇₁, -COOR₇₁, -CONR₇₁R₇₂, -CN, -R_{7A}OR_{7B}, -R_{7A}NR_{7B}, -R_{7A}NR₇₁R_{7B}, -R_{7A}SR_{7B}, -R_{7A}S(O)R_{7B}, -R_{7A}SO₂R_{7B}, -NR₇₁R₇₂, -OSO₂N(R_{7C})₂, -N(R_{7C})SO₂OH, -N(R_{7C})SO₂R_{7C}, -R_{7A}OSO₂N(R_{7C})₂ o -R_{7A}N(R_{7C})OSO₂R_{7C},

en donde cada R₇₁ y R₇₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, COOR_{7B}, CON(R_{7C})₂, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆, alquino C₂ a C₆, -R_{7A}OR_{7B}, -R_{7A}NR_{7B}, -R_{7A}SR_{7B}, -R_{7A}S(O)R_{7B}, -R_{7A}SO₂R_{7B}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo y heteroarilalquilo,

35

cada R_{7A} es independientemente alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆, alquino C₂ a C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o arilalquilo, y

cada R_{7B} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆, alquino C₂ a C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, -SO₂OH, -SO₂N(R_{7A})₂, -SO₂NHR_{7A} o -SO₂NH₂;

40

y

cada R_{7C} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆, alquino C₂ a C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo o heteroarilalquilo.

45

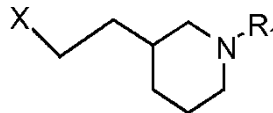
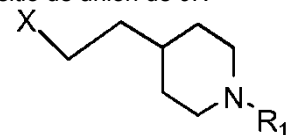
Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetilamino)etilo y 2-(metilo, isobutilamino)etilo.

50

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

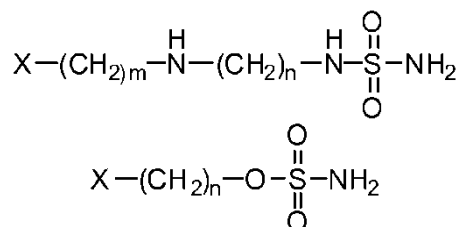
55

sitio de unión de 9N



donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

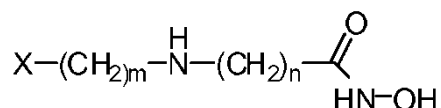
5 En realizaciones de la invención dentro de este grupo, R tiene la fórmula
sitio de unión de 9N



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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

15 sitio de unión de 9N



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

20 En realizaciones específicas, X₂ es un heterociclo aromático.

En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, pirrol, oxazol y tiazol.

25 En realizaciones específicas del X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, oxazol y tiazol o imidazol.

En realizaciones específicas, X₂ es un heterociclo aromático.

En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, pirrol, oxazol o tiazol.

30 En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol o tiazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

35 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

40 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

45 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-pirazol.

50 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-pirazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

55 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 5 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 10 En realizaciones 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 realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 15 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 20 En realizaciones 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.
- 25 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.
- Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización de la invención se listan en las Tablas 1E (Compuestos 1E-5, 1E-7, 1E-11 a 1E-13, 1E-15 a 1E-17, 1E-27, 1E-29 a 1E-33, 1E-36, 1E-37, 1E-41, 1E-59 a 1E-76, 1E-84 y 1E-85). Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo arilo, X₄ es H, cloro o flúor.
- 30 **C-III.** En algunas realizaciones de la invención, X₂ es un grupo alquinilo. En estas realizaciones, R es como se ha descrito anteriormente en la Sección CII.
- 35 En realizaciones específicas, X₂ es acetileno.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es acetileno.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es acetileno.
- 40 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es acetileno.
- En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es acetileno.
- 45 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.
- Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización de la invención se listan en las Tablas 1E (Compuestos 1E-8, 1E-14, 1E-19, 1E-20, 1E-22, 1E-40, 1E-49 a 1E-58 y 1E-77 a 1E-82). Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo alquinilo, X₄ es H, cloro o flúor.
- 50 La Tabla 2F muestra un valor medido para CE₅₀ en lisados de células cerebrales JNPL3 para el compuesto 1E-22 de acuerdo con esta realización de la invención, que incorpora un hidrógeno como X₄ y en los que Y es S. Se observó un valor deseablemente bajo de CE₅₀.
- 55 **C-IV.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo ciano. En estas realizaciones, R puede ser como se ha descrito anteriormente en la Sección C-II, con la condición de que R no incluye un resto piperidino.
- En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es CN.
- 60 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es CN.
- En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es CN.
- En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es CN.
- 65 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

Un ejemplo específico de un compuesto de acuerdo con esta realización se lista en la Tabla 1E (Compuesto 1E-9).

C-V. En algunas realizaciones de la invención, X_2 es un grupo amino. En estas realizaciones particulares, R es como se describe en la Sección C-II.

5 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es azetidino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es azetidino.

10 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es azetidino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es azetidino.

15 Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización de la invención se listan en la Tabla 1E (Compuesto 1E-10, 1E-28 y 1E-34).

C-VI. En algunas realizaciones de la invención, X_2 es un cicloalquilo o un cicloalqueno.

En estas realizaciones particulares, R es como se describe en la Sección C-II.

20 En realizaciones específicas, X_2 es un cicloalquilo con un anillo.

En realizaciones específicas, X_2 es un ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano.

25 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

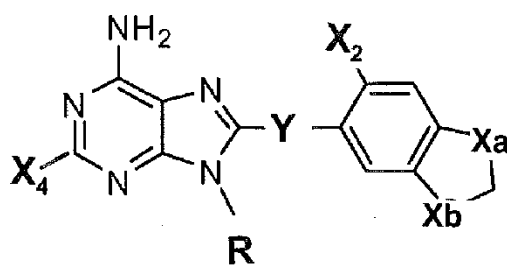
30 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

35 **D. Estructuras de fórmula 1A en la que X_a o X_b es N**

De acuerdo con una cuarta realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que uno de X_a o X_b es N, y X_c y el otro de X_a y X_b son CH_2 . El N puede estar sin sustituir (es decir NH) o sustituido, por ejemplo con metilo, etilo, acetilo. Por lo tanto, los compuestos de esta realización pueden representarse mediante la fórmula general

40



(2)

en la que:

45 uno de X_a y X_b es N enlazado a H o un sustituyente, y el otro es $-CH_2-$;
 Y es $-CH_2-$ o $-S-$,
 X_4 es hidrógeno o halógeno; y
 X_2 y R son como se discuten más adelante.

50 En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en el presente documento o en las diversas patentes y solicitudes citadas anteriormente. Véase la Tabla 8.

55 En algunas realizaciones, R incluye un heteroátomo de nitrógeno. En otras realizaciones, R es cualquiera de las opciones discutidas anteriormente en la Sección B.

X₂ puede ser cualquier grupo mostrado que esté unido a la misma posición en cualquiera de los compuestos desvelados en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente, o como se ha descrito anteriormente en la Sección B.

5 En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es un aminoalquilo, un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o grupo trialquilaminoalquilo, en los que cada porción de alquilo puede ser lineal, cíclica o ramificada, o un alquil heterociclo, donde el alquilo puede estar enlazado a un nitrógeno en el grupo heterocíclico. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutilamino) etilo y 3-(1H-imidazoil)propilo.

15 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo.

En realizaciones particulares, X₂ es arilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

25 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo heteroarilo.

En algunas realizaciones, X₂ es un grupo heteroarilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En realizaciones particulares, X₂ es 2- o 3-furano y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En realizaciones particulares, X₂ es 2- o 3-tiofeno y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En realizaciones particulares, X₂ es 3-pirazolilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino)propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

55 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquinilo.

En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquinilo y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En realizaciones particulares, X₂ es acetileno y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-

(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

5 En algunas realizaciones, X_2 es CN.

En realizaciones particulares, X_2 es CN y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

15 En algunas realizaciones, X_2 es una amina.

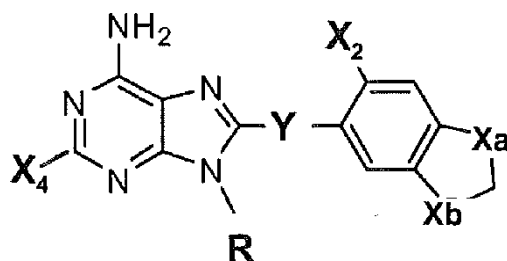
En algunas realizaciones, X_2 es una amina y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

En realizaciones particulares, X_2 es dimetilamina o aziridino y R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(N-morfolino) propilo o 3-(hidroxietilo, isopropilamino)propilo.

30 Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1F y 1G.

E. Estructuras de fórmula 1A en la que X_a o X_b es carbonilo o tiocarbonilo

De acuerdo con una quinta realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que uno de X_a o X_b es carbonilo (C=O) o tiocarbonilo (C=S), y X_c y el otro de X_a y X_b es CH_2 . Por lo tanto, los compuestos de esta realización pueden representarse mediante la fórmula general



(2)

40 en la que:

uno de X_a y X_b es C=O o C=S, y el otro es $-CH_2-$;

Y es $-CH_2-$ o $-S-$,

X_4 es hidrógeno o halógeno; y

45 X_2 y R son como se discuten más adelante.

En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en esta solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento (Véase Tabla 8), con la condición de que cuando X_2 es halógeno o CN, R no incluya un resto piperidino.

50

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R incluye un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-arilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil

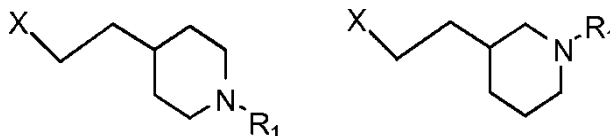
amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-

5 (metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, cuando X₂ es tiocarbonilo, R puede tener la fórmula:

10

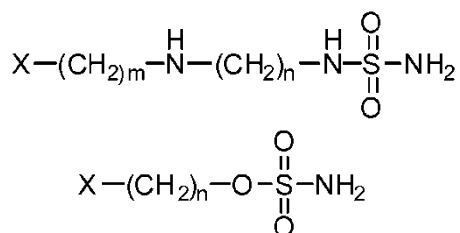
sitio de unión de 9N



15 donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, COiPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

20 sitio de unión de 9N

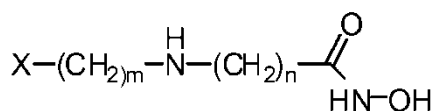


25 donde m= 2-3 y n= 1-6.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

30

sitio de unión de 9N



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

35 X₂ puede ser cualquier sustituyente mostrado que esté unido en la misma posición en cualquiera de los compuestos desvelados en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente, o como se ha descrito anteriormente en la Sección B.

En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

50 En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo.

En realizaciones particulares, X₂ es arilo y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo

En realizaciones particulares, X₂ es acetileno y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutilamino) etilo y 3-(1H-imidazol)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es CN.

En realizaciones particulares, X₂ es CN y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no incluye un resto piperidino. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutilamino) etilo y 3-(1H-imidazol)propilo.

En algunas realizaciones, X₂ es una amina.

En algunas realizaciones, X₂ es una amina y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutilamino) etilo y 3-(1H-imidazol)propilo.

En realizaciones particulares, X₂ es dimetilamina o aziridino y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutilamino) etilo y 3-(1H-imidazol)propilo.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 1H y 1I.

F. Estructuras de fórmula 1A en las que X_a, X_b y X_c incluyen al menos un átomo distinto de carbono y -X_a-X_c-X_b-incluye un doble enlace

De acuerdo con una sexta realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, con X_a, X_c, X_b y los enlaces entre ellos seleccionados entre una combinación en la siguiente tabla:

X _a	Enlace	X _c	enlace	X _b
C	doble	C	individual	O
C	doble	C	individual	N
C	doble	C	individual	S

O	individual	C	doble	C
N	individual	C	doble	C
S	individual	C	doble	C
N	doble	C	individual	O
N	doble	C	individual	S
N	individual	C	doble	N
O	individual	C	doble	N
S	individual	C	doble	N
N	doble	N	individual	O
N	doble	N	individual	S
N	doble	N	individual	C
O	individual	N	doble	N
N	individual	N	doble	N
S	individual	N	doble	N
C	individual	N	doble	N

Y es -CH₂- o -S-,
 X₄ es hidrógeno o halógeno; y
 X₂ y R son como se discuten más adelante.

5 En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en el presente documento o en las diversas patentes y solicitudes citadas anteriormente. En algunas realizaciones, R incluye un heteroátomo de nitrógeno. En otras realizaciones, R es cualquiera de las opciones discutidas anteriormente en la Sección B.

10 X₂ puede ser cualquier grupo mostrado que esté unido en la misma posición en cualquiera de los compuestos desvelados en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente, o como se ha descrito anteriormente en B.

15 En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es un aminoalquilo (alquilamino) alquilo o (dialquilamino) alquilo.

20 En realizaciones particulares, X₂ es halógeno y R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, . Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-

secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En algunas realizaciones, X_2 es CN.

En realizaciones particulares, X_2 es CN y R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En algunas realizaciones, X_2 es una amina.

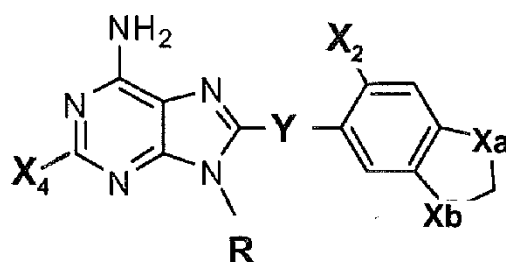
En algunas realizaciones, X_2 es una amina y R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

En realizaciones particulares, X_2 es dimetil amina o aziridino, y R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 3A-3F.

G. Estructuras de fórmula 1A en las que X_a y X_b son ambos O

De acuerdo con una séptima realización, los compuestos tienen la fórmula general 1A, en la que X_a y X_b son O y X_c es CH_2 . Por lo tanto, los compuestos de esta realización pueden representarse mediante la fórmula general



(2)

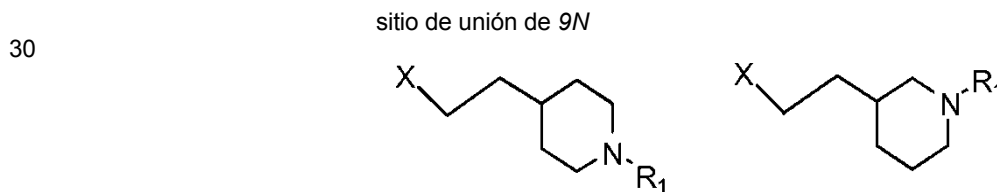
en la que:

- 5 en la que Xa y Xb son O,
 Y es -CH₂- o -S-,
 X₄ es hidrógeno o halógeno; y
 X₂ y R están en combinaciones como se discuten más adelante.
- 10 **G-I.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo arilo. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

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

- 15 En algunas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

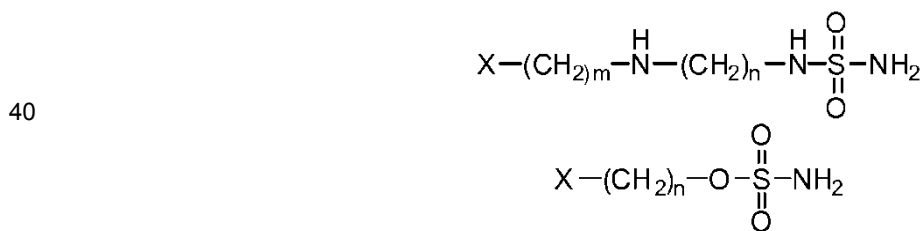
En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:



donde R1 se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

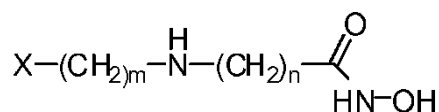
sitio de unión de 9N



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

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



5

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

10

En realizaciones específicas, X₂ es un heterociclo.

En realizaciones específicas, X₂ es fenilo, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, tiazol, oxazol o pirrol.

En realizaciones específicas del X₂ es fenilo, furano, metilfurano, tiofeno, pirazol, tiazol, oxazol o imidazol.

15

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

20

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

25

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

30

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-pirazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-pirazol.

35

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

40

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

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

45

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

En realizaciones 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.

50

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

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

55

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

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

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

60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

25 Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 4A, 4C, 4D, 4F, 4G y 4H. Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo arilo, X₄ es H, cloro o flúor.

30 La Tabla 2G muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 y en lisado de células de 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 realización que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S o un flúor como X₄ y en la que Y es -CH₂-. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀ para muchos ejemplos.

35 **G-II.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquinilo. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

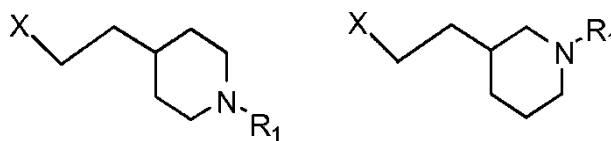
En algunas realizaciones, cuando X₂ es alquinilo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

40 En una realización adicional, cuando X₂ es alquenilo, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático.

45 Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

50 En realizaciones de fórmula (2), cuando X₂ es alquinilo, R tiene la fórmula:

sitio de unión de 9N

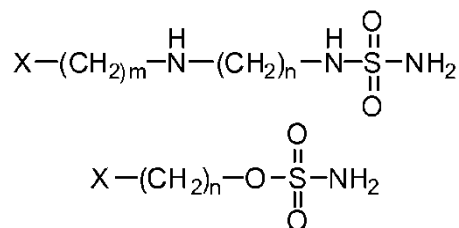


55

60 donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, COiPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En realizaciones cuando X₂ es alquinilo, R tiene la fórmula

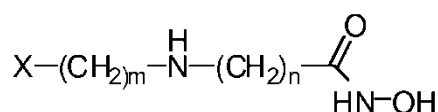
sitio de unión de 9N



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

En realizaciones cuando X_2 es alquililo, R tiene la fórmula

10 sitio de unión de 9N



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

En realizaciones específicas, X_2 es acetileno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es acetileno.

20 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es acetileno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es acetileno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es acetileno.

25 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 4B. Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X_2 es un grupo alquililo, X_4 es H, cloro o flúor.

30 La Tabla 2H muestra valores medidos para CE_{50} en lisados de células cerebrales de JNPL3 y en lisado de células de SKBr3 para los compuestos 4B-1 a 4B-4, 4B13 y 4B-14 de acuerdo con esta realización que incorpora un hidrógeno como X_4 y en la que Y es S, o un flúor como X_4 y en la que Y es $-\text{CH}_2-$. Se observaron valores deseablemente bajos de CE_{50} .

35 **G-III.** En algunas realizaciones, X_2 es un grupo ciano o cianoalquilo. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazolil) propilo.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es CN.

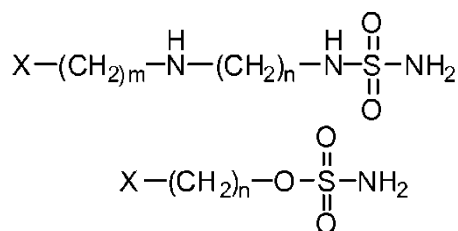
En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es CN.

50 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es CN.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es CN.

55 En otras realizaciones, en las que X_2 es un grupo ciano o cianoalquilo, R es

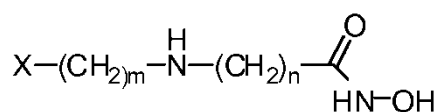
sitio de unión de 9N



5

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

sitio de unión de 9N



10

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

Un ejemplo específico de un compuesto de acuerdo con esta realización se lista en la Tabla 4E.

15

La Tabla 2I muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 y en lisado de células SKBr3 para compuestos (4E-1 a 4E-4) de acuerdo con esta realización que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S o un flúor como X₄ y en la que Y es -CH₂-. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀ para muchos ejemplos.

20

G-IV. En algunas realizaciones, X₂ es un cicloalquilo (carbocíclico saturado) o cicloalqueno. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. (Véase Tabla 8)

25

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

En una realización más dentro de este grupo, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

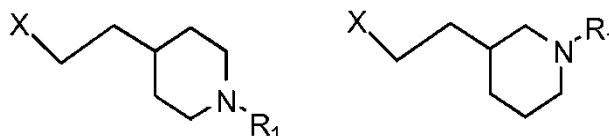
30

35

En realizaciones de fórmula (2) dentro de este grupo, R tiene la fórmula:

40

sitio de unión de 9N



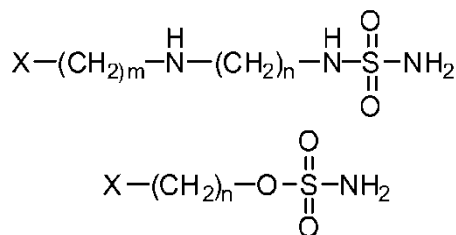
45

donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, COiPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En algunas realizaciones dentro de este grupo, R tiene la fórmula

50

sitio de unión de 9N

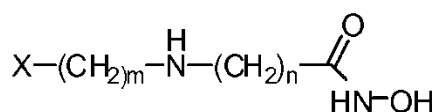


donde $m = 2-3$ y $n = 1-6$.

5

En realizaciones cuando X_2 es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



10

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

En realizaciones específicas, X_2 es un cicloalquilo con un anillo.

15

En realizaciones específicas, X_2 es un ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es ciclopentilo.

20

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es ciclopentilo.

25

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

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

30

La Tabla 2J muestra los valores medidos para CE_{50} en lisados de células cerebrales JNPL3 y en lisado de células SKBr3 para el compuesto 4I-12 de acuerdo con esta realización, que incorpora un hidrógeno como X_4 y en los que Y es S. Deseablemente, se observaron valores bajos de CE_{50} para varios ejemplos.

35

La Tabla 2G muestra los resultados de CE_{50} medidos en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para los compuestos enumerados en la Tabla 4A. Tal como se muestra, los compuestos de este tipo, en general, son más activos con respecto a las células de cáncer cerebral. Tal como se muestra, se observó la mayor actividad para el compuesto 4A-1, en el que no hay sustituyente en el grupo fenilo X_2 , y la menor actividad se observa para los compuestos 4A-3 y 4A-4, en los que los sustituyentes de CF_3 aceptores de electrones están en las posiciones *meta*.

40

Por lo tanto, una realización tiene la estructura (2) que se muestra anteriormente, en la que Y es S, X_4 es hidrógeno, X_2 es fenilo, opcionalmente sustituido 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 los enumerados anteriormente.

45

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 es alquililo se muestran en la Tabla 4B. La Tabla 2H muestra los resultados para CE_{50} para la unión de Hsp90 en lisados de células cerebrales JNPL3. Tal como se muestra, todos los compuestos ensayados fueron activos, sin embargo, aquellos con un sustituyente acetileno, tal como 4B-1, 4B-4, 4B-13 y 4B-14, fueron los más activos.

50

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 es un grupo arilo que contiene un átomo de oxígeno se muestran en la Tabla 4C. Los grupos sustituyentes adecuados específicos son 2-furanilo, 3-furanilo y 5-metil-2-furanilo.

55

La Tabla 2G muestra los resultados para CE_{50} 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 4-C11 tiene X_2 = isoxazol, mientras que 4C-11, 4C-38 y 4C-39 tienen X_2 = oxazolilo, que incluye tanto un átomo de nitrógeno como un átomo de oxígeno. Los compuestos con X_2 = 2-oxazolilo (4C-38 y 4C-39) fueron más activos que aquellos con X_2 = iso-oxazolilo (4C-11).

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 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 CE_{50} 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 X_2 = 2-tiazolilo, que incluye tanto un átomo de nitrógeno como un átomo de oxígeno.

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 es -CN o cianoalquilo se muestran en la Tabla 4E. La Tabla 2I muestra los resultados de la CE_{50} para la unión de Hsp90 en lisados de células del cerebro JNPL3 para los dos compuestos -CN mostrados en la Tabla 4E. Ambos compuestos muestran buena actividad en ambos sistemas experimentales.

Un ejemplo de un compuesto dentro de esta séptima realización, en el que X_2 es un anillo arilo de 6 elementos que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo arilo, con la condición de que tampoco es un átomo de oxígeno en el anillo, se muestra en la Tabla 2 (marcado como 4F-1). En el Compuesto 4F-1, X_2 es 4-piridinilo. X_2 también podría ser 2-piridinilo, 3-piridinilo o pirazinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo o 4-piridazinilo.

La CE_{50} para la unión de Hsp90 en células de cáncer de mama SKBr3 y células cerebrales JNPL3 se determinó para que el compuesto 4F-1 fuera 9.620 nM y 4.120 nM, respectivamente.

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 es un anillo arilo de 5 elementos que contiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo se muestran en la Tabla 4G. Los grupos de X_2 específicos que se muestran son 3-, 4- y 5-pirazolilo. Otros ejemplos de grupos X_2 de esta categoría son 4- o 5-imidazolilo.

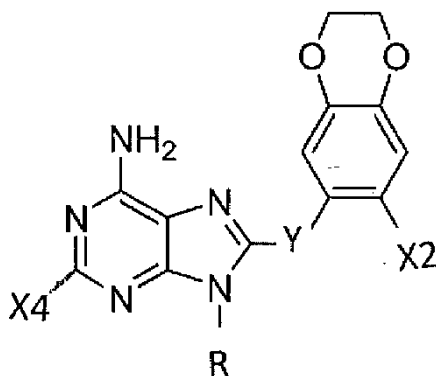
Se determinaron las CE_{50} para la unión de Hsp90 en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para algunos de los compuestos enumerados en la Tabla 4G. Los resultados se resumen en la Tabla 2K. Se observaron resultados particularmente buenos para los compuestos 4G-3, 4G-6 y 4G-9, en los que el sustituyente es un 3-pirazolilo.

Los ejemplos de compuestos dentro de esta séptima realización, en los que X_2 es un grupo pirrolilo se muestran en la Tabla 4H. Los grupos de X_2 específicos que se muestran son 2- o 3-pirrolilo.

Se determinaron las CE_{50} para la unión de Hsp90 en células de cáncer de mama SKBr3 y lisados de células cerebrales JNPL3 para algunos de los compuestos enumerados en la Tabla 4H. Los resultados se resumen en la Tabla 2L.

H. Estructuras de fórmula 1B en las que X_a y X_b son O

De acuerdo con una octava realización, los compuestos tienen la fórmula general 1B, en la que X_a y X_b son O, y X_c y X_d son CH_2 . Por lo tanto, los compuestos de esta realización se representan mediante la fórmula:



(3)

en la que

Y es -CH₂-, -O- o -S-;
 X₄ es hidrógeno o halógeno; y
 X₂ y R son como se discuten más adelante.

- 5 **H-I.** En algunas realizaciones de compuestos de acuerdo con la fórmula (3), X₂ es halógeno. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no incluye un resto piperidino.

- 10 Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazol) propilo.

En realizaciones específicas, X₂ es I.

- 20 En realizaciones particulares, X₂ es I, Y es S y X₄ es H.

Algunos ejemplos específicos de compuestos dentro de este grupo se muestran en la Tabla 5A.

- 25 Algunos ejemplos de compuestos dentro de este grupo, en el que X₂ es un halógeno, se muestran en la Tabla 5A (5A-1 a 5A-19). La Tabla 2M muestra valores de CE₅₀ para la unión de Hsp90 en células cerebrales de JNPL3 para algunos de los compuestos de la Tabla 5A. Todos muestran valores de menos de 100 nM.

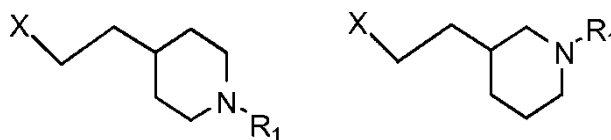
- 30 **H-II.** En algunas realizaciones de compuestos de acuerdo con la fórmula (3), X₂ es arilo. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en la presente solicitud, o en las diversas patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento. Véase la Tabla 8.

En algunas realizaciones, cuando X₂ es arilo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

- 35 En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazol) propilo.

- 45 En realizaciones de fórmula (2) cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula:

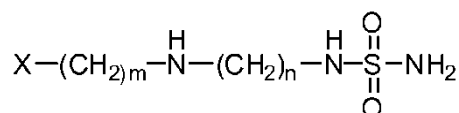
sitio de unión de 9N

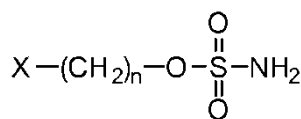


- 50 donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, COⁱPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

- 55 En realizaciones cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N

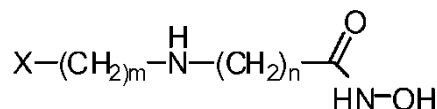




donde m= 2-3 y n= 1-6.

5 En realizaciones cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



10

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

En realizaciones específicas, X₂ es un heterociclo aromático.

15 En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, pirrol, oxazol o tiazol.

En realizaciones específicas, X₂ es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol o tiazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

20

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

25 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ s 2-, 3-furano o 5-metil-2-furanilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

30

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-tiofeno.

35 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es 2- o 3-pirazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2- o 3-pirazol.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

40

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es 2- o 3-pirazol.

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

45

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

50

En realizaciones 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.

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

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.

5 En realizaciones 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 estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

10 Algunos ejemplos de compuestos en los que X₂ es un grupo arilo que contiene un átomo de oxígeno en el anillo arilo, se muestran en la Tabla 5B.

15 La Tabla 2N muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 para los compuestos 5B-1, 5B-7, 5B-33 y 5B-34 de acuerdo con esta realización que incorpora un flúor como X₄ y en la que Y es -CH₂- o un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀.

Algunos ejemplos de compuestos en los que X₂ es un grupo arilo que contiene un átomo de azufre en el anillo arilo se muestran en la Tabla 5C.

20 Algunos ejemplos de compuestos en los que X₂ es un anillo arilo de 5 miembros que contiene 2 nitrógenos en el anillo se muestran en la Tabla 5D.

25 La Tabla 20 muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 para los compuestos 5D-2 y 5D-4 de acuerdo con esta realización que incorpora un flúor como X₄ y en la que Y es -CH₂- o un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀.

Una realización tiene la estructura mostrada en la fórmula (3), en la que Y es -CH₂- o S, X₄ es hidrógeno de flúor, X₂ es un pirazolilo, particularmente un 3-pirazolilo o un imidazolilo. Los grupos R preferidos de este tipo son como se han listado anteriormente.

30 **H-III.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo alquinilo. En estas realizaciones, R puede ser como se ha descrito anteriormente en la Sección H-II.

En realizaciones específicas, X₂ es acetileno.

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

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

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

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

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

45 Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en las Tablas 5E. Como se muestra, en realizaciones preferidas de fórmula (2) en las que X₂ es un grupo alquinilo, X₄ es H, cloro o flúor.

50 **H-IV.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo ciano. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialkilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no contenga un resto piperidino. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

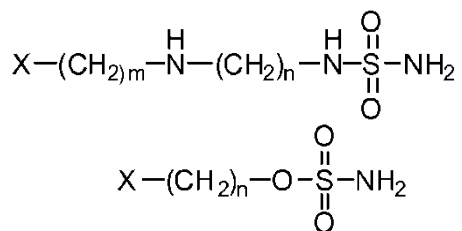
60 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es CN.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es CN.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es CN.

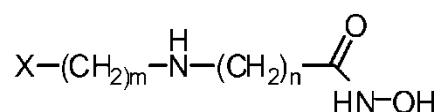
65 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es CN.

En otras realizaciones, en las que X_2 es un grupo ciano o cianoalquilo, R es sitio de unión de 9N



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

sitio de unión de 9N



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

Algunos ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en la Tabla 5F.

H-V. En algunas realizaciones, X_2 es un grupo amino. En estas realizaciones particulares, R puede ser cualquiera de los grupos R descritos en la Sección H-II.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es azetidino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es azetidino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es azetidino.

En una realización particularmente preferida de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es azetidino.

Ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en la Tabla 5G

H-VI. En algunas realizaciones, X_2 es un cicloalquilo o cicloalqueno. En estas realizaciones particulares, R puede ser cualquiera de los grupos R descritos en la Sección H-II.

En realizaciones específicas, X_2 es un cicloalquilo con un anillo.

En realizaciones específicas, X_2 es un ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es ciclopentilo.

Ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con esta realización se listan en la Tabla 5H

I. Estructuras de fórmula 1B en las que X_a y/o X_b es un heteroátomo, pero no son ambos O

De acuerdo con una novena realización, los compuestos tienen la fórmula general 1B, en la que uno o ambos de X_a o X_b son un heteroátomo, tal como O, N o S, con la condición de que ambos de X_a y X_b no sean O (véase Sección H). Algunos ejemplos específicos de compuestos dentro de este grupo se muestran en la Tabla 6A.

I-I. En algunas realizaciones de compuestos de acuerdo con la fórmula (3), X_2 es halógeno. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino-alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialkilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no sea un resto piperidino. .

5 Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)-propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

10 En realizaciones específicas, X_2 es I.

En realizaciones particulares, X_2 es I, Y es S y X_4 es H.

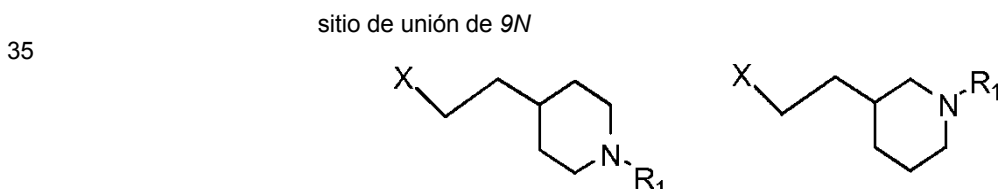
15 **I-II.** En algunas realizaciones de compuestos de acuerdo con la fórmula (3), X_2 es arilo.

En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en el presente documento o en las diversas patentes y solicitudes citadas anteriormente. Véase la Tabla 8.

20 En algunas realizaciones, cuando X_2 es arilo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

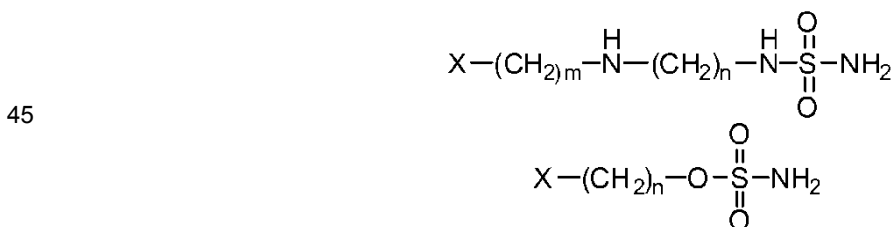
En realizaciones de fórmula (2) cuando X_2 es arilo, R tiene la fórmula:



donde R_1 se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO n Pr, CO i Pr, SO $_2$ Me, CH $_2$ OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

40 En realizaciones cuando X_2 es arilo, R tiene la fórmula

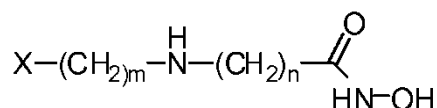
sitio de unión de 9N



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

50 En realizaciones cuando X_2 es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



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

- 5 En realizaciones específicas, X_2 es un heterociclo aromático.
 En realizaciones específicas, X_2 es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, pirrol, oxazol o tiazol.
- 10 En realizaciones específicas, X_2 es un furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol o tiazol.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.
- 15 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 s 2-, 3-furano o 5-metil-2 -furanilo.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2- o 3-tiofeno.
- 20 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2- o 3-tiofeno.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2- o 3-tiofeno.
- 25 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2- o 3-tiofeno.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es H, X_2 es 2- o 3-pirazol.
- 30 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es Cl, X_2 es 2- o 3-pirazol.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es CH_2 , X_4 es F, X_2 es 2- o 3-pirazol.
 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2- o 3-pirazol.
- 35 En realizaciones 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.
 En realizaciones 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.
- 40 En realizaciones 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 realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 45 En realizaciones 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.
- 50 En realizaciones 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 realizaciones 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.
- 55 En realizaciones particulares de fórmula (2), Y es S, X_4 es F, X_2 es 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-oxazolilo o 5-metil-2-oxazolilo.
- 60 En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.
I-III. En algunas realizaciones, X_2 es un grupo alquinilo. En estas realizaciones, R puede ser como se ha descrito anteriormente en la Sección I-II.

En realizaciones específicas, X₂ es acetileno.

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

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

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

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

En estas realizaciones particulares, R puede ser uno cualquiera de los tipos de grupos descritos anteriormente.

15 **I-IV.** En algunas realizaciones, X₂ es un grupo ciano. En estas realizaciones, R es adecuadamente un amino alquilo, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, un grupo trialquilaminoalquilo, un aril-alquilo o un heterociclo-alquilo no aromático, con la condición de que R no incluye un resto piperidino. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazoil) propilo.

25 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es CN.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es CN.

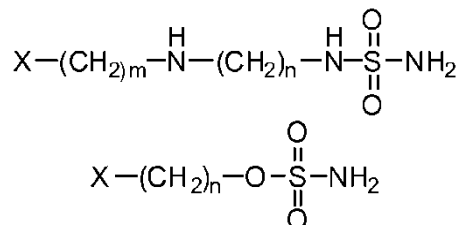
En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es CN.

30 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es CN.

En otras realizaciones, en las que X₂ es un grupo ciano o cianoalquilo, R es

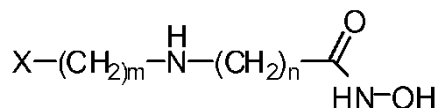
sitio de unión de 9N

35



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

sitio de unión de 9N



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

I-V. En algunas realizaciones, X₂ es un grupo amino. En estas realizaciones particulares, R puede ser cualquiera de los grupos R descritos en la Sección I-II.

50 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es H, X₂ es aziridino.

En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es Cl, X₂ es aziridino.

55 En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es CH₂, X₄ es F, X₂ es aziridino. En una realización preferida particular de fórmula (2), Y es S, X₄ es F, X₂ es aziridino.

J. Estructuras de fórmula 1B en las que Xa, Xc, Xd y Xb son todos carbono

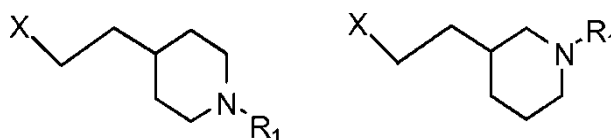
De acuerdo con una décima realización, los compuestos tienen la fórmula general 1B, en la que Xa, Xc, Xd y Xb son todos carbonos conectados mediante enlaces individuales o dobles. En estas realizaciones, R puede ser cualquiera de los grupos desvelados como un sustituyente en el nitrógeno de la posición 9 en el presente documento o en las diversas patentes y solicitudes citadas anteriormente. (Véase Tabla 8)

En algunas realizaciones, cuando X₂ es arilo, R incluye un heteroátomo de nitrógeno.

- En estas realizaciones, R es adecuadamente un aminoalquilo, alquilamino alquilo, dialquilaminoalquilo o grupo trialquilaminoalquilo, en los que cada porción de alquilo puede ser lineal, cíclica o ramificada, o un alquil heterociclo, donde el alquilo puede estar enlazado a un nitrógeno en el grupo heterocíclico. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-(1H-imidazolil) propilo.

En realizaciones de fórmula (2) cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula:

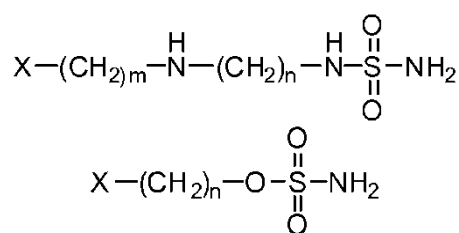
sitio de unión de 9N



donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CONPr, COiPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

En realizaciones cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula

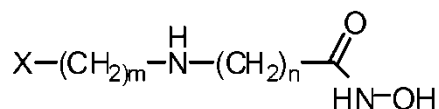
sitio de unión de 9N



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

En realizaciones cuando X₂ es arilo, R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N



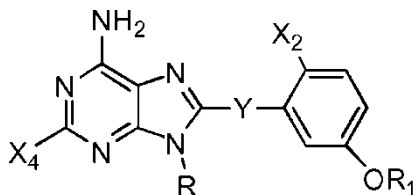
donde m= 2-3 y n= 1-6.

Algunos ejemplos específicos de compuestos dentro de esta realización se muestran en la Tabla 6B. La Tabla 2P muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 para los compuestos 6B-25 de acuerdo con esta realización que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀.

K. Estructuras de fórmula 1C

En algunas realizaciones que tienen la fórmula general 1C, los compuestos pueden representarse mediante la fórmula general:

5



(4)

en la que

- 10 R1 es alquilo, por ejemplo metilo o etilo,
Y es S o CH₂,
X₄ es H o halógeno,

- 15 X₂ es heterociclo o carbociclo no aromático saturado o insaturado, arilo, alquilamino, diarilamino, alquinilo o parte de un anillo formado por R; y

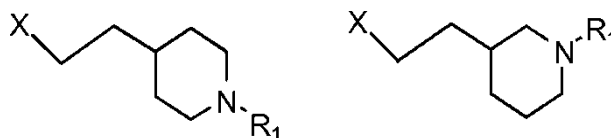
R es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, incluyendo opcionalmente heteroátomos, tales como N, S u O, conectados opcionalmente a la posición 2' para formar un anillo de 8 a 10 miembros.

- 20 En algunas realizaciones, R es adecuadamente un alquilamino alquilo, dialquilaminoalquilo o grupo trialquilaminoalquilo, en los que cada porción de alquilo puede ser lineal, cíclica o ramificada, o un alquil heterociclo, donde el alquilo puede estar enlazado a un nitrógeno en el grupo heterocíclico. Los grupos R específicos incluyen, sin limitación, 2-(metilo, t-butil-amino) etilo, 2-(metilo, isopropilamino) etilo, 3-(neopentil amino) propilo, 2-(isobutil-amino) etilo, 2-(etilo, isopropil amino) etilo, 3-(isopropil amino) propilo, 3-(t-butil-amino) propilo, 2-(isopropil amino) etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil amino) etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil amino) propilo, 3-(etilamino) propilo, 3-(etilo, metil amino) propilo, 2-(neopentil amino) etilo, 3-(metilo, isopropil amino) propilo, 3-(etilo, isopropil amino) propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil amino) propilo, 3-(metilo, propargil amina) propilo, 2-(metilo, propargil amina) etilo, 3-(alilo, metil amino) propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil amino) propano, 3-(hidroxietilo, ciclohexil amino) propilo, 2-(ciclopropilmetil amino) etilo, 2-(metilo, isobutil amino) etilo, 3-(N-morfolino) propilo y 3-
- 30 (1H-imidazolil) propilo.

En realizaciones de fórmula (3), R tiene la fórmula:

35

sitio de unión de 9N



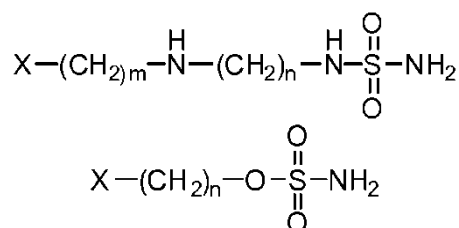
donde R₁ se selecciona entre COH, COMe, COEt, CO_nPr, CO_iPr, SO₂Me, CH₂OX donde X puede ser H o alquilo que contiene oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno de naturaleza lineal, ramificada o cíclica.

40

En realizaciones de fórmula (3), R tiene la fórmula

sitio de unión de 9N

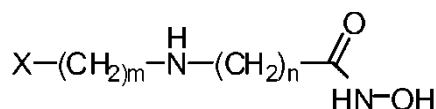
45



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

En realizaciones de fórmula (3), R tiene la fórmula

5 sitio de unión de 9N



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

10 En algunas realizaciones, X₂ es alquínilo, tal como acetileno. Algunos ejemplos de tales estructuras se muestran en la Tabla 7A

15 En algunas realizaciones, X₂ es ciano o cianometilo. Algunos ejemplos de tales estructuras se muestran en la Tabla 7B.

20 En algunas realizaciones, X₂ es un heterociclo, incluyendo, sin limitación, aziridina, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrofurano, tetrahidropirrol, tetrahidrotiofano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, azirina, oxirina, pirrolina, pirrol, dihidrofurano, furano, dihidrotiofeno, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, ditiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiina, diazina, tiazina, dioxina, triazina, tetrazina. Algunos ejemplos de tales estructuras se muestran en las Tablas 7C-7F.

25 La Tabla 2Q muestra valores medidos para CE₅₀ en lisados de células cerebrales de JNPL3 y SKBr3 para los compuestos (7A-20, 7C-13, 7D-3 y 7E-6) de acuerdo con esta realización, que incorpora un hidrógeno como X₄ y en la que Y es S. Se observaron valores deseablemente bajos de CE₅₀, aunque se observó que X₂ = -OCH₃ era menos activo que X₂ = -O-CH₂-O- en cada caso mostrado: 4C-5 frente a 7C-13 (6,5 nM frente a 84 nM), 4D-3 frente a 7D-3 (18,5 nM frente a 240 nM) y 4G-9 frente a 7E-6 (5,5 nM frente a 32 nM).

30 L. Estructuras en las que X₂ es alquínilo

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (1A), (1B) o (1C) en los que X₂ es alquínilo. En estos compuestos,

35 Y es CH₂, S, O, C=O, C=S, N o cualquier otro grupos de unión desvelado en un compuesto con la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente;

X₄ es H o halógeno o cualquier otro grupo desvelado en esta posición en un compuesto con la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente;

40 X_a, X_b, X_c y X_d son cualquiera de los grupos desvelados en esta posición en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente; y

R es cualquier grupo R desvelado en esta posición de la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente. (Véase Tabla 8)

45 En algunas realizaciones, Z₁, Z₂ y Z₃ son todos nitrógeno.

En algunas realizaciones, Z₁ y Z₃ son nitrógeno y Z₂ es carbono.

50 En algunas realizaciones, Z₃ es carbono.

M. Estructuras en las que X₂ es Furano, Tiofeno, Pirazol, Oxazol o Tiazol

55 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (1A), (1B) o (1C) en las que X₂ es un furano, tiofeno, 3-pirazol, oxazol o tiazol. En estos compuestos,

Y es CH₂, S, O, C=O, C=S, N o cualquier otro grupos de unión desvelado en un compuesto con la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente;

60 X₄ es H o halógeno o cualquier otro grupo desvelado en esta posición en un compuesto con la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente;

X_a, X_b, X_c y X_d son cualquiera de los grupos desvelados en esta posición en el presente documento o en las

patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente; y

R es cualquier grupo R desvelado en esta posición de la misma estructura de armazón en el presente documento o en las patentes y solicitudes de patente citadas anteriormente.

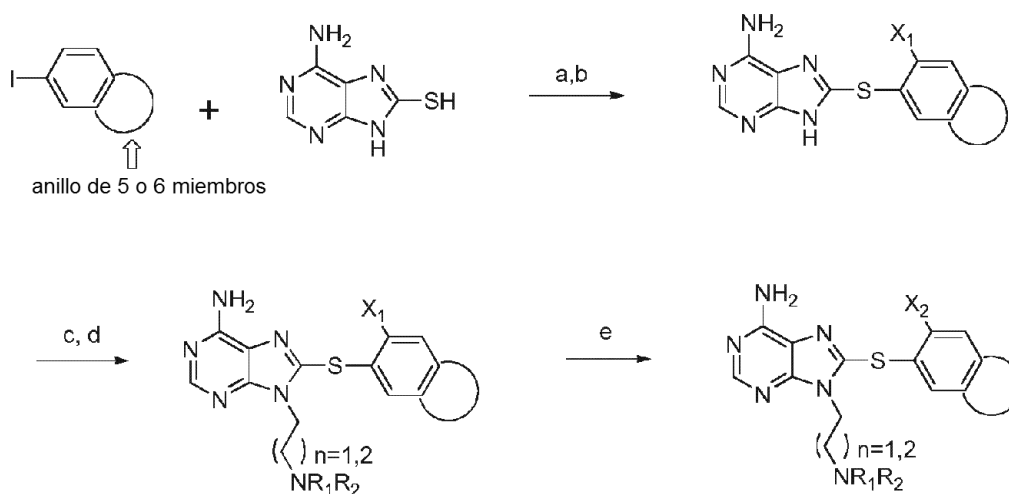
5 En algunas realizaciones, Z1, Z2 y Z3 son todos nitrógeno.

En algunas realizaciones, Z1 y Z3 son nitrógeno y Z2 es carbono.

10 En algunas realizaciones, Z3 es carbono.

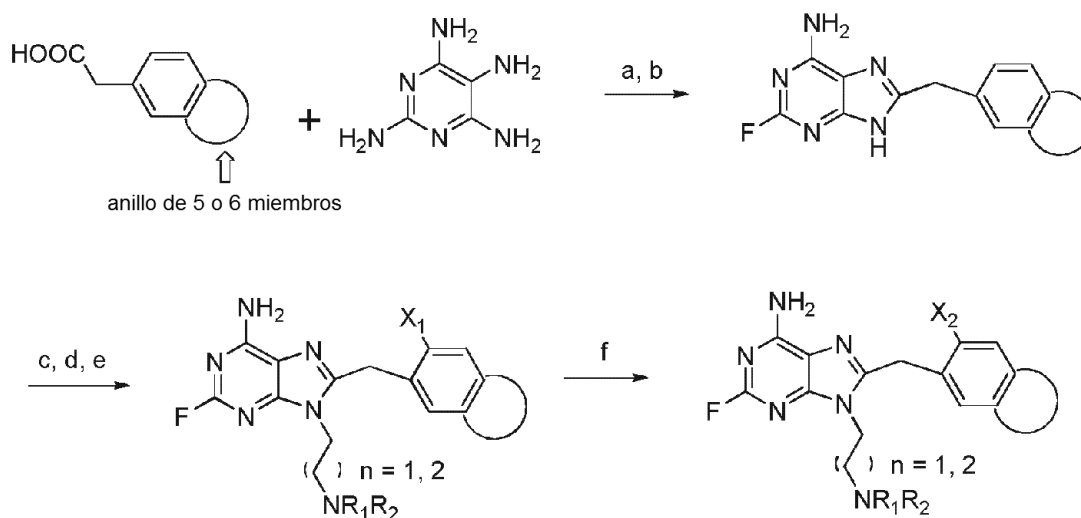
Métodos sintéticos

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



20 (a) Cul, neocuproina, NaOt-Bu, DMF, 110 °C; (b) NIS, acetonitrilo, TA; (c) Cs₂CO₃, 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano; (d) HNR₁R₂, DMF, ta; (e) X₂M, Pd (cat.), DMF, 50-100 °C.

Esquema 1.

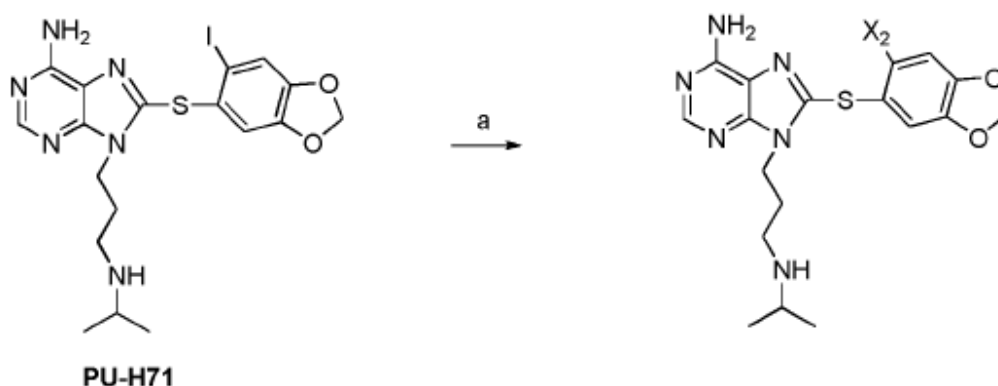


25 (a) fosfito de trifenilo, piridina, microondas; (b) HF-piridina, NaNO₂; (c) NIS, acetonitrilo, ta; (d) Cs₂CO₃, 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano; (e) HNR₁R₂, DMF, ta; (f) X₂M, Pd (cat.), DMF, 50-100 °C

Esquema 2.

Métodos generales: Se registraron espectros de RMN de ^1H y ^{13}C en un instrumento Bruker 500 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en valores δ en ppm campo abajo desde TMS como patrón interno. Los datos de ^1H se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, a = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración. Los desplazamientos químicos de ^{13}C se indican en valores δ en ppm campo abajo desde TMS como patrón interno. Se registraron espectros de masas de alta resolución en un sistema Waters LCT Premier. Se obtuvieron espectros de masas de baja resolución CL Waters Acquity Ultra Performance con ionización por electronebulización y detector SQ. Se realizaron análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento en un sistema Waters Autopurification 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, b del 5 al 95 % 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, b del 20 al 90 % durante 16 minutos a 1,0 ml/min. Se realizó cromatografía en columna usando gel de sílice malla 230-400 (EMD).

Algunos compuestos específicos se sintetizaron de la siguiente manera;



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

Esquema 3. Acoplamiento de Suzuki de PU-H71.

25 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ2-388].** Se añadió ácido fenilborónico (10,7 mg, 0,0876 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH - NH_3 (7N), 10:1) para dar 19,8 mg (73 %) de **DZ2-388**. RMN ^1H (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 (septuplete, 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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 463,1916; encontrado 463,1905; HPLC: método A T_r = 6,50, método B T_r = 7,40.

40 **8-(6-(4-*tert*-butilfenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ2-390].** Se añadió ácido 4-*tert*-butilfenilborónico (15,6 mg, 0,0876 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 : EtOAc : MeOH - NH_3 (7N), 4:5:2:1) para dar 25,0 mg (83 %) de **DZ2-390**. RMN ^1H (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 (septuplete, 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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 519,2542; encontrado 519,2545; HPLC: método A T_r = 7,43, método B T_r = 9,45.

50

- 5 **8-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ2-391].** Se añadió ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (22,6 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:5:2:1) para dar 24,4 mg (70 %) de **DZ2-391**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,79 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,71 (s a, 2H), 4,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,82 (septuplete, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 154,1, 152,3, 151,5, 149,6, 148,6, 147,5, 142,1, 137,2, 131,2 (c, J = 33 Hz), 129,6, 123,1 (c, 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₅F₆N₆O₂S, 599,1664; encontrado 599,1653; HPLC: método A T_r = 7,45, método B T_r = 9,38.
- 15 **8-(6-(4-(dimetilamino)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ2-392].** Se añadió ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (14,5 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:5:2:1) para dar 25,3 mg (85 %) de **DZ2-392**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 a, 2H), 5,98 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,78 (septuplete, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂S, 506,2338; encontrado 506,2330; HPLC: método A T_r = 5,72, método B T_r = 5,12.
- 30 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ2-395].** Se añadió ácido 2-tienilborónico (11,2 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 12,5:1) para dar 12,4 mg (45 %) de **DZ2-395**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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 (septuplete, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅N₆O₂S₂, 469,1480; encontrado 469,1461; HPLC: método A T_r = 6,38, método B T_r = 7,18.
- 45 **8-(6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-4].** Se añadió ácido 2-furanilborónico (9,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 12,5:1) para dar 19,1 mg (72 %) de **DZ3-4**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅N₆O₃S, 453,1709; encontrado 453,1705; HPLC: método A T_r = 6,23, método B T_r = 6,82.
- 55 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-3].** Se añadió ácido 4-metoxifenilborónico (13,3 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 12,5:1) para dar 20,5 mg (71 %) de **DZ3-3**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 a, 2H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (septuplete, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₉N₆O₃S, 493,2022; encontrado 493,2010; HPLC: método A T_r = 6,57, método B T_r = 7,55.

5 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(piridin-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-5].** Se añadió ácido 4-piridinilborónico (10,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 12,5:1) para dar 14,8 mg (55 %) de **DZ3-5**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₆N₇O₂S, 464,1869; encontrado 464,1848; HPLC: método A T_r = 5,13, método B T_r = 2,57.

15 **8-(6-(4-bromofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-6].** Se añadió ácido 4-bromofenilborónico (17,6 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:5:2:1) para dar 13,9 mg (44 %) de **DZ3-6**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 a, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₆BrN₆O₂S, 541,1021/ 543,1001; encontrado 541,1016/543,1004; HPLC: método A T_r = 6,93, método B T_r = 8,30.

30 **8-(6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-27].** Se añadió ácido 3-furanilborónico (9,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 23,9 mg (90 %) de **DZ3-27**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅N₆O₃S, 453,1709; encontrado 453,1711; HPLC: método A T_r = 6,18, método B T_r = 6,67.

40 **5-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)furan-2-carbaldehído [DZ3-33].** Se añadió ácido 2-formil-5-furanilborónico (12,3 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 9,5 mg (34 %) de **DZ3-33**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₅N₆O₄S, 481,1658; encontrado 481,1657; HPLC: método A T_r = 5,87, método B T_r = 5,93.

55 **8-(6-(1H-pirrol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-29].** Se añadió ácido 1-N-boc-pirrol-2-borónico (18,5 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. Se retiró DMF a presión reducida y al residuo resultante se añadió CH₂Cl₂ (1,5 ml) y TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a ta, después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:9:2:1) para dar 5,8 mg (22 %) de **DZ3-29**. RMN ¹H (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, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (septuplete, *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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₆N₇O₂S, 452,1869; encontrado 452,1872; HPLC: método A T_r = 6,13, método B T_r = 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]. Se añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (25,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 13,7 mg (53 %) de **DZ3-30**. RMN ¹H (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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅N₈O₂S, 453,1821; encontrado 453,1819; HPLC: método A T_r = 5,60, método B T_r = 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]. Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (21,9 mg, 0,1053 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:9:2:1) para dar 11,5 mg (42 %) de **DZ3-35**. RMN ¹H (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 a, 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇N₆O₃S, 467,1865; encontrado 467,1869; HPLC: método A T_r = 6,49, método B T_r = 7,53.

2-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo [DZ3-39]. Se añadió pinacol éster del ácido 4-isoxazoleborónico (20,5 mg, 0,1053 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 10,3 mg (%) de **DZ3-39**. RMN ¹H (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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₄N₇O₂S, 426,1712; encontrado 426,1712; HPLC: método A T_r = 5,69, método B T_r = 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]. Se añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (30,9 mg, 0,1053 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 7,9 mg (30 %) de **DZ3-41**. RMN ¹H (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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₆N₇O₂S, 452,1869; encontrado 452,1862; HPLC: método A T_r = 6,02, método B T_r = 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]. Se añadió pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (18,2 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 20,1 mg (74 %) de **DZ3-44**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 a, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,85 (septuplete, *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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇N₈O₂S, 467,1978; encontrado 467,1985; HPLC: método A T_r = 5,74, método B T_r = 5,20.

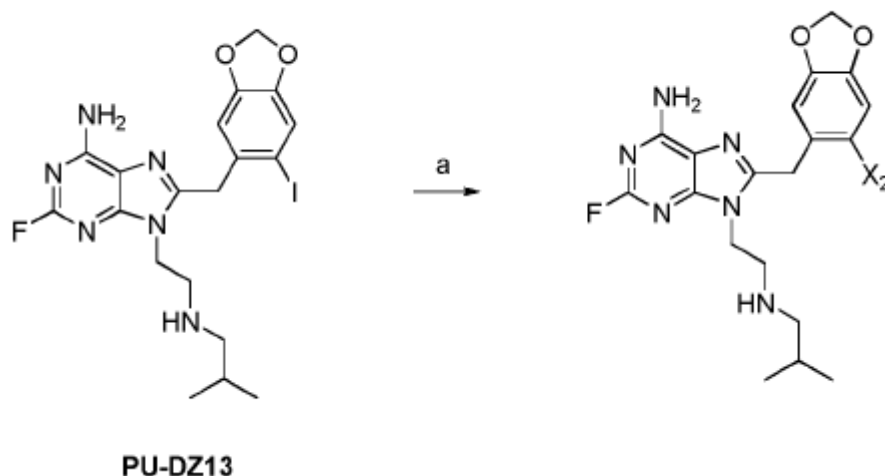
5 **8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ3-46].** Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (33 mg, 0,293 mmol) a **PU-H71** (50 mg, 0,0975 mmol) y NaHCO_3 (24,6 mg, 0,293 mmol). Se añadió DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 mg, 0,0098 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ^1H (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 (septuplete, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$, 453,1821; encontrado 453,1826; HPLC: método A $T_r = 5,65$, método B $T_r = 4,83$.

15 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(isoxazol-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-49].** Se añadió pinacol éster del ácido 4-isoxazoleborónico (20,5 mg, 0,1053 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se intentó purificar por 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, según se determinó por HPLC. RMN ^1H (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 (septuplete, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); EM (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,1; HPLC: método A $T_r = 5,67$ (**DZ3-39**, 29 %) y 5,87 (**DZ3-49**, 71 %); método B $T_r = 4,58$ (**DZ3-39**, 34 %) y 5,57 (**DZ3-49**, 66 %).

30 **4-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)benzaldehído [DZ3-50].** Se añadió ácido 4-formilfenilborónico (13 mg, 0,0877 mmol) a **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ^1H (500 MHz, 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 (septuplete, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (125 MHz, 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 491,1865; encontrado 491,1877; HPLC: método A $T_r = 6,23$, método B $T_r = 6,83$.

40 **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-43A].** Se añadió ácido bis(trifluorometil)fenilborónico (22,7 mg, 0,0878 mmol) a **PU-H71-C6-enlazador** (39,2 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 10:1) para dar 27,7 mg (63 %) de **TT-V-43A**. RMN ^1H (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 a, 2H), 4,68 (s a, 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 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 $T_r = 8,17$, método B $T_r = 11,00$.

55 **N^1 -(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].** Se disolvió **TT-V-43A** (26 mg, 0,0344 mmol) en CH_2Cl_2 (1,2 ml) y se añadió TFA (0,3 ml) y se agitó a ta durante 45 min. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante 2 h para dar **TT-V-47B**. Se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 7:1) para dar mg (%) de **TT-V-47B**. RMN ^1H (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), 2,77 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 4H); HRMS (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 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 $T_r = 6,98$, método B $T_r = 8,38$.



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

5 **Esquema 4.** Acoplamiento de Suzuki de PU-DZ13.

10 **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].** Se añadió ácido 2-furanilborónico (9,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 19,1 mg (72 %) de **DZ3-25**. RMN ^1H (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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$, 453,2050; encontrado 453,2041; HPLC: método A $T_r = 7,10$, método B $T_r = 8,52$.

15 **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].** Se añadió ácido 3-furanilborónico (9,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 23,4 mg (88 %) de **DZ3-26**. RMN ^1H (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 a, 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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$, 453,2050; encontrado 453,2044; HPLC: método A $T_r = 7,10$, método B $T_r = 8,50$.

20 **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].** Se añadió ácido 1-N-boc-pirrol-2-borónico (18,5 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4 h. Se retiró DMF a presión reducida y al residuo resultante se añadió CH_2Cl_2 (1,5 ml) y TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a ta, después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 4:15:2:1) para dar 5,2 mg (20 %) de **DZ3-31**. RMN ^1H (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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇FN₇O₂, 452,2210; encontrado 452,2212; HPLC: método A T_r = 7,02, método B T_r = 8,30.

5 **5-((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]**. Se añadió ácido 2-formil-5-furanilborónico (12,3 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 2,0 mg (7 %) de **DZ3-34**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₆FN₆O₄, 481,2000; encontrado 481,1984; HPLC: método A T_r = 6,61, método B T_r = 7,62.

15 **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]**. Se añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (25,8 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,15 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0,00584 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 2:2:1:0,5) para dar 10,6 mg (40 %) de **DZ3-32**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₆FN₈O₂, 453,2163; encontrado 453,2162; HPLC: método A T_r = 6,23, método B T_r = 6,55.

20 **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]**. Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (21,9 mg, 0,1053 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:15:2:1) para dar 15,6 mg (57 %) de **DZ3-36**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,21 (s a, 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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₈FN₆O₃, 467,2207; encontrado 467,2200; HPLC: método A T_r = 7,29, método B T_r = 9,13.

30 **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]**. Se añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (30,9 mg, 0,1053 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,2 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h, después a 120 °C durante 6,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:7:2:1) para dar 20,9 mg (79 %) de **DZ3-38**. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (s a, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇FN₇O₂, 452,2210; encontrado 452,2204; HPLC: método A T_r = 6,77, método B T_r = 7,93.

35 **2-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetoniitrilo [DZ3-40]**. Se añadió pinacol éster del ácido 4-isoxazoleborónico (20,5 mg, 0,1053 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO₃ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:7:2:1) para dar 8,3 mg (%) de **DZ3-40**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 158,7 (d, *J* = 210,4 Hz), 156,6 (d, *J* = 20,1 Hz), 152,1 (d, *J* =

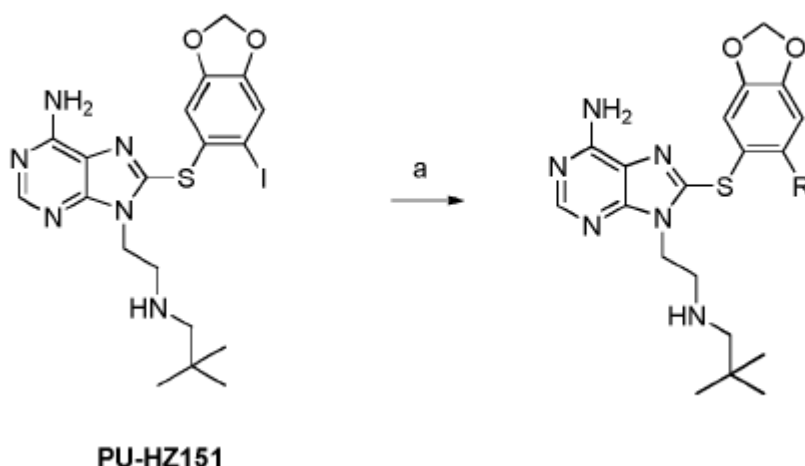
18,2 Hz), 150,5, 148,1, 147,7, 126,7, 122,4, 117,9, 116,1, 110,6, 109,9, 101,8, 56,5, 47,4, 41,2, 31,3, 27,1, 21,5, 20,0; HRMS (IEN) m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{25}FN_7O_2$, 426,2054; encontrado 426,2048; HPLC: método A T_r = 6,48, método B T_r = 7,10.

5 **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]**. Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (11,8 mg, 0,1053 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y $NaHCO_3$ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$) 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); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$) 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 (IEN) m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{26}FN_8O_2$, 453,2163; encontrado 453,2149; HPLC: método A T_r = 6,37, método B T_r = 6,93.

20 **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]**. Se añadió pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (18,2 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y $NaHCO_3$ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 4:7:2:1) para dar 26,5 mg (97 %) de **DZ3-45**. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,28 (s a, 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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{28}FN_8O_2$, 467,2319; encontrado 467,2323; HPLC: método A T_r = 6,37, método B T_r = 6,90.

35 **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]**. Se añadió ácido 2-tienilborónico (11,2 mg, 0,0877 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y $NaHCO_3$ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$) 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); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$) 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 (IEN) m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{26}FN_6O_2S$, 469,1822; encontrado 469,1830; HPLC: método A T_r = 7,21, método B T_r = 8,93.

50 **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]**. Se añadió pinacol éster del ácido 4-isoxazoleborónico (20,5 mg, 0,1053 mmol) a **PU-DZ13** (30 mg, 0,0585 mmol) y $NaHCO_3$ (14,7 mg, 0,1755 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (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, según se determinó por HPLC. EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 454,4; HPLC: método A T_r = 6,46 (**DZ3-40**, 56 %) y 6,65 (**DZ3-51**, 44 %); método B T_r = 7,08 (**DZ3-40**, 65 %) y 7,52 (**DZ3-51**, 35 %).



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

5 **Esquema 5.** Acoplamiento de Suzuki de PU-HZ151.

10 **8-(6-(furan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT5-53A].** Se añadió ácido 2-furanilborónico (42,4 mg, 0,379 mmol) a **PU-HZ151** (66,4 mg, 0,126 mmol) y NaHCO_3 (63,6 mg, 0,756 mmol). Se añadió DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,4 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17,6 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 3,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) para dar 25,2 mg (43 %) de **TT5-53A**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 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 a, 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); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 467,1865; encontrado 467,1870; HPLC: método A $T_r = 6,78$, método B $T_r = 7,83$.

20 **8-(6-(5-metilfuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-56].** Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-(1,3,2)dioxaborolano (17,7 mg, 0,0853 mmol) a **PU-HZ151** (30 mg, 0,0569 mmol) y NaHCO_3 (14,3 mg, 0,1707 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 15:1) para dar 9,3 mg (34 %) de **DZ3-56**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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); RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 481,2022; encontrado 481,2002; HPLC: método A $T_r = 6,89$, método B $T_r = 7,58$.

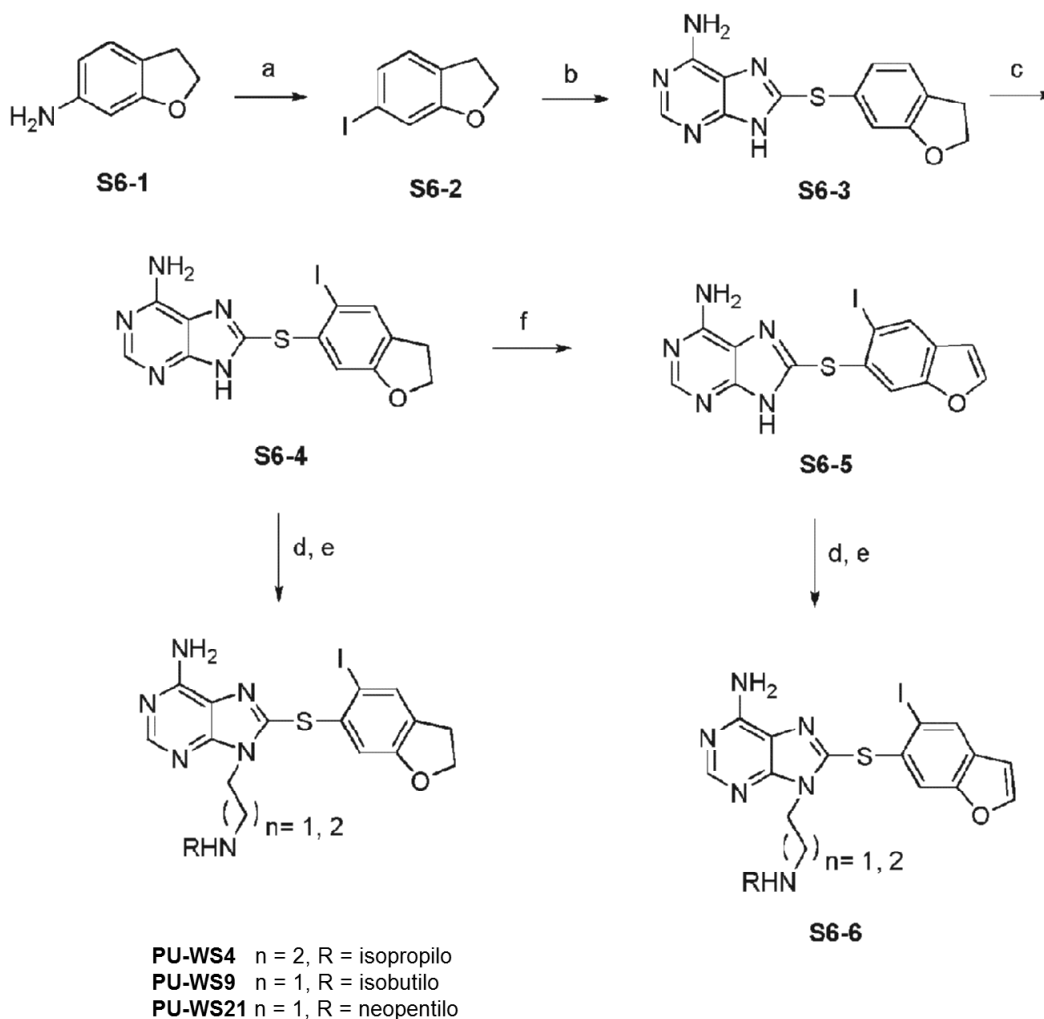
35 **9-(2-(neopentilamino)etil)-8-(6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ3-58].** Se añadió ácido 2-tiofenoborónico (10,9 mg, 0,0853 mmol) a **PU-HZ151** (30 mg, 0,0569 mmol) y NaHCO_3 (14,3 mg, 0,1707 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) para dar 16,0 mg (58 %) de **DZ3-58**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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); RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$, 483,1637; encontrado 483,1621; HPLC: método A $T_r = 7,14$, método B $T_r = 7,73$.

45

5 **8-(6-(1H-pirrol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-59].** Se añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirrol-3-borónico (25 mg, 0,0853 mmol) a **PU-HZ151** (30 mg, 0,0569 mmol) y NaHCO₃ (14,3 mg, 0,1707 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 10,1 mg (38 %) de **DZ3-59**. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₈N₇O₂S, 466,2025; encontrado 466,2016; HPLC: método A T_r = 6,86, método B T_r = 7,20.

15 **8-(6-(furan-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-60].** Se añadió ácido 3-furanilborónico (9,5 mg, 0,0853 mmol) a **PU-HZ151** (30 mg, 0,0569 mmol) y NaHCO₃ (14,3 mg, 0,1707 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar 13,8 mg (52 %) de **DZ3-60**. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₇N₆O₃S, 467,1865; encontrado 467,1845; HPLC: método A T_r = 6,65, método B T_r = 7,09.

30 **8-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [DZ3-61].** Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (19 mg, 0,1707 mmol) a **PU-HZ151** (30 mg, 0,0569 mmol) y NaHCO₃ (14,3 mg, 0,1707 mmol). Se añadió DMF (1,2 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H₂O (0,1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) para dar 6,5 mg (25 %) de **DZ3-61**. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇N₆O₂S, 467,1978; encontrado 467,1972; HPLC: método A T_r = 6,50, método B T_r = 6,61.



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, 2 h; (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.

6-yodo-2,3-dihidrobenzofurano (S6-2). Una solución de 2,3-dihidrobenzofuran-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. Se añadió en 3 porciones NaNO_2 (0,454 g, 6,6 mmol), seguido de KI (2,73 g, 16,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y se inactivó 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, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se condensó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc, 90:10 a 40:60) para producir **S6-2** (0,82 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (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); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 161,1, 129,4, 127,1, 126,4, 118,7, 91,7, 71,6, 29,4.

8-(2,3-dihidrobenzofuran-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S6-3). A una solución de **S6-2** (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 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 durante 5 minutos con argón y se agitó a 80°C en una atmósfera de protección de argón durante 48 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0 a 90:10) para producir **S6-3** (25 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (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); EM (IEN) m/z 285,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}$, 286,0763; encontrado 286,0768.

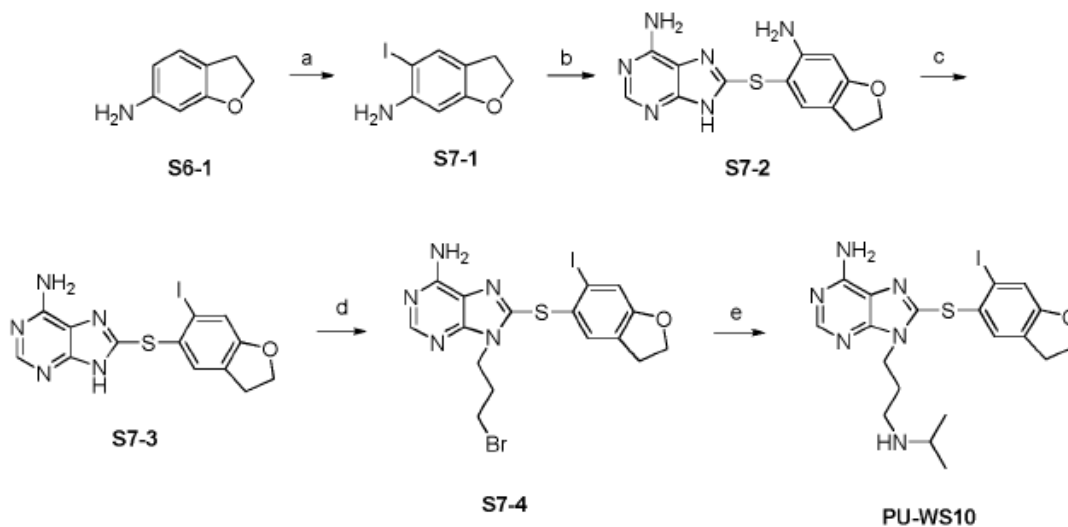
8-(5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-iltio)-9H-purin-6-amina (S6-4) A una solución de **S6-3** (40 mg, 0,14 mmol) en

6 ml de acetonitrilo se añadió TFA (40 μ l) y NIS (63 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0 a 90:10) para proporcionar **S6-4** (48 mg, 53 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 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); EM (IEN) m/z 412,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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), Cs_2CO_3 (127 mg, 0,39 mmol) y 1,3-dibromopropano (202 mg, 0,65 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH). El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió isopropilamina (0,347 g, 0,5 ml, 5,9 mmol) y la solución se agitó durante una noche a ta. La reacción proporcionó **PU-WS4** (13 mg, 20 %; en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 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); EM (IEN) m/z 511,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (IEN) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{IN}_6\text{OS}$, 511,0777; encontrado 511,0779.

8-(5-yodo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilsulfanil)-9-(2-isobutilamino-etil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS9). Una mezcla de **S6-4** (30 mg, 0,073 mmol), Cs_2CO_3 (71 mg, 0,22 mmol) y 1,2-dibromoetano (69 mg, 0,365 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH). El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió isobutilamina (0,241 g, 0,33 ml, 3,3 mmol) y la solución se agitó durante una noche a ta. La reacción proporcionó **PU-WS9** (15 mg, 40 %; en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,27 (s a, 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 (IEN) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{IN}_6\text{OS}$, 511,0777; encontrado 511,0790.

8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS21). Siguiendo el procedimiento para preparar **PU-WS9**, el compuesto **PU-WS21** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 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): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{IN}_6\text{OS}$ 525,0933; encontrado 525,0927.



Reactivos y condiciones: (a) NIS, CH_3CN , 0 $^\circ\text{C}$, 20 min; (b) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI, NaOt-Bu, DMF, 110 $^\circ\text{C}$; (c) NaNO₂, KI, AcOH/TFA, 0 $^\circ\text{C}$; (d) 1,3-dibromopropano, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (e) isopropilamina, DMF, ta.

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 añadió NIS (158 mg, 0,7 mmol). Después de agitar a 0 $^\circ\text{C}$ durante 20 min, la mezcla se condensó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc, 90:10 a 20:80) para producir **S7-1** (180 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 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); EM (IEN) m/z 261,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

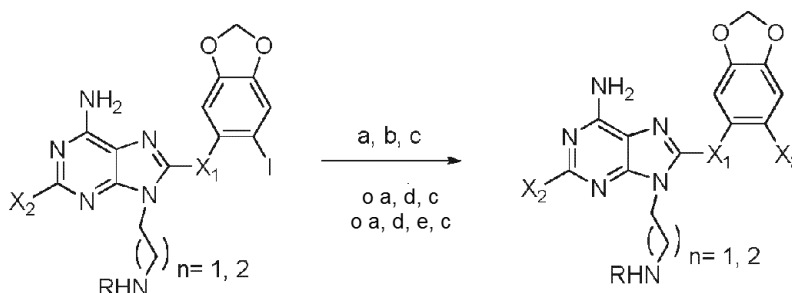
8-(6-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-6-amina (S7-2). La mezcla de **S7-1** (80 mg, 0,31 mmol), 8-

mercaptoadenina (52 mg, 0,3 mmol), neocuproína (7 mg, 0,03 mmol), CuI (7 mg, 0,03 mmol) y *t*-butóxido sódico (100 mg, 1,04 mmol) se suspendió en 10 ml de DMF y se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc, 90:10 a 20:80) para producir **S7-2** (50 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (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); EM (IEN) *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 un baño de hielo se añadió NaNO₂ (7 mg, 0,1 mmol) y KI (27 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se condensó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH, 100:0 a 90:10) para producir **S7-3** (13 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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); EM (IEN) *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 añadió 1,3-dibromopropano (16 µl, 0,16 mmol) y Cs₂CO₃ (20 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 40 minutos. La mezcla se condensó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir **S7-4** (6,2 mg, 34 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,00 (s a, 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); EM (IEN) *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 disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-WS10** (4,0 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,93 (s a, 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 (septuplete, *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); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *m/z* 511,1 [M+H]⁺.



PU-DZ8	X ₁ = CH ₂ , X ₂ = F, n = 2, R = isopropilo	PU-WS3	X ₁ = CH ₂ , X ₂ = F, X ₃ = CN, n = 2, R = isopropilo
PU-H71	X ₁ = S, X ₂ = H, n = 2, R = isopropilo	PU-WS5	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CN, n = 2, R = isopropilo
PU-HZ150	X ₁ = S, X ₂ = H, n = 1, R = isobutilo	PU-WS6	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CCF ₃ -Bu, n = 2, R = isopropilo
PU-HZ151	X ₁ = S, X ₂ = H, n = 1, R = neopentilo	PU-WS7	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CCF ₃ , n = 2, R = isopropilo
PU-DZ13	X ₁ = CH ₂ , X ₂ = F, n = 1, R = isobutilo	PU-WS8	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CCH, n = 2, R = isopropilo
		PU-WS16	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CCH, n = 1, R = isobutilo
		PU-WS19	X ₁ = S, X ₂ = H, X ₃ = CCH, n = 1, R = neopentilo
		PU-WS20	X ₁ = CH ₂ , X ₂ = F, X ₃ = 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) TFA al 10 %-CH₂Cl₂, ta, 2-5 h; (d) CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, *t*-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. Tras la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-DZ8** protegido con Boc (120 mg, 85 %; EM (IEN) *m/z* 613,05 [M+H]⁺). A una solución de **PU-DZ8** protegido con Boc (26 mg, 0,04 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 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 una noche. La mezcla de reacción se condensó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para producir **PU-WS3** protegido con Boc en forma de un sólido de color blanco. A una solución de esto en 2 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,2 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se condensó a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para producir **PU-WS3** en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo (12 mg, 59 % para tres etapas). RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *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 % para tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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 (septuplete, 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); EM (IEN) *m/z* 412,2 [M+H]⁺; HRMS (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. 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. Tras la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar **PU-H71** protegido con Boc (74 mg, 88 %; EM (IEN) *m/z* 612,89 [M+H]⁺). A una solución de **PU-H71** protegido con Boc (0,24 g, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 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 a presión reducida y se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido. A una solución del sólido en 15 ml de CH₂Cl₂ se añadió TFA (1,5 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se condensó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **PU-WS6** (97 mg, 52 % para tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 50,5, 41,3, 40,2, 30,3, 27,8, 25,9, 18,5; EM (IEN) *m/z* 467,3 [M+H]⁺; HRMS (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. 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). Se siguió el procedimiento para la preparación de **PU-WS6** con fenilacetileno (65 µl, 0,59 mmol) para proporcionar **PU-WS7** (46 mg, 34 % en tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *m/z* 487,2 [M+H]⁺; HRMS (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₇N₆O₂S, 487,1903; encontrado 487,1913.

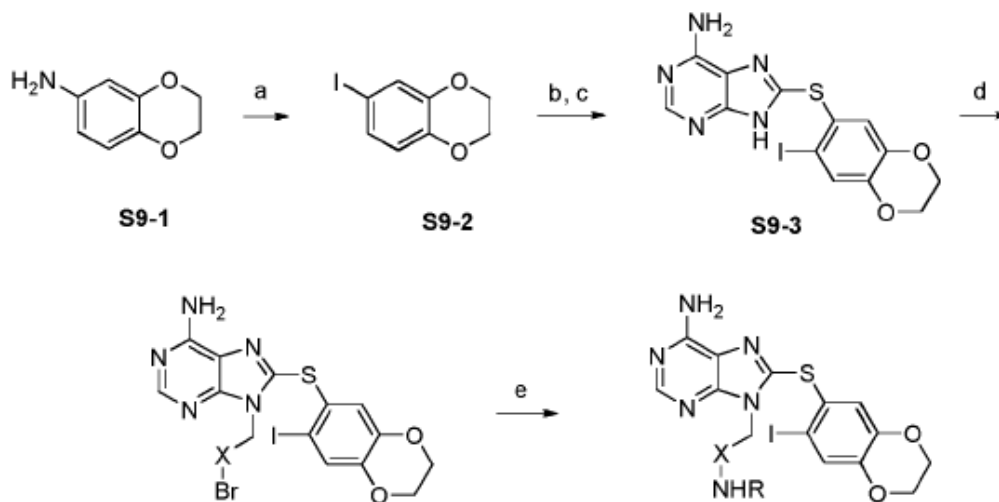
8-(6-etinil-benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-9-(3-isopropilamino-propil)-9H-purin-6-ilamina (PU-WS8). Se siguió el procedimiento para la preparación de **PU-WS6** con trimetilsilanilacetileno (82 µl, 0,59 mmol) y seguido de acoplamiento se obtuvo un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. A esto se le añadió MeOH (10 ml) y KOH (90 mg) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo resultante se añadieron 2 ml de TFA al 10 %-CH₂Cl₂ y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía para proporcionar **PU-WS8** (5,2 mg, 26 % para cuatro etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,61 (s a, 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); EM (IEN) *m/z* 411,2 [M+H]⁺; HRMS (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. 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 preparar **PU-WS8**, se obtuvo **PU-WS16** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,78 (s a, 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); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. 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 preparar **PU-WS8**, se obtuvo **PU-WS19** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,76 (s a, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 0,82 (s, 9H); RMN ¹³C (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅N₆O₂S, 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 preparar **PU-WS8**, se obtuvo **PU-WS20** a partir de **PU-DZ13** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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);

RMN ¹³C (MeOH-d₄, 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.



S9-4 X = CH₂
S9-5 X = CH₂CH₂

PU-HT165 X = CH₂, R = isobutilo
PU-HT175 X = CH₂, R = neopentilo
PU-RK11 X = CH₂CH₂, R = isopropilo
PU-RK12 X = CH₂CH₂, R = 1-imidazoilo

Reactivos y condiciones: (a) NaNO₂, HCl al 10 %, 0 °C; KI, de 0 °C a ta; (b) 8-mercaptadenina, neocuproína, CuI, NaOt-Bu, 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). Se disolvió 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (**S9-1**; 5 g, 33 mmol) en una solución al 10 % de HCl y se enfrió a 0 °C. Después, se añadieron 30 ml de una solución acuosa fría de NaNO₂ (4,6 g, 66 mmol) durante un periodo de 15 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min más, seguido de la adición de urea (1,6 g, 27 mmol). Después de 15 min, se añadieron 40 ml de una suspensión de KI (16,5 g, 100 mmol) en agua/CH₂Cl₂ (1:1). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄. Y se condensó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc, 100:0 a 90:10) para proporcionar **S9-2** (7,4 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 δ (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 añadió 8-mercaptadenina (0,400 g, 2,4 mmol), neocuproína (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 a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (CHCl₃:MeOH:AcOH, 60:0,5:0,5 a 30:0,5:0,5) para producir 0,578 g (80 %) del producto de acoplamiento intermedio (EM (IEN) *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 añadió TFA (540 µl, 0,800 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃:MeOH:AcOH, 60:0,5:0,5 a 30:0,5:0,5) para dar **S9-3** (0,436 g, 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,03 (s a, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,25-4,27 (m, 4H); EM (IEN) *m/z* 427,9 [M+H]⁺.

9-(2-Bromoetil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[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 anhidra (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se condensó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar **S9-4** (0,107 g, 40 %). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,23 (s a, 2H), 4,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16-4,24 (m, 4H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H); EM (IEN) *m/z* 533,9/535,9 [M+H]⁺.

9-(3-Bromopropil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[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 anhidra (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se condensó a presión reducida

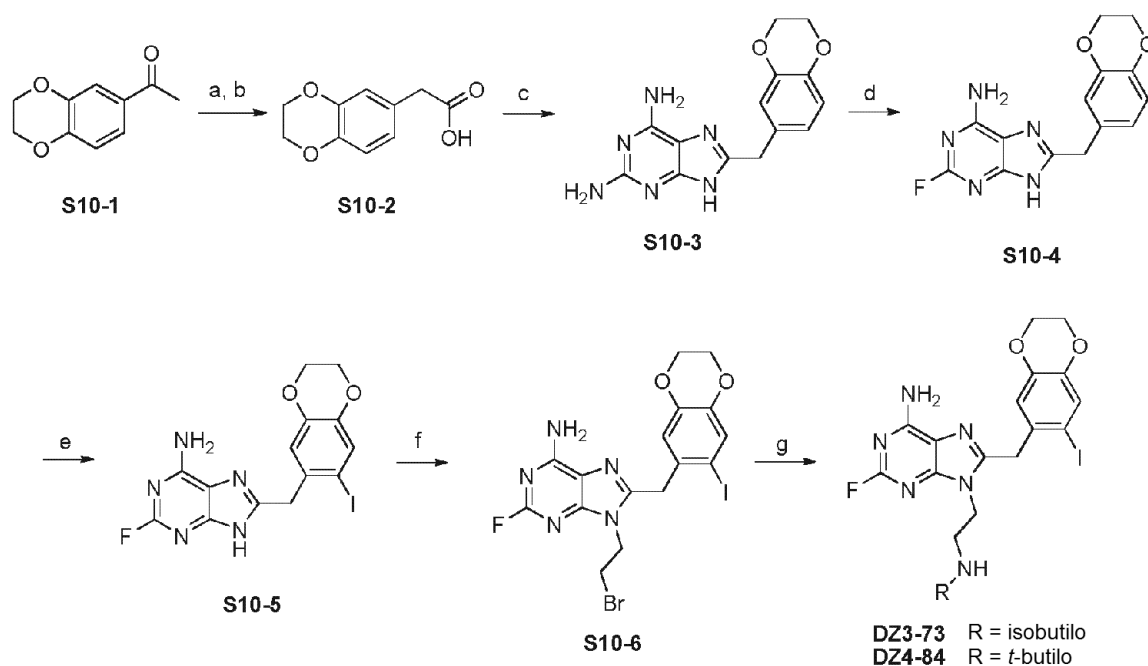
para dar un residuo, que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar **S9-5** (0,104 g, 38 %). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,26 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,6 (s a, 2H), 4,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10-4,17 (m, 4H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 547,9/549,8 [M+H]⁺.

5 **8-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-5,9-dihidro-4H-purin-6-amina (PU-HT165)**. Se agitó **S9-4** (0,052 g, 0,097 mmol) e isobutilamina (0,354 g, 4,9 mmol) en DMF (1 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0,040 g, 78 % de **PU-HT165** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,24 (s a, 2H), 4,44 (s a, 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); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *m/z* 527,1 [M+H]⁺.

15 **8-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-5,9-dihidro-4H-purin-6-amina (PU-HT175)**. Se agitó **S9-4** (0,052 g, 0,097 mmol) y neopentilamina (0,426 g, 4,9 mmol) en DMF (1 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0,038 g (73 %) de **PU-HT175** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,79 (s a, 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); RMN ¹³C (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; EM *m/z* 541,1 [M+H]⁺.

20 **8-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina (PU-RK11)**. Se agitó **S9-5** (0,045 g, 0,082 mmol) e isopropilamina (0,242 g, 4,1 mmol) en DMF (1 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0,038 g (88 %) de **PU-RK11**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,22-4,24 (m, 4H), 2,80 (septuplete, 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); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *m/z* 527,1 [M+H]⁺.

30 **9-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina (PU-RK12)**. Se agitó **S9-5** (0,045 g, 0,082 mmol) e imidazol (0,056 g, 0,82 mmol) en DMF (1 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH) para dar 0,029 g (67 %) de **PU-RK12**. RMN ¹H (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 a, 2H), 4,19-4,28 (m, 6H), 4,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H); RMN ¹³C (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; EM (IEN) *m/z* 536,1 [M+H]⁺.



40 Reactivos y condiciones: (a) azufre, morfolina, 140 °C, 14 h; (b) KOH al 10 % (ac.), 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, de 0 °C a ta, 1 h; (e) NIS, TFA, CH₃CN, ta durante una noche; (f) Cs₂CO₃, 1,2-dibromoetano, DMF, ta, 3,5 h; (g) isobutilamina o *t*-butilamina, DMF, durante una noche, ta.

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

5 **ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acético (S10-2).** Una mezcla de 1,4-benzodioxan-6-il metil cetona (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 calentó a reflujo a 140 °C durante 14 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH₂Cl₂, se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 25 ml de salmuera enfriada con hielo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. Se añadió carbón activado al filtrado y después de varios minutos se filtró y se concentró para dar 12,7 g de un aceite de color pardo. Una mezcla de esto en 75 ml de KOH al 10 % (ac.) se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con éter (30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N (~25 ml) a pH 2 y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua destilada (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. Esto se trató con carbón, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (hexano:EtOAc, 90:10 a 70:30) para dar 3,90 g (65 %) de S10-2. RMN ¹H (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); EM (IEN) m/z 195,1 [M+H]⁺.

20 **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, 1,63 ml, 6,19 mmol) en 15 ml de piridina se sometió a ultrasonidos durante varios minutos. Después, se sometió a irradiación de microondas a 220 °C durante 75 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por 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. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 6,75-6,84 (m, 3H), 4,24 (s, 4H), 3,98 (s, 2H); EM (IEN) m/z 299,3 [M+H]⁺.

25 **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, se añadió lentamente NaNO₂ (0,3 g, 4,36 mmol). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. Tras disolución con CH₂Cl₂ (20 ml), el exceso de HF se inactivó agitando durante 1 h con CaCO₃ (1,19 g). La mezcla se secó a presión reducida y posteriormente se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 90:1:0,5) para dar 1,15 g (96 %) de S10-4. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 6,75-6,84 (m, 3H), 4,24 (s, 4H), 4,04 (s, 2H); EM (IEN) m/z 302,3 [M+H]⁺.

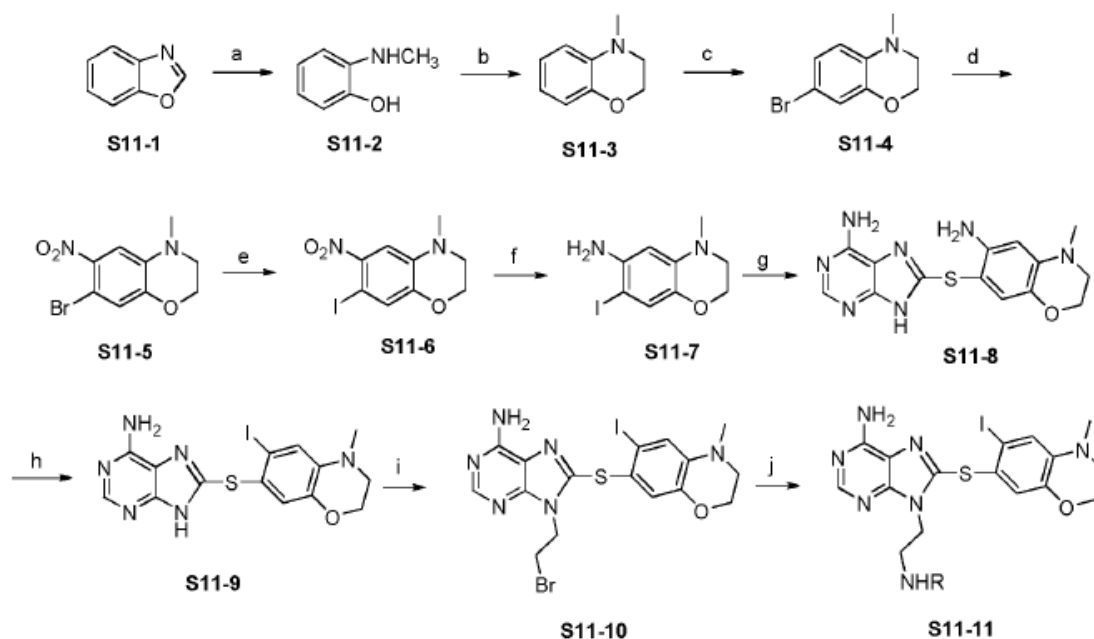
30 **2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S10-5).** Se agitaron S10-4 (0,310 g, 1,03 mmol), NIS (0,301 g, 1,34 mmol), CH₃CN (20 ml), TFA (2,34 g, 1,56 ml, 20,5 mmol) a ta durante una noche. La mezcla se secó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía (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]⁺) junto con compuestos diyodado (m/z 554,1 [M+H]⁺). La CL-EM mostró que la proporción de S10-5 con respecto a compuesto diyodado era 83:17. Esta mezcla no se separó sino que se usó adicionalmente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 7,37 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,18 (s, 2H); EM (IEN) m/z 428,2 [M+H]⁺.

40 **9-(2-bromoetil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S10-6).** Se agitaron 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) a ta durante 3,5 h. La mezcla se secó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía (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 compuesto diyodado (m/z 659,5/661,9 [M+H]⁺). La CL-EM muestra que la proporción de compuesto del título con respecto a compuesto diyodado es 80:20. Esta mezcla no se separó sino que se usó adicionalmente en la siguiente etapa.

50 **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].** Se agitaron S10-6 (0,360 g, 0,674 mmol) e isobutilamina (2,46 g, 3,38 ml) en DMF (8 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía (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 diyodado. Esta mezcla se separó por HPLC de fase inversa ((a) H₂O + TFA al 0,1 % y (b) CH₃CN + TFA al 0,1 %, 10 a 75 % de b durante 22 minutos a 16 ml/min) para dar 0,196 g (58 %) de DZ3-73. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37 (s a, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 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 (IEN) m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₅FIN₆O₂, 527,1068; encontrado 527,1066; HPLC: método A T_r = 6,91, método B T_r = 8,48.

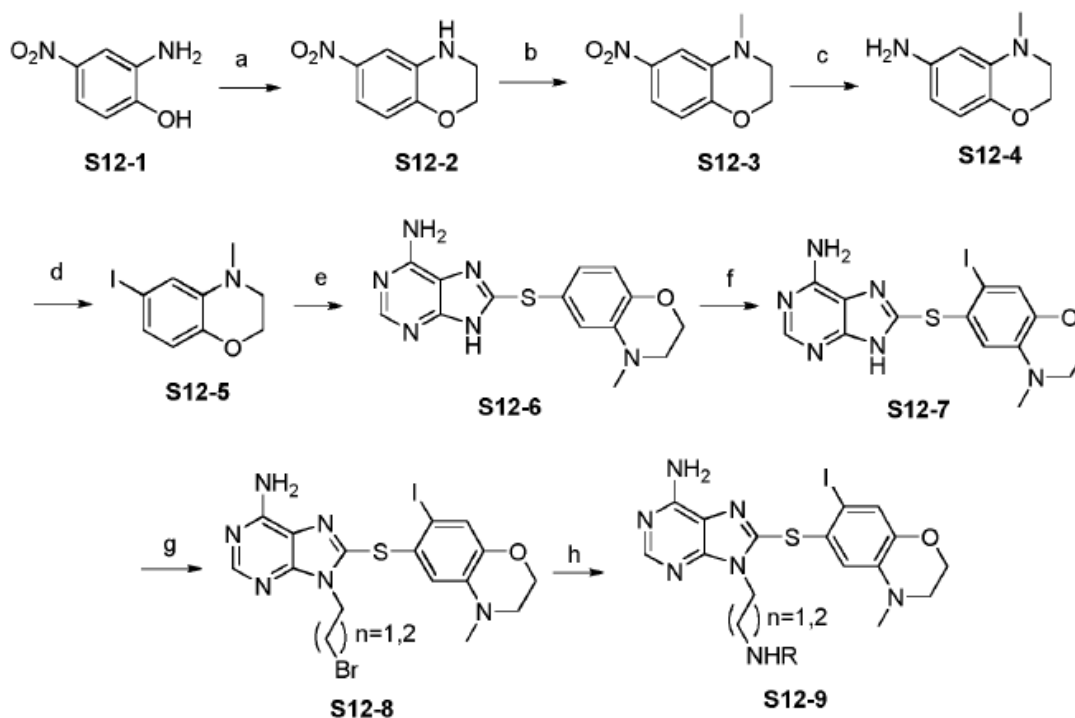
60 **9-(2-(terc-butilamino)etil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina [DZ4-84].** Se agitaron S10-6 (8 mg, 0,0149 mmol) y terc-butilamina (109 mg, 157 µl) en DMF (0,5 ml) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano:CH₂Cl₂:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 7:2:1:0,5) para dar 6 mg (77 %) de DZ4-84. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,86 (s a, 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); EM (IEN) m/z 527,1 [M+H]⁺.

65



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, neocuproína, 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 compuestos de tipo morfolina S11-11.



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, neocuproína, CuI, NaOtBu, DMF, 115 °C; (f) NIS, CH₃CN, ta; (g) Cs₂CO₃, 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, DMF, ta; (h) NH₂R, DMF, ta.

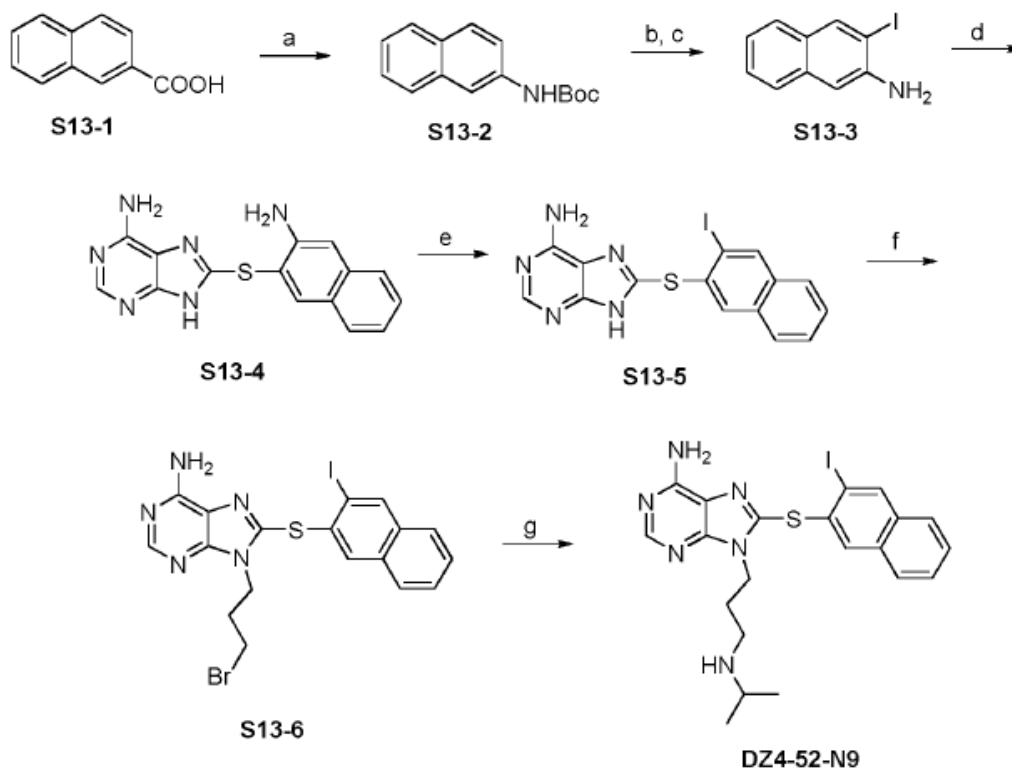
15 **Esquema 12.** Síntesis de compuestos de tipo morfolina S12-9.

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 añadió K_2CO_3 (4,04 g, 29,2 mmol) y 1,2-dibromoetano (1 ml, 11,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 125 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S12-2** (1,2 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 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, 1H), 3,47 (m, 2H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 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 añadió NaH (106 mg, 4,4 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla resultante se añadió MeI (229 μ l, 3,7 mmol) y se mantuvo en agitación a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **S12-3** (564 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 149,7, 142,2, 136,5, 115,4, 114,5, 106,9, 65,3, 47,9, 38,6; EM (IEN) 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 añadió polvo de Pd/C (10 %, 96 mg). La suspensión resultante se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S12-4** (420 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 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]. A una solución de **S12-4** (2,1 g, 12,8 mmol) en 50 ml de ácido acético enfriada en un baño de hielo se lentamente en porciones añadió $NaNO_2$ (1,77 g, 26,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió en porciones KI (4,24 g, 38,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica se combinó, se trató con $Na_2S_2O_3$, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S12-5** (1,86 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 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); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 138,1, 126,6, 120,5, 117,6, 111,9, 83,7, 64,8, 48,7, 36,5.



35

Reactivos o condiciones: (a) $(C_6H_5O)_2P(O)N_3$, t -BuOH, Et_3N , tolueno, reflujo; (b) t -BuLi, THF, -20 °C, después

ICH₂CH₂I, de -78 °C a ta; (c) TFA, CH₂Cl₂, ta; (d) 8-mercaptoadenina, neocuproína, 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.

5

Naftalen-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (S13-2). Se trató ácido 2-naftoico (**S13-1**; 2,5 g, 14,3 mmol) en *terc*-BuOH (85 ml) y tolueno (85 ml) con Et₃N (2,3 ml, 16,4 mmol), tamices moleculares 3 Å (16,7 g) y difenil fosforilazida (3,5 ml, 16,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a ta, el sólido se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La cromatografía (EtOAc al 10 % en hexanos) proporcionó 2,5 g (71 %) de **S13-2**. RMN ¹H (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, 1H), 1,55 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 244,02 [M+H]⁺.

10

15

2-Amino-3-yodonaftaleno (S13-3). A una solución de **S13-2** (1,0 g, 4,11 mmol) en 20 ml de THF seco en una atmósfera de argón a -20 °C se añadió gota a gota *terc*-butillitio (solución 1,5 M en pentano, 6,9 ml, 10,27 mmol) y se agitó durante 2 h a -20 °C. Después de enfriar a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de diyodoetano (2,9 g, 10,27 mmol) en 10 ml de THF seco y después se dejó calentar a ta durante 3 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la solución se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución al 10 % de tiosulfato sódico y se secó sobre MgSO₄. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (EtOAc al 3 % en hexanos) para proporcionar 1,1 g de una mezcla 79/21 (RMN) de 3-yodo regioisomérico y 2-aminonaftaleno protegido con 1-yodo Boc, respectivamente. Esta mezcla (1,1 g) se disolvió en diclorometano (12,5 ml) y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (12,5 ml) a ta. Después de agitar durante 1 h a ta, 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, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (EtOAc al 0,5 % en hexanos) para proporcionar 0,50 g (45 %) de **S13-3**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 144,3, 139,5, 135,3, 129,9, 127,5, 127,2, 126,3, 123,7, 109,0, 88,7; EM (IEN) *m/z* 269,96.

20

25

30

8-(3-aminonaftalen-2-iltio)-9H-purin-6-amina (S13-4). Una mezcla de 8-mercaptoadenina (20,7 mg, 0,124 mmol), hidrato de neocuproína (3,9 mg, 0,0185 mmol), CuI (3,5 mg, 0,0185 mmol), *terc*-butóxido sódico (23,7 mg, 0,24 mmol), **S13-3** (100 mg, 0,37 mmol) y DMF (2 ml) se calentaron a 115 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) para dar 14 mg (37 %) de **S13-4** en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) 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); EM (IEN) *m/z* 308,95 [M+H]⁺.

35

40

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 añadió HCl 6 M (140 µl) durante 5 min. Después, se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (6,3 mg, 0,0908 mmol) en agua (70 µl) durante 30 min a por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó durante 10 min más, después se añadió lentamente urea (1,9 mg, 0,0317 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de KI (22,6 mg, 0,136 mmol) en agua (70 µl) durante 5 min y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 8:1) para dar 8 mg (42 %) de **S13-5** en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 420,01 [M+H]⁺.

45

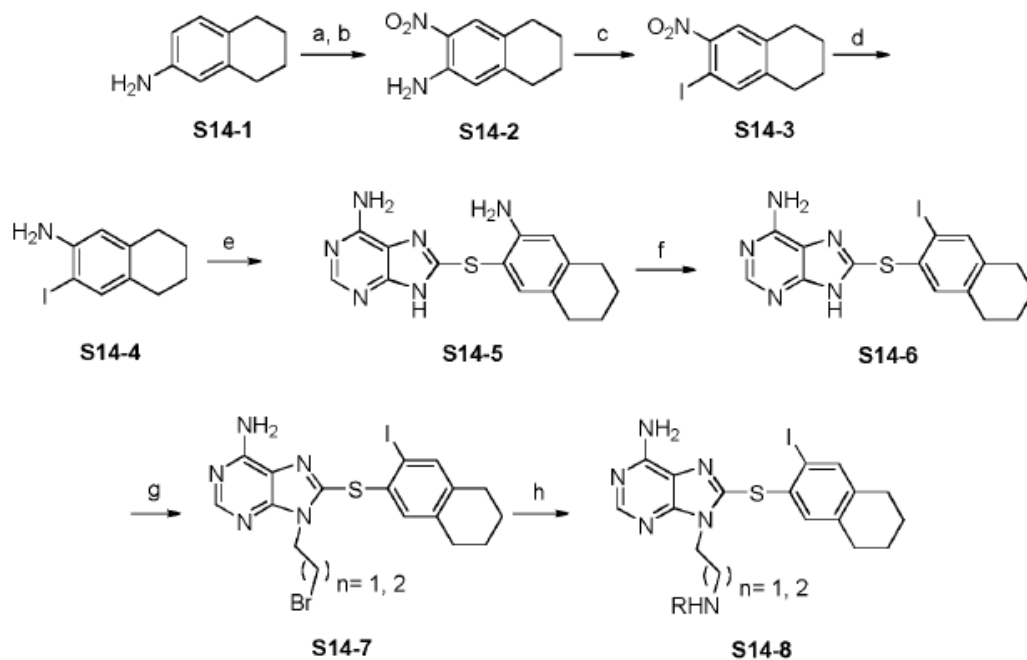
50

9-(3-bromopropil)-8-(3-yodonaftalen-2-iltio)-9H-purin-6-amina (S13-6). Se agitaron **S13-5** (8 mg, 0,019 mmol), Cs₂CO₃ (7,4 mg, 0,0228 mmol), 1,3-dibromopropano (19,2 mg, 9,7 µl, 0,095 mmol) en DMF (0,2 ml) durante 30 min. Después, se añadió más cantidad de Cs₂CO₃ (7,4 mg, 0,0228 mmol) y 1,3-dibromopropano (19,2 mg, 9,7 µl, 0,095 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se secó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH:AcOH, 15:1:0,5) para dar 4,6 mg (45 %) de **S13-6**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) 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); EM (IEN) *m/z* 539,84/541,89 [M+H]⁺.

55

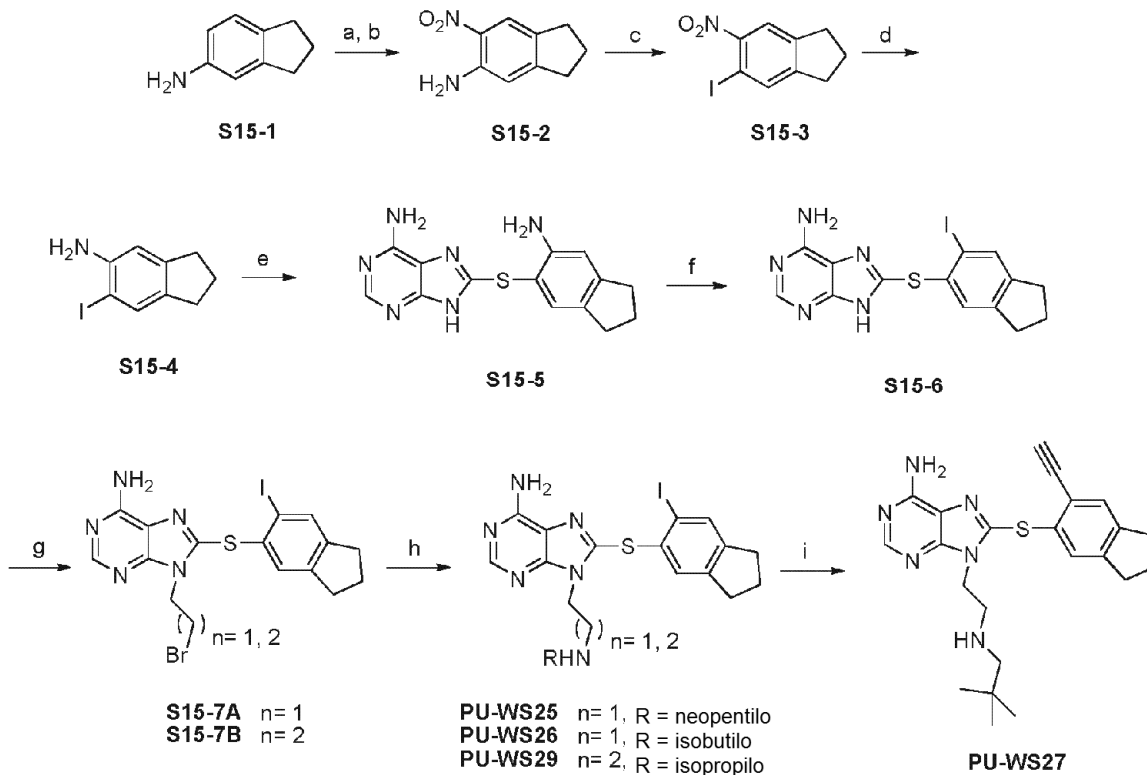
8-(3-yodonaftalen-2-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [DZ4-52-N9]. Se agitaron **S13-6** (4,6 mg, 0,0085 mmol) e isopropilamina (100 µl) en DMF (100 µl) durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) para dar 4,0 mg (91 %) de **DZ4-52-N9**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 (septuplete, *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); EM (IEN) *m/z* 518,82 [M+H]⁺.

60



Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , dioxano, de 0°C a ta; (b) KNO_3 , H_2SO_4 , de 0°C a ta; (c) NaNO_2 , KI, AcOH , de 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.



10

Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , dioxano, de 0°C a ta; (b) KNO_3 , H_2SO_4 , de 0°C a ta; (c) NaNO_2 , KI, AcOH , de

0 °C a ta; (d) Fe, NH₄Cl, isopropanol, reflujo; (e) 8-mercaptoadenina, Cul, nBu₄NBr, NaOt-Bu, mv; (f) NaNO₂, KI, AcOH, 0 °C; (g) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, Cs₂CO₃, DMF, ta; (h) isopropilamina o isobutilamina o neopentilamina, DMF, ta; (i) Cul, PdCl₂(PPh₃)₂, trimetilsilanilacetileno, Et₃N, DMF, 90 °C.

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

5 **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 un baño de hielo se añadió gota a gota anhídrido acético (15 ml) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla resultante se condensó y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de H₂SO₄ concentrado, se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota KNO₃ en 15 ml de H₂SO₄ concentrado. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y después a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 150 g de hielo y el precipitado de color amarillo resultante se filtró y se lavó con agua fría para dar **S15-2** (7,1 g, 43 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,02 (a, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,06 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 154,4, 144,2, 134,1, 131,2, 120,8, 113,5, 33,1, 31,4, 25,7.

15 **5-yodo-6-nitro-indano (S15-3).** A una solución de **S15-2** (0,14 g, 0,78 mmol) en ácido acético enfriada en un baño de hielo se añadió NaNO₂ (65 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos. Se añadió KI (0,39 g, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 minutos. La suspensión resultante se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, gradiente del 0 al 50 %) para dar **S15-3** (0,12 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,11 (m, 2H).

25 **5-amino-6-yodo-indano (S15-4).** A una solución de **S15-3** (1,65 g, 5,7 mmol) en isopropanol (100 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) se añadió polvo de hierro (1,1 g). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se condensó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, gradiente del 0 al 50 %) para dar **S15-4** (1,36 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 1,98 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 146,2, 144,9, 136,5, 134,1, 111,0, 32,8, 31,8, 26,1; EM (IEN): *m/z* 259,99 [M+H]⁺.

30 **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), Cul (14,7 mg, 0,07 mmol), t-butóxido sódico (111 mg, 1,15 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (24,9 mg, 0,07 mmol) en DMF anhídrido (4 ml) se agitó en vórtice y se calentó a 190 °C en microondas durante 1 h. La mezcla resultante se condensó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol, gradiente del 0 al 10 %) para dar **S15-5** (54 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄/CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,06 (m, 2H); EM (IEN): *m/z* 299,02 [M+H]⁺.

40 **8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-H-purin-6-amina (S15-6).** A una solución de **S15-5** (54 mg, 0,18 mmol) en ácido acético (5 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió NaNO₂ (15 mg, 0,22 mmol) seguido de KI (90 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol, gradiente del 0 al 10 %) para dar **S15-6** (42 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,11 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 410,10 [M+H]⁺.

50 **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 añadió 1,2-dibromoetano (74 ul, 0,86 mmol) y Cs₂CO₃ (111 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se obtuvo **S15-7A** (36 mg, 41 %) siguiendo TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 20/1) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 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; EM (IEN): *m/z* 516,15, 518,16 [M, M+2]⁺.

55 **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 añadió neopentilamina (250 ul). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se condensó al vacío. Se obtuvo **PU-WS25** (28 mg, 89 %) siguiendo TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,63 (a, 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); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 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*): [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₈N₆S, 523,1141; encontrado 523,1140.

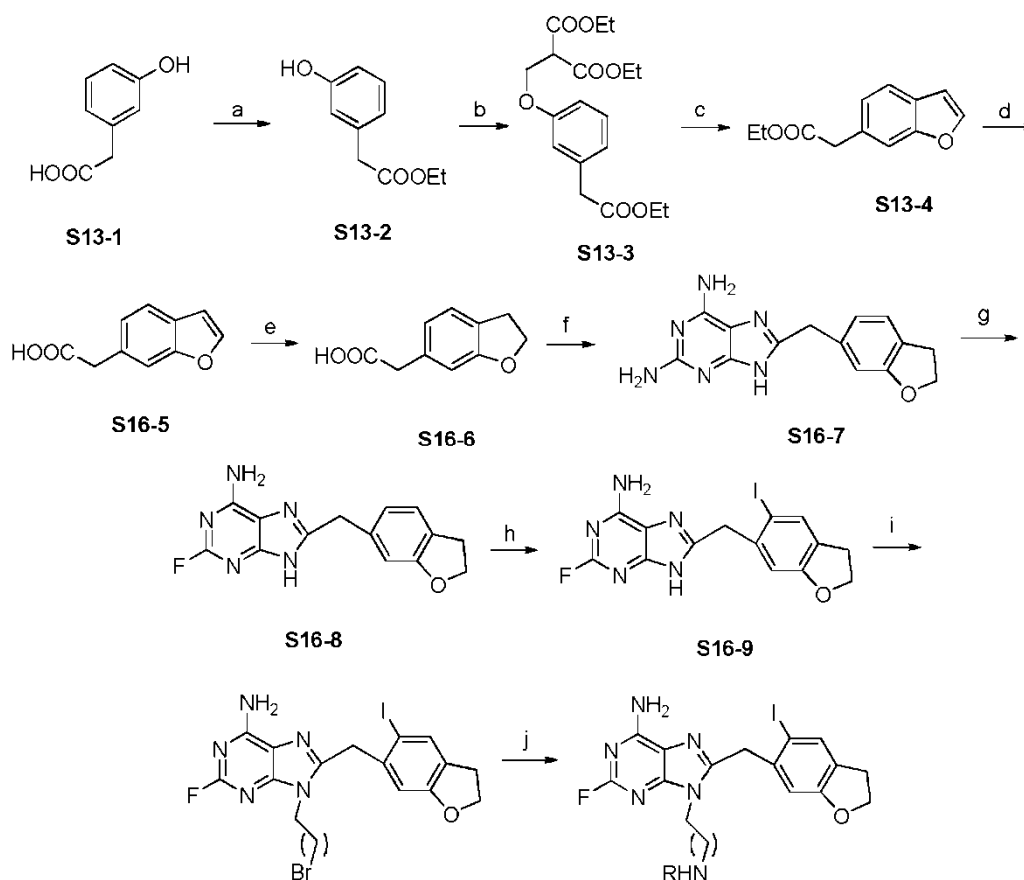
65 **8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS26).** A una solución de **S15-7A** (6 mg, 0,01 mmol) en DMF (1 ml) se añadió isobutilamina (150 ul). La mezcla de reacción se agitó a ta

durante una noche y se condensó al vacío. Se obtuvo **PU-WS26** (5,9 mg, 99 %) siguiendo TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,73 (a, 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}$ 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 añadió 1,3-dibromopropano (37 μl , 0,86 mmol) y Cs_2CO_3 (46 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se obtuvo **S15-7B** (8 mg, 21 %) siguiendo TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 20/1) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,55 (s a, 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); EM (IEN): 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 añadió isopropilamina (100 μl), se agitó a ta durante una noche y se condensó al vacío. Se obtuvo **PU-WS29** (5,9 mg, 99 %) siguiendo TLC preparativa (cloruro de metileno/metanol, 10/1) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,73 (s a, 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); RMN ^{13}C (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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}$ 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 preparar **PU-WS8**, se obtuvo **PU-WS27** a partir de **PU-WS25** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,67 (s a, 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$, 421,2174; encontrado 421,2164.



S16 10A n = 2
S16-10B n = 1

PU-WS18 n = 2, R = isopropilo
PU-WS17 n = 1, R = isobutilo
PU-WS22 n = 1, R = neopentilo

Reactivos y condiciones: (a) EtOH, H₂SO₄, reflujo; (b) 2-bromometilmalonato, NaH, DMF, 110 °C; (c) PPA, tolueno, reflujo; (d) NaOH, MeOH, ta, después HCl; (e) Pd/C, H₂ (2 atm.), MeOH; (f) 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, fosfito de trifenilo, piridina, microondas, 210 °C; (g) HF/piridina, NaNO₂, de 0 °C a ta; (h) NIS, TFA, ACN; (i) 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, Cs₂CO₃, DMF, ta; (h) 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 añadieron 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se condensó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-2** en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (a, 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 enfriada en un baño de hielo se añadió NaH (2,36 g, 98 mmol) y se agitó a 0 °C en una atmósfera de argón durante 20 min. A la mezcla resultante se añadió gota a gota 2-bromometilmalonato de dietilo (11,8 ml, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **S16-3** (15,2 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 añadieron 3 g de ácido polifosfórico. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se condensó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-4** (1,42 g, 41 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 añadieron 25 ml de NaOH 1 N. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se neutralizó con HCl concentrado y el pH se ajustó a 2. La mezcla de reacción se condensó, se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir **S16-5** en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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 añadió Pd/C (10 %, 120 mg) y se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (2 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol frío, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-6** (1,6 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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); RMN ¹³C (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-purin-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 trifenilo (451 µl, 1,7 mmol) en 2 ml de piridina se irradió en el microondas durante 15 min a 210 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-7** (350 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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 un baño de hielo, se añadió HF/piridina (73 %, 1,76 ml) y se agitó para disolverlo. A la mezcla resultante se añadió en porciones NaNO₂ (0,23 g, 3,3 mmol) y se mantuvo en agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 3 h. Se añadió CaCO₃ (0,68 g) para inactivar el exceso de HF. La suspensión resultante se agitó durante 1 h, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-8** (0,45 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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); EM: *m/z* 286,0 (M+H)⁺.

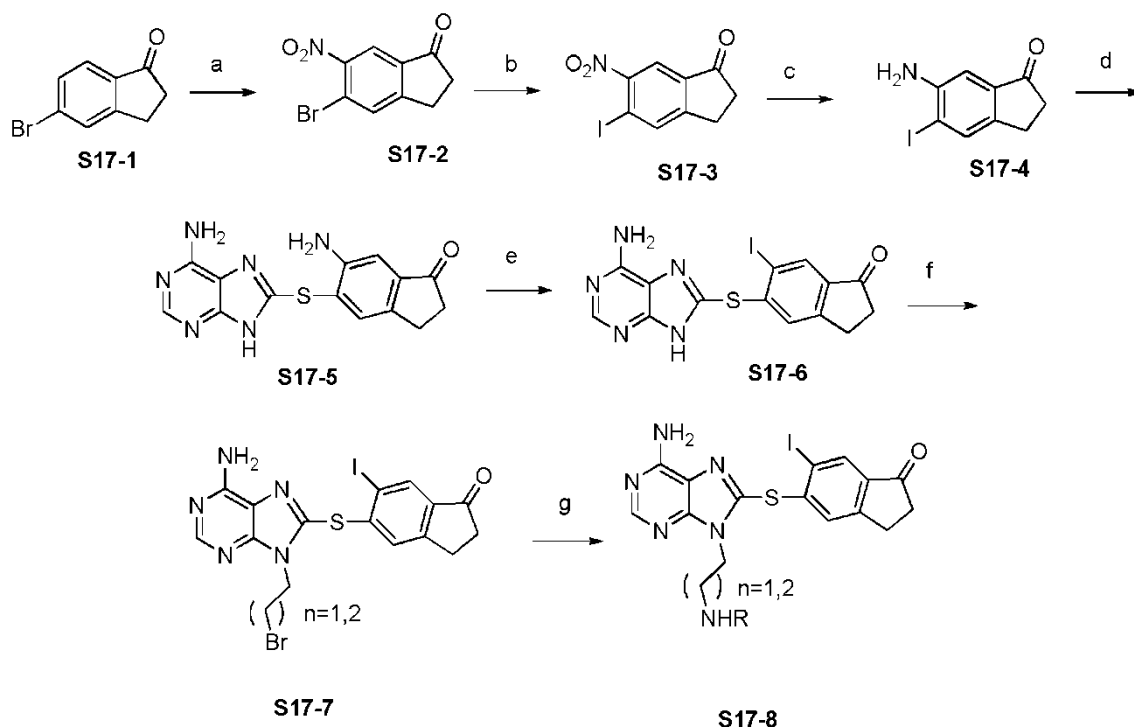
2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9H-purin-6-amina (S16-9). A una suspensión de **S16-8** (0,45 g, 1,6 mmol) en 50 ml de acetonitrilo se añadió 1 ml de TFA. A la solución resultante se añadió NIS (1,06 g, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **S16-9** (0,408 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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); EM: *m/z* 412 (M+H)⁺.

5 **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 añadió 1,3-dibromopropano (150 μ l) y Cs_2CO_3 (80 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se evaporó a sequedad y se purificó por TLC preparativa para dar **S16-10A** (23 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) 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) $^+$.

10 **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 añadió isopropilamina (0,5 ml), se agitó a ta durante una noche, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **PU-WS18** (13 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$, 511,1119; encontrado 511,1103.

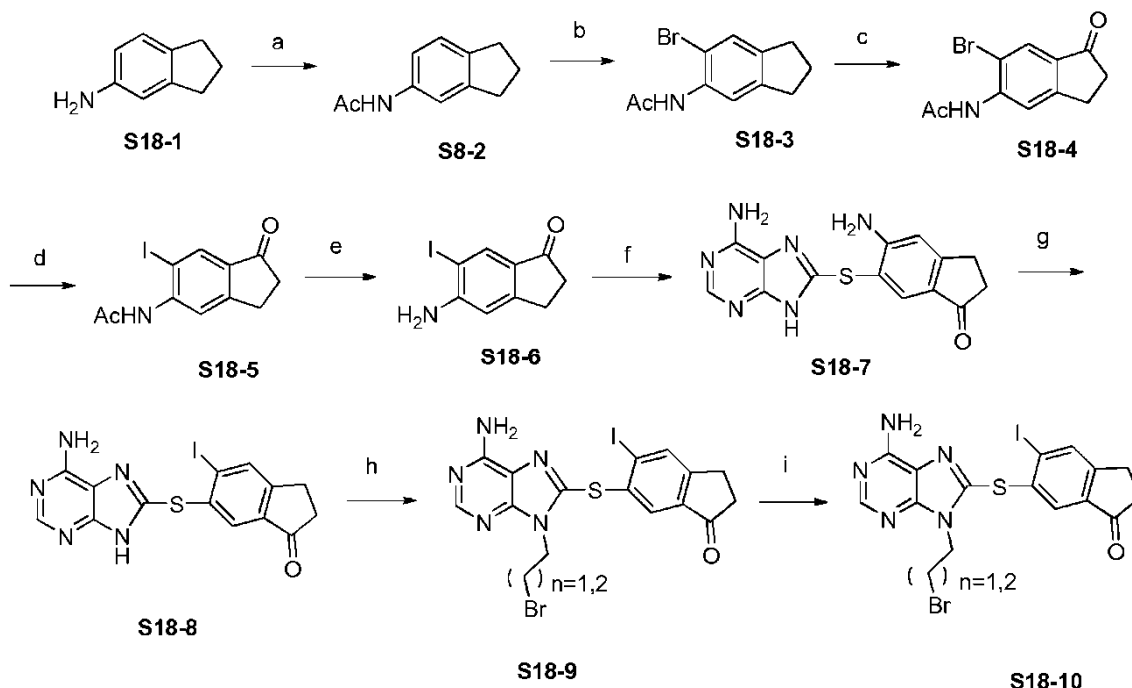
15 **2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [PU-WS17].** A una solución de **S16-9** (70 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de DMF se añadió 1,2-dibromoetano (150 μ l) y Cs_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se evaporó a sequedad y se purificó por TLC preparativa para dar el intermedio de bromuro **S16-10B**. A una solución de **S16-10B** (10 mg, 0,19 mmol) en 1 ml de DMF se añadió isobutilamina (100 μ l), se agitó a ta durante una noche, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **PU-WS17** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H ($\text{MeOH-}d_4/\text{CDCl}_3$, 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FIN}_6\text{O}$, 511,1119; encontrado 511,1113.

25 **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 añadió 1,2-dibromoetano (150 μ l) y Cs_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, se evaporó a sequedad y se purificó por TLC preparativa para dar el intermedio de bromuro **S16-10B**. A una solución de **S16-10B** (65 mg, 0,13 mmol) en 1 ml de DMF se añadió neopentilamina (50 μ l), se agitó a ta durante una noche, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **PU-WS22** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,52 (a, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 0,91 (s, 9H); HRMS (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FIN}_6\text{O}$, 525,1275; encontrado 525,1249.



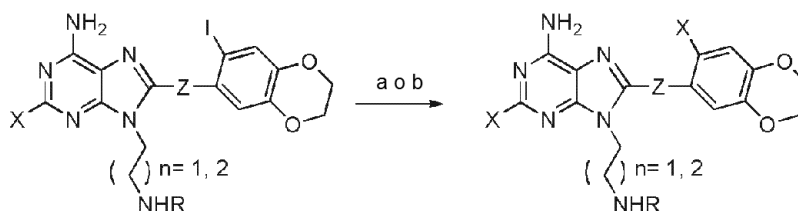
35 Reactivos y condiciones: (a) HNO_3 , H_2SO_4 ; (b) NaI , CuI , $\text{N,N}'$ -dimetiletilendiamina, dioxano, 110 $^\circ\text{C}$; (C) Fe , HCl ; (d) 8-mercaptoadenina, neocuprofina, CuI , NaOtBu , DMF, 115 $^\circ\text{C}$; (e) KI , NaNO_2 , HCl , < 5 $^\circ\text{C}$; (f) Cs_2CO_3 , 1,3-dibromopropano, DMF, ta; (g) isopropilamina, DMF, ta.

Esquema 17.



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

10 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 = CH_2 , 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 = CH_2 , n = 1, R = isobutilo, X = 2-furanilo
TT-VI-54A X = F, Z = CH_2 , n = 1, R = isobutilo, X = 3-pirazolilo
PU-HJP20 X = H, Z = S, n = 2, R = isopropilo, X = 2-oxazolilo

- 15 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 , $90\text{ }^\circ\text{C}$.

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

- 20 **8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [HJP18]**. Se añadió ácido 2-furanilborónico (8 mg, 0,0712 mmol) a **PU-RK11** (25 mg, 0,0475 mmol) y NaHCO_3 (12 mg, 0,1425 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,7 mg, 0,0095 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH - NH_3 (7N), 20:1) para dar 10,2 mg (45 %) de **HJP18**. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8,29 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,8\text{ Hz}$, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 3,9\text{ Hz}$, 1H), 6,46 (m,
- 25

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); RMN ^{13}C (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; EM (IEN) m/z 467,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

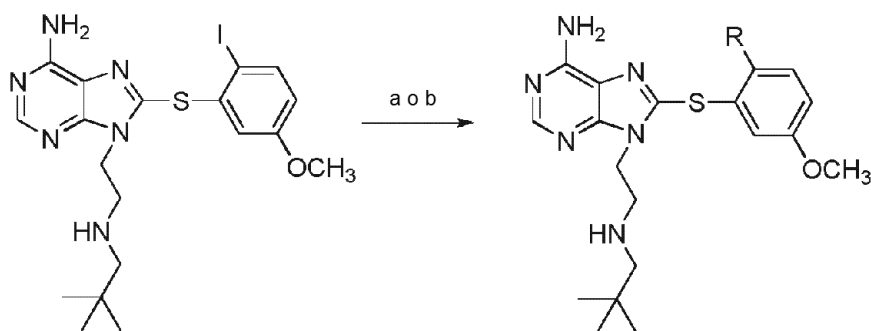
5 **8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina [HJP19]**. Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (6,4 mg, 0,057 mmol) a **PU-RK11** (20 mg, 0,038 mmol) y NaHCO_3 (9,8 mg, 0,117 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,3 mg, 0,0076 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 15:1) para dar 7,6 mg (43 %) de **HJP19**. Adicionalmente, se recuperaron 15,9 mg de PU-RK11 sin reaccionar para un rendimiento real del 86 %. RMN ^1H (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 (septuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H); EM (IEN) m/z 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [HJP23]**. Se añadió ácido 2-furanilborónico (5,4 mg, 0,0486 mmol) a **PU-HT165** (9 mg, 0,0171 mmol) y NaHCO_3 (5,7 mg, 0,0684 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,4 mg, 0,0034 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 1,8 mg (23 %) de **HJP23**. RMN ^1H (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 a, 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 467,1865; encontrado 467,1884.

30 **2-fluoro-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-VI-53A]**. Se añadió ácido 2-furanilborónico (8 mg, 0,0712 mmol) a **DZ3-73** (25 mg, 0,0475 mmol) y NaHCO_3 (12 mg, 0,1425 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,7 mg, 0,0095 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 20,9 mg (94 %) de **TT-VI-53A**. RMN ^1H (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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$, 467,2207; encontrado 467,2203; HPLC: método A $T_r = 7,05$, método B $T_r = 8,74$.

45 **8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-VI-54A]**. Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (26 mg, 0,228 mmol) a **DZ3-73** (30 mg, 0,0570 mmol) y NaHCO_3 (29 mg, 0,342 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,0114 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 15:1) para dar 11,3 mg (42 %) de **TT-VI-54A**. Adicionalmente, se recuperaron 15,9 mg de DZ3-73 sin reaccionar para un rendimiento real del 90 %. RMN ^1H (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); RMN ^{13}C (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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_8\text{O}_2$, 467,2319; encontrado 467,2323; HPLC: método A $T_r = 6,39$, método B $T_r = 7,03$.

60 **9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina [HJP20]**. Se añadió 2-(tributilestaño)oxazol (54 mg, 0,1518 mmol) a **PU-RK11** (20 mg, 0,038 mmol) y LiCl (3,2 mg, 0,076 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,7 mg, 0,0095 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH-NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 4,7 mg (27 %) de **HJP20**. Adicionalmente, se recuperaron 7 mg de PU-RK11 sin reaccionar para un rendimiento real del 45 %. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (s a, 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); EM (IEN) m/z 468,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**EC102**

Reactivos o condiciones: (a) RB(OH)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, NaHCO_3 , H_2O , DMF ; (b) CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, trimetilsilanilacetileno, Et_3N , DMF , 90°C .

5

Esquema 20. Reacciones de acoplamiento cruzado de EC102.

8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-138]. Se añadió ácido 2-furanilborónico (8,2 mg, 0,0732 mmol) a **EC102** (25 mg, 0,0488 mmol) y NaHCO_3 (12,3 mg, 0,1464 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,1 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,8 mg, 0,00976 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 20,7 mg (94 %) de **TT-V-138**. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3) 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 a, 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); $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 453,2073; encontrado 453,2071; HPLC: método A $T_r = 6,76$, método B $T_r = 7,29$.

10

15

20

8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-139]. Se añadió ácido 2-tiofenborónico (18,8 mg, 0,147 mmol) a **EC102** (25 mg, 0,0488 mmol) y NaHCO_3 (24,6 mg, 0,293 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,25 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10,4 mg, 0,0148 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 20:1) para dar 16,2 mg (71 %) de **TT-V-139**. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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); $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$, 469,1844; encontrado 469,1830; HPLC: método A $T_r = 6,84$, método B $T_r = 7,48$.

25

30

35

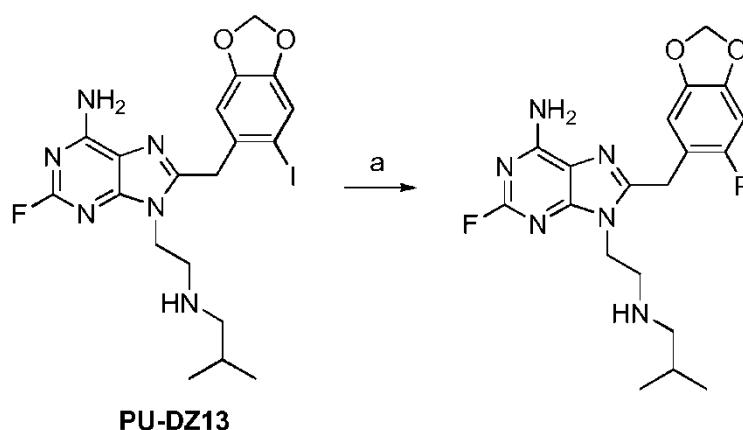
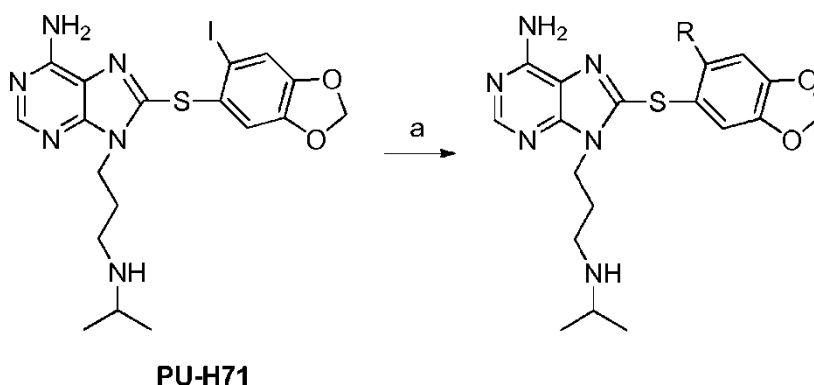
8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina [TT-V-140]. Se añadió ácido 1H-pirazol-3-borónico (26,2 mg, 0,234 mmol) a **EC102** (30 mg, 0,0585 mmol) y NaHCO_3 (29,5 mg, 0,351 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, se añadieron H_2O (0,2 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8,2 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 7 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 15:1) para dar 6,2 mg (23 %) de **TT-V-140**. Adicionalmente, se recuperaron 16,4 mg de EC102 sin reaccionar para un rendimiento real del 52 %. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) δ 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 0,98 (s, 9H); $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$) 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 (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$, 453,2185; encontrado 453,2186; HPLC: método A $T_r = 6,61$, método B $T_r = 6,82$.

40

45

8-((2-etinil-5-metoxifenil)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (PU-WS31). Siguiendo el procedimiento para preparar **PU-WS8**, se obtuvo **PU-WS31** a partir de **EC102** en forma de un sólido de color blanco. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,35 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,65 (a, 2H), 4,35 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 0,87 (s, 9H); EM (IEN) m/z 411,3 (M+H)⁺.

50



Reactivos y condiciones: (a) $\text{RSn}(\text{Bu})_3$, LiCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 90°C .

5 **Esquema 21.** Acoplamiento de Stille de PU-H71 y PU-DZ13.

9-**(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(oxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ4-20]**. Una mezcla de **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol), 2-(tri-*n*-butilestannil)oxazol (83,8 mg, 49 μl , 0,234 mmol), LiCl (5 mg, 0,117 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,7 mg, 0,0058 mmol) en DMF (1 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0,5) para dar 20,8 mg (78 %) de **DZ4-20**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$) δ 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,75 (septuplete, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,53 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); HRMS (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$, 454,1661; encontrado 454,1650; HPLC: método A $T_r = 5,77$, método B $T_r = 5,28$.

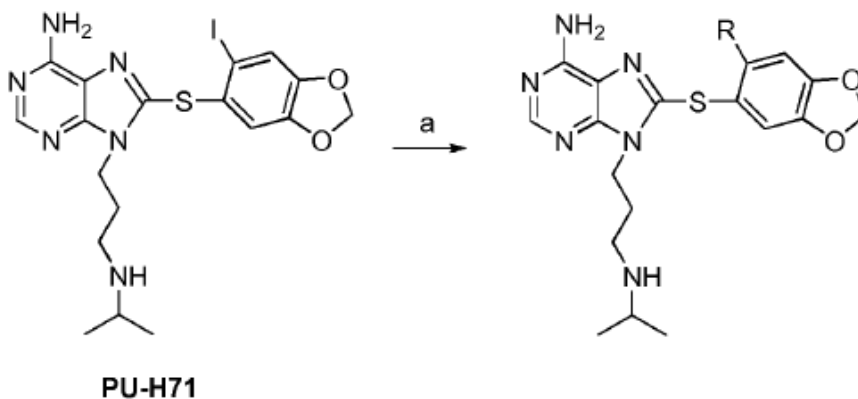
9-**(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina [DZ4-21]**. Una mezcla de **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol), 2-(tri-*n*-butilestannil)tiazol (87,6 mg, 72,4 μl , 0,234 mmol), LiCl (5 mg, 0,117 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,7 mg, 0,0058 mmol) en DMF (1 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 18 h. Después se añadió más cantidad de 2-(tri-*n*-butilestannil)tiazol (21,9 mg, 18 μl , 0,0585 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 18 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (hexano: CH_2Cl_2 :EtOAc:MeOH- NH_3 (7N), 2:2:1:0,5) para dar 17,6 mg (64 %) de **DZ4-21**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$) 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 (septuplete, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,55 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); HRMS (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$, 470,1433; encontrado 470,1438; HPLC: método A $T_r = 5,86$, método B $T_r = 5,66$.

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*-butilestannil)oxazol (55,9 mg, 32,7 μl , 0,156 mmol), LiCl (3,3 mg, 0,078 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,5 mg, 0,0039 mmol) en DMF (1 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 18 h. Después, se añadieron más cantidades de LiCl (3,3 mg, 0,078 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,5 mg,

0,0039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 18 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ¹H (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅FN₇O₃, 454,2003; encontrado 454,1995; HPLC: método A T_r = 6,61, método B T_r = 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*-butilestanil)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 se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ¹H (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅FN₇O₂S, 470,1774; encontrado 470,1770; HPLC: método A T_r = 6,68, método B T_r = 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 se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se añadieron 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) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ¹H (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 (septuplete, *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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₉N₆O₂S, 453,2073; encontrado 453,2064; HPLC: método A T_r = 6,51, método B T_r = 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].

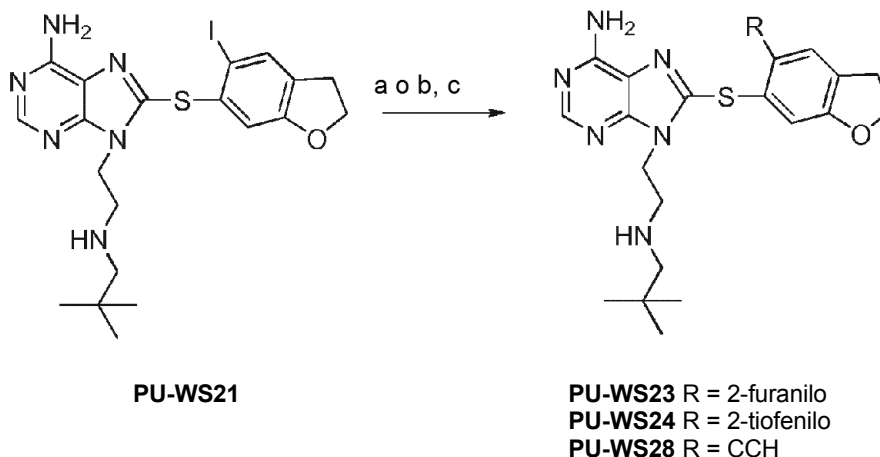
Una solución de **PU-H71** (30 mg, 0,0585 mmol) y N-Boc-2,3-dihidro-1H-pirrol (19,8 mg, 20,2 μl, 0,117 mmol) en NMP (1,5 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se añadieron DIEA (15,1 mg, 21 μl, 0,117 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,5 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) y el residuo resultante se disolvió en 2 ml de CH₂Cl₂:TFA (4:1) y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) para dar 6,0 mg (23 %) de **DZ3-141**. RMN ¹H (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 (septuplete, *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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₈N₇O₂S, 454,2025; encontrado 454,2046; HPLC: método A T_r = 5,27, método B T_r = 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 se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se añadieron DIEA (15,1 mg, 21 μ l, 0,117 mmol), 2,3-dihidrofurano (82 mg, 88 μ l, 1,17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,5 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 55 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ¹H (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 a, 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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇N₆O₃S, 455,1865; encontrado 455,1865; HPLC: método A T_r = 6,07, método B T_r = 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 se cargó de nuevo con nitrógeno. Esto se repitió cuatro veces, después se añadieron DIEA (15,1 mg, 21 μ l, 0,117 mmol), 2,5-dihidrofurano (82 mg, 88 μ l, 1,17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,5 mg, 0,0117 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 55 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por 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**. RMN ¹H (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 (IEN) *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₇N₆O₃S, 455,1865; encontrado 455,1862; HPLC: método A T_r = 6,04, método B T_r = 6,32.



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].

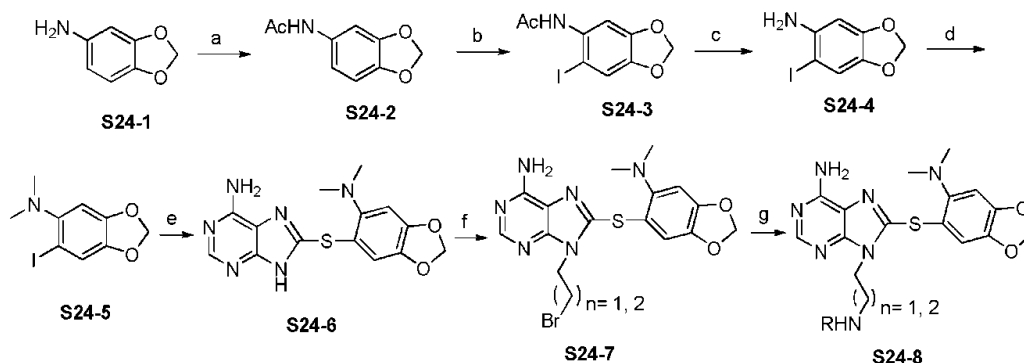
Siguiendo el procedimiento para preparar **PU-DZ3-4**, el compuesto **PU-WS23** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,68 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,58 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 0,86 (s, 9H); HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₉N₆O₂ 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 preparar **PU-DZ2-395**, el compuesto **PU-WS24** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 a, 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]⁺ calc. para C₂₄H₂₉N₆O₂ 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 preparar **PU-WS8**, el compuesto **PU-WS28** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 8,33 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,70 (a, 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]⁺ calc. para C₂₂H₂₇N₆OS 423,1967; encontrado 423,1968.

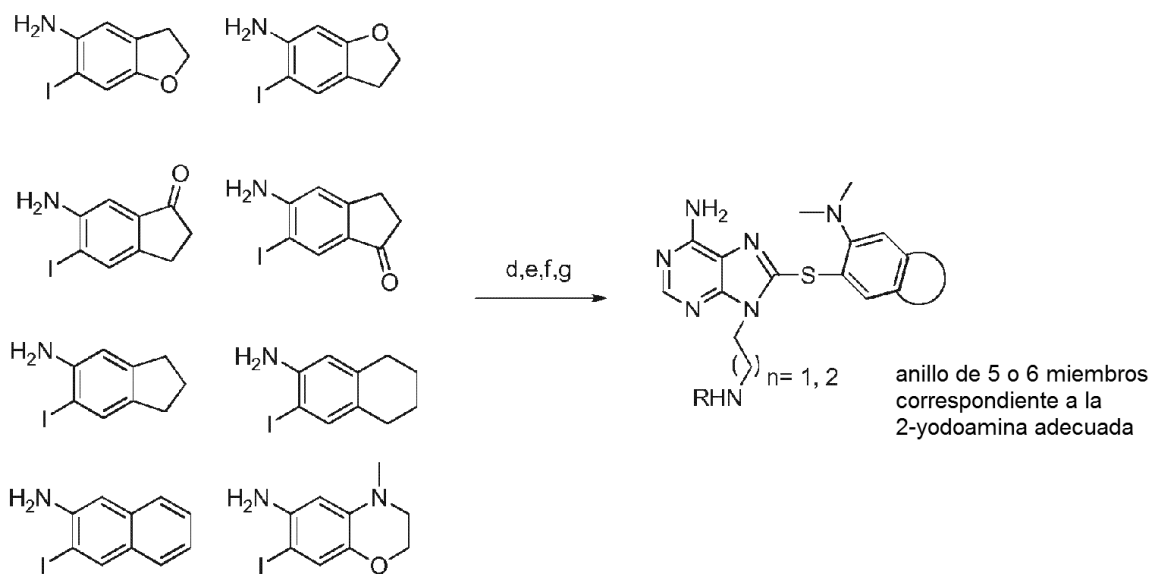


5 Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , AcOH , ta; (b) ICl , CH_2Cl_2 , AcOH , ta; (c) NaOH , EtOH , H_2O , reflujo; (d) paraformaldehído, NaBH_3CN , MeOH , 50°C ; (e) 8-mercaptoadenina, neocuproína, CuI , NaOtBu , DMF , 115°C ; (f) Cs_2CO_3 , 1,3-dibromopropano o 1,2-dibromoetano, DMF , ta; (g) amina,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

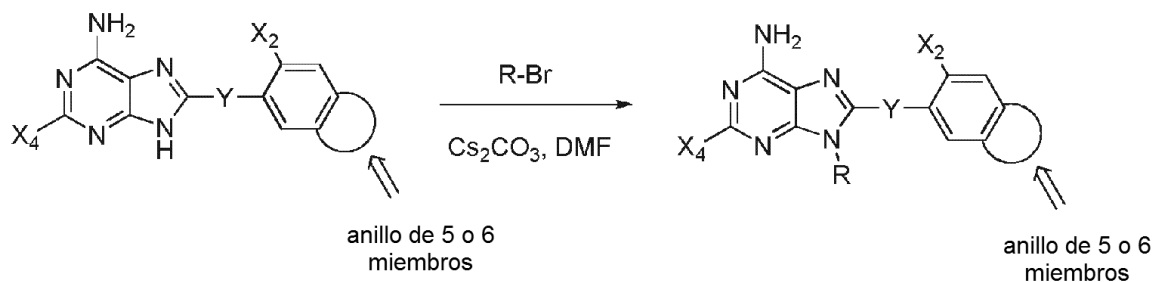
Esquema 24.

De forma análoga,

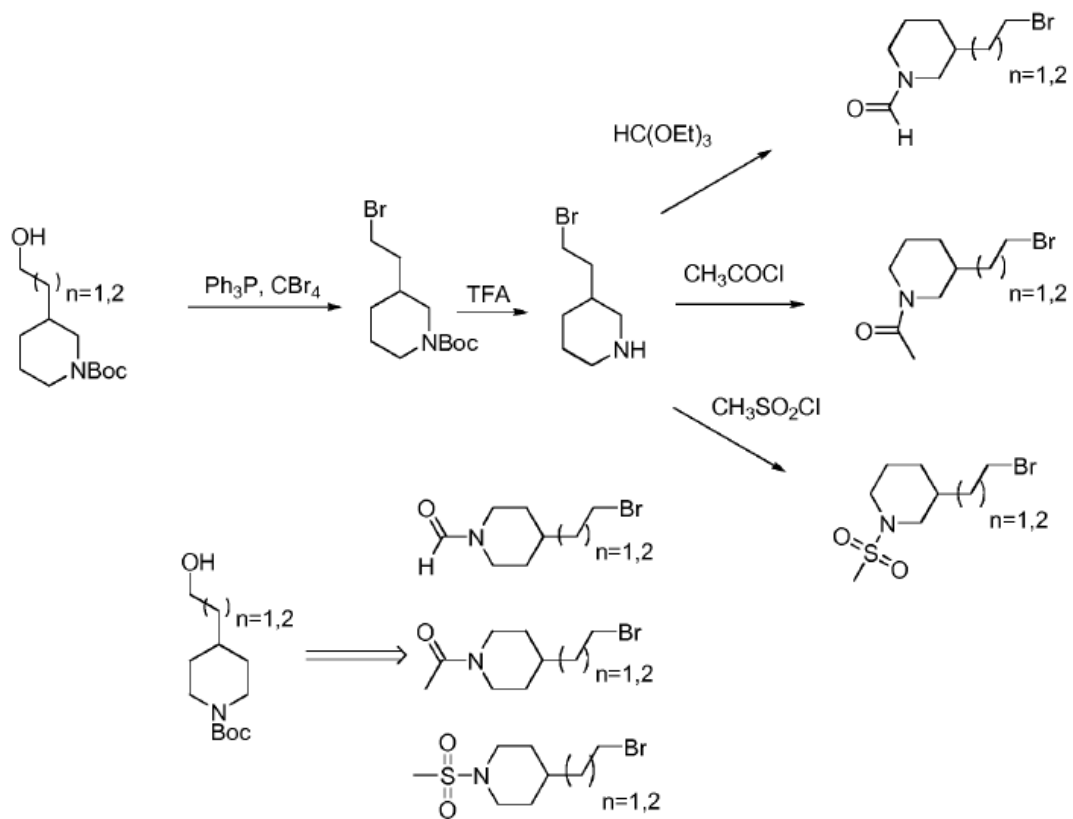
10



Esquema 25. Síntesis de diversos bromuros requeridos para la alquilación del esqueleto de purina.



15



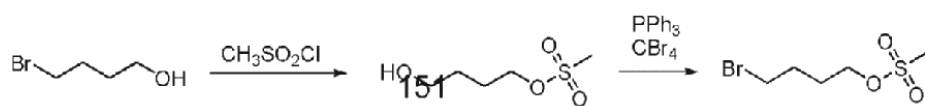
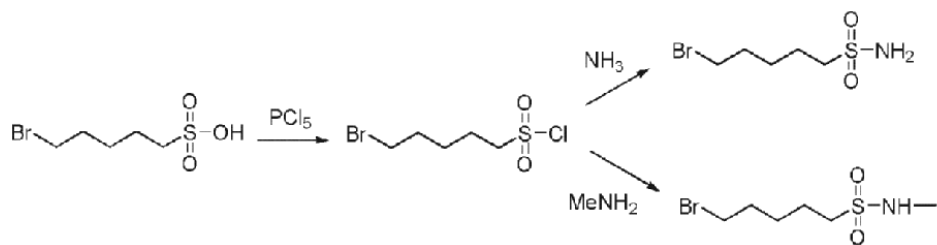
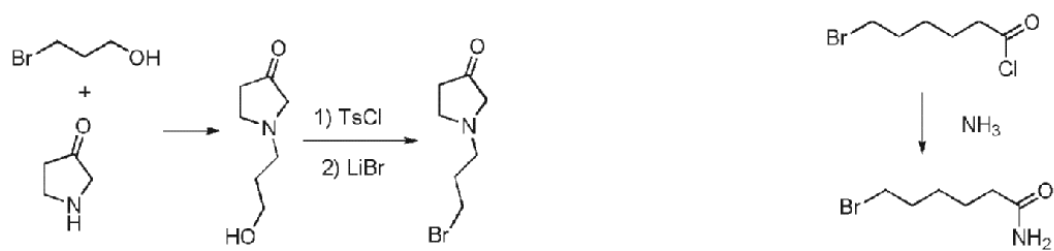
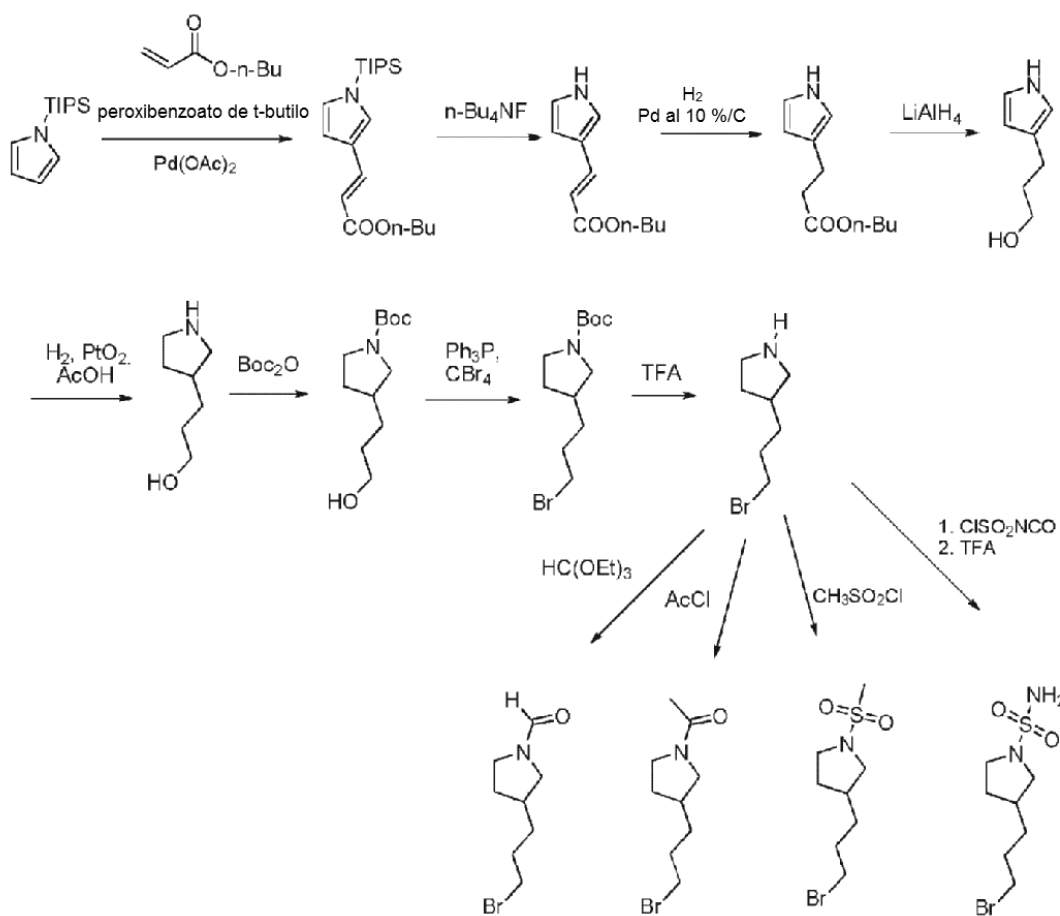


Tabla 1A

N.º	Nombre
1A-1	PU-WS10 8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-2	8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-3	1-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
1A-4	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-5	2-cloro-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-6	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-7	8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-8	8-((6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-9	5-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobencofuran-6-carbonitrilo
1A-10	8-((6-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-11	8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-12	3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-sulfonamida
1A-13	1-(3-(2-(8-(6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1A-14	4-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-carbaldehído
1A-15	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1A-16	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1A-17	3-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
1A-18	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1A-19	2-cloro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-20	9-(2-aminoetil)-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1A-21	9-(3-aminopropil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-22	9-(2-aminoetil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-23	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-24	1-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
1A-25	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1A-26	1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1A-27	5-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1A-28	1-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
1A-29	8-((6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9-(5-(metilsulfonil)pentil)-9H-purin-6-amina
1A-30	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9-(2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1A-31	N-(4-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-9H-purin-9-il)butil)metanosulfonamida
1A-32	1-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
1A-33	6-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida
1A-34	1-(4-(2-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1A-35	8-((6-etinil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
	1-(4-(2-(6-amino-8-(6-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1A-40	8-((6-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1A-41	4-(3-(6-amino-8-(6-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-carbaldehído

1A-42	8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1A-43	8-((6-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-44	8-((6-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1A-45	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-46	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1A-47	4-(3-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-carbaldehído
1A-48	9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-49	1-(2-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidrobencofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona
1A-50	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-51	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1A-52	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 1B

N.º	Nombre
1B-1	PU-WS9 8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-2	PU-WS4 8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-3	PU-WS17 2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-4	PU-WS18 2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-5	2-cloro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-6	8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-7	8-((5-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-8	8-((5-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-9	8-((5-ciclopentil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-10	8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-11	6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobencofuran-5-carbonitrilo
1B-12	2-cloro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
1B-13	4-(2-(6-amino-8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1B-14	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1B-15	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1B-16	3-((2-(6-amino-8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
1B-17	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((5-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-18	3-(3-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-carbaldehído
1B-19	2-cloro-8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-20	6-((6-amino-2-cloro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobencofuran-5-carbonitrilo
1B-21	2-cloro-8-((5-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-22	8-((5-ciclopentil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1B-23	1-(3-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1B-24	PU-WS21 8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-25	PU-WS22 2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina

1B-26	PU-WS23 8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-27	PU-WS24 9-(2-(neopentilamino)etil)-8-((5-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-28	PU-WS28 8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1B-29	9-(3-aminopropil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-30	9-(2-aminoetil)-2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
1B-31	9-(2-aminoetil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-32	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-33	2-fluoro-8-((5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1B-34	1-(3-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)-4-hidroxipirrolidin-2-ona
1B-35	N-(3-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
1B-36	1-(3-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1B-37	8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1B-38	N-(3-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
1B-39	1-(4-(2-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1B-40	8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1B-41	5-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1B-42	1-(4-(2-(6-amino-8-(5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1B-43	8-(5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1B-44	2-(3-(6-amino-8-(5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-carbaldehido
1B-45	diamida N-(2-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil) N'-metil-sulfúrica
1B-46	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-47	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-48	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(dimetilamino)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-49	1-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
1B-50	1-(4-(2-(6-amino-8-(5-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1B-51	9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-8-((5-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-52	3-(3-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-sulfonamida
1B-53	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-54	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(tiazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-55	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(5-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1B-56	6-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
1B-57	5-(6-amino-8-(5-yodo-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1B-58	sulfamato de 3-(6-amino-8-(5-etinil-2,3-dihidrobencofuran-6-iltio)-9H-purin-9-il)propilo

Tabla 1C

N.º	Nombre
1C-1	8-((6-yodo-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-2	8-((6-yodo-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1C-3	8-((6-yodo-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-4	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1C-5	2-cloro-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-6	8-((6-(1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-7	8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-8	8-((6-etinil-2,3-dihidrobencob[tiofen-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1C-9	5-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobencob[tiofeno-6-carbonitrilo

1C-10	8-((6-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1C-11	8-((6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1C-12	1-(4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1C-13	4-(2-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1C-14	4-(2-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1C-15	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1C-16	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1C-17	3-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
1C-18	9-(3-aminopropil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1C-19	9-(2-aminoetil)-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1C-20	9-(2-aminoetil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1C-21	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 1D

N.º	Nombre
1D-1	8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-2	8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-3	2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-4	2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-5	8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-6	8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-7	8-((5-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-8	8-((5-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-9	8-((5-ciclopentil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-10	8-((5-etinil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1D-11	6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno-5-carbonitrilo
1D-12	2-cloro-8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-13	4-(2-(6-amino-8-((5-etinil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1D-14	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1D-15	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1D-16	3-((2-(6-amino-8-((5-etinil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
1D-17	2-cloro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1D-18	9-(3-aminopropil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1D-19	9-(2-aminoetil)-2-fluoro-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
1D-20	9-(2-aminoetil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1D-21	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 1E

N.º	Nombre
1E-1	1-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
1E-2	PU-WS26 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-3	1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1E-4	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-5	2-cloro-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-6	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-7	8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-8	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-9	6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo
1E-10	8-((6-(azetidín-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-11	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-12	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1E-13	3-(2-(8-(6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1E-14	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1E-15	2-fluoro-9-(3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1E-16	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1E-17	3-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
1E-18	1-(3-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona
1E-19	1-(3-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona
1E-20	2-cloro-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-21	PU-WS25 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-22	PU-WS27 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-23	PU-WS29 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-24	9-(3-aminopropil)-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-25	9-(2-aminoetil)-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-26	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-27	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-28	1-(4-(3-(6-amino-8-(6-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-il)etanona
1E-29	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1E-30	8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-31	9-(3-aminopropil)-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1E-32	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1E-33	8-((6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
1E-34	8-(6-(aziridin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9-(3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)propil)-9H-purin-6-amina
1E-35	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1E-36	8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-37	1-(6-amino-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
1E-38	5-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)-N-metilpentano-1-sulfonamida
1E-39	5-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1E-40	5-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1E-41	1-(2-(4-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona
1E-42	1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ol
1E-43	6-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida

1E-44	1-(3-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona
1E-45	5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)-N-metilpentano-1-sulfonamida
1E-46	5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1E-47	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1E-48	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-49	1-(4-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-il)etanona
1E-50	1-(3-(2-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1E-51	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina
1E-52	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
1E-53	6-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida
1E-54	1-(3-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1E-55	4-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)butano-1-sulfonamida
1E-56	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-57	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1E-58	1-acetil-3-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)imidazolidin-2-ona
1E-59	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina
1E-60	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina
1E-61	8-(6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1E-62	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1E-63	6-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
1E-64	1-(3-(6-amino-8-(6-(4-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1E-65	6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
1E-66	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1E-67	5-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
1E-68	8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-69	8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-70	8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-71	3-(2-(6-amino-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-sulfonamida
1E-72	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-73	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-74	2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-75	3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-sulfonamida
1E-76	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1E-77	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-78	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-79	3-(2-(6-amino-8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-sulfonamida
1E-80	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-81	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-82	8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1E-83	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(6-(4-metiliazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina
1E-84	2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
1E-85	2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-8-((6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina

Tabla 1F

N.º	Nombre
1F-1	8-((6-yodoindolin-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-2	2-fluoro-8-((6-yodoindolin-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-3	8-((6-(1H-pirazol-3-il)indolin-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-4	8-((6-etinilindolin-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-5	8-((6-(1H-pirrol-3-il)indolin-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-6	5-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)indolin-6-carbonitrilo

1F-7	8-((6-(furan-2-il)-1-metilindolin-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1F-8	8-((6-(ciclobutil-1-metilindolin-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-9	1-(5-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-6-(aziridin-1-il)indolin-1-il)etanona
1F-10	1-(4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)indolin-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1F-11	4-(2-(8-((6-(1H-pirazol-3-il)indolin-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1F-12	4-(2-(6-amino-8-((6-etinil-1-metilindolin-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1F-13	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)indolin-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1F-14	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)indolin-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1F-15	3-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)indolin-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
1F-16	2-cloro-8-((6-yodoindolin-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1F-17	9-(3-aminopropil)-8-((6-yodoindolin-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1F-18	9-(2-aminoetil)-8-((6-yodoindolin-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1F-19	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodoindolin-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
1F-20	8-((6-yodoindolin-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina

Tabla 1G

N.º	Nombre
1G-1	1-(6-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)-5-yodoindolin-1-il)etanona
1G-2	2-fluoro-8-((5-yodoindolin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1G-3	8-((5-(1H-pirazol-3-il)indolin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1G-4	8-((5-etinilindolin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1G-5	8-((5-(1H-pirrol-3-il)indolin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1G-6	6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)indolin-5-carbonitrilo
1G-7	8-((5-(furan-2-il)-1-metilindolin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1G-8	8-((5-(ciclobutil-1-metilindolin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
1G-9	1-(6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-5-(aziridin-1-il)indolin-1-il)etanona
1G-10	1-(4-(2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)indolin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1G-11	8-(5-(1H-pirazol-3-il)indolin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
1G-12	3-(2-(6-amino-8-(1-etil-5-etinilindolin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1G-13	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((1-metil-5-(5-metilfuran-2-il)indolin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
1G-14	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)indolin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1G-15	3-(2-(6-amino-8-(5-(5-metilfuran-2-il)indolin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
1G-16	1-(3-(4-(6-amino-8-(5-yodo-1-metilindolin-6-iltio)-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona
1G-17	9-(3-aminopropil)-8-((5-yodoindolin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1G-18	9-(2-aminoetil)-8-((5-yodoindolin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
1G-19	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(1-etil-5-yodoindolin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
1G-20	8-(5-yodo-1-metilindolin-6-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
1G-21	1-(3-(6-amino-8-(5-yodo-1-metilindolin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 1H

N.º	Nombre
1H-1	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-2	6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-3	6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-4	6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-5	6-(6-amino-9-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-6	6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-7	6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-5-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-8	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-9	6-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-10	6-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-5-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

1H-11	6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo
1H-12	6-((6-amino-2-cloro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-5-(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-13	4-(2-(6-amino-8-((6-etinil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
1H-14	6-((9-(2-(1-acetilpiperidin-3-il)etil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-15	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
1H-16	3-((2-(6-amino-8-((6-etinil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
1H-17	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-tiona
1H-18	6-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-tiona
1H-19	6-((6-amino-9-(3-aminopropil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-20	6-((6-amino-9-(2-aminoetil)-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-21	6-((6-amino-9-(2-aminoetil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-22	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-23	3-(2-(6-amino-8-(6-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-1-carbaldehído
1H-24	6-(6-amino-9-(2-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)etil)-9H-purin-8-iltio)-5-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-25	N-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
1H-26	6-((6-amino-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-27	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-28	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-29	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-30	2-(3-(6-amino-8-(6-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)azetidina-1-carbaldehído
1H-31	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-5-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-32	6-((6-amino-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-8-il)tio)-5-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-33	6-((6-amino-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-5-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-34	6-((9-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-5-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
1H-35	N-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
1H-36	1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
1H-37	1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-2-ona

Tabla 2A

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1B-1	PU-WS9	5,5	ND
1B-2	PU-WS4	8,0-14	ND
1A-1	PU-WS10	132,9-346	ND

Tabla 2B

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1B-3	PU-WS17	17,3	ND
1B-4	PU-WS18	33,3	ND
1B-24	PU-WS21	10,8	ND
1B-25	PU-WS22	8,0	ND

Tabla 2C

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1B-26	PU-WS23	12,2	ND
1B-27	PU-WS24	25,4	ND

Tabla 2D

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1B-28	PU-WS28	8,1	ND

Tabla 2E

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1E-2	PU-WS26	3,6	ND
1E-21	PU-WS25	7,2	ND
1E-23	PU-WS29	4,5	ND

Tabla 2F

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
1E-22	PU-WS27	15	ND

Tabla 2G

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE 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 n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE 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 n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE 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

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4I-12	TT-VI-116	ND	394

Tabla 2K

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4G-1	DZ3-30	374	1024
4G-2	DZ3-32	107	128
4G-3	DZ3-43	2,6	7,2
4G-4	DZ3-44	>300	>300
4G-5	DZ3-45	>300	>300
4G-6	DZ3-46	4,0	5,5
4G-9	DZ3-61	ND	5,5

Tabla 2L

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
4H-1	DZ3-29	309	740
4H-2	DZ3-31	89	121
4H-3	DZ3-41	57	161
4H-4	DZ3-59	ND	24,6
4H-6	DZ3-38	23	47
4H-7	DZ3-141	ND	26.653

Tabla 2M

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
5A-1	PU-RK11	ND	34,5
5A-2	PU-HT165	ND	34,6
5A-3	PU-HT175	ND	34,8
5A-4	PU-RK12	ND	62,8
5A-5	DZ3-73	ND	9,4
5A-6	DZ4-84	45,1	ND

Tabla 2N

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
5B-1	HJP18	ND	6,9
5B-7	TT-VI-53A	ND	5,3
5B-33	HJP23	46,3	ND
5B-34	HJP20	ND	3,5

Tabla 2O

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
5D-2	HJP19	ND	11,2
5D-4	TT-VI-54A	ND	7,7

Tabla 2P

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
6B-25	DZ4-52-N9	ND	97,0

Tabla 2Q

Compuesto n.º	Nombre	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de cerebro JNPL3 (nM)	CE ₅₀ ; unión a Hsp90 de célula SKBr3 (nM)
7A-20	PU-WS31	<200	ND
7C-13	TT-V-138	ND	84
7D-3	TT-V-139	ND	240
7E-6	TT-V-140	ND	32

Tabla 3A

N.º	Nombre
3A-1	2-fluoro-8-((5-(furan-2-il)benzofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-2	2-fluoro-8-((5-yodo-1H-indol-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-3	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
3A-4	3-((2-(8-((1-acetil-5-(furan-2-il)-1H-indol-6-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
3A-5	8-((5-(azetidín-1-il)benzofuran-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-6	8-((5-yodobenzo[b]tiofen-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-7	8-((5-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
3A-8	8-((5-etinil-1H-indol-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-9	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-1-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo
3A-10	9-(3-aminopropil)-8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3A-11	9-(2-aminoetil)-8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina

3A-12	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3A-13	2-fluoro-8-((5-yodobenzofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-14	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((5-(5-metilfuran-2-il)benzofuran-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
3A-15	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-etinilbenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3A-16	2-fluoro-8-((5-(5-metiloxazol-2-il)benzofuran-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-17	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(dimetilamino)benzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3A-18	8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
3A-19	8-((5-(1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-20	N-(3-(6-amino-8-((5-(aziridin-1-il)benzofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
3A-21	sulfamato de 3-(6-amino-8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
3A-22	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(oxazol-2-il)benzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3A-23	8-((5-etinilbenzofuran-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3A-24	1-(6-amino-8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
3A-25	8-((5-yodobenzofuran-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
3A-26	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((5-(5-metiltiazol-2-il)benzofuran-6-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 3B

N.º	Nombre
3B-1	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzofuran-6-carbonitrilo
3B-2	8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-3	8-((6-(furan-2-il)benzofuran-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-4	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)teeth)sulfamida
3B-5	3-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
3B-6	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-1H-indol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-7	8-((6-(azetidín-1-il)-1H-indol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-8	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(pirrolidin-1-il)-1H-indol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-9	8-((6-(furan-2-il)-1-metil-1H-indol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
3B-10	2-fluoro-8-((6-yodo-1-isopropil-1H-indol-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-11	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
3B-12	2-fluoro-8-((6-yodobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-13	8-((6-(1H-pirrol-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-14	8-((6-etinilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-15	2-cloro-8-((6-etinilbenzo[b]tiofen-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-16	8-((6-(azetidín-1-il)-1H-indol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-17	8-((6-(aziridin-1-il)-1H-indol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-18	9-(3-aminopropil)-8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-19	9-(2-aminoetil)-8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-20	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-21	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metilfuran-2-il)benzofuran-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
3B-22	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-etinilbenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-23	2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzofuran-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-24	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(dimetilamino)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-25	8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
3B-26	8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzofuran-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-27	N-(3-(6-amino-8-((6-(aziridin-1-il)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
3B-28	sulfamato de 3-(6-amino-8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
3B-29	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(oxazol-2-il)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-30	8-((6-etinilbenzofuran-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3B-31	1-(6-amino-8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
3B-32	8-((6-yodobenzofuran-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina

3B-33	9-(3-(<i>tert</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metiltiazol-2-il)benzofuran-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3B-34	1-(3-(6-amino-8-(6-yodobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ol
3B-35	1-(3-(6-amino-8-(6-yodobenzofuran-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 3C

N.º	Nombre
3C-1	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo
3C-2	8-((5-(furan-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3C-3	2-fluoro-8-((5-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3C-4	8-((5-(azetidín-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3C-5	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3C-6	8-((5-etinilbenzo[d]tiazol-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3C-7	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-yodobenzo[d]oxazol-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil) sulfamida
3C-8	3-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida

Tabla 3D

N.º	Nombre
3D-1	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo
3D-2	8-((6-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-3	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-4	8-((6-(azetidín-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-5	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3D-6	8-((6-etinil-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-7	N-(2-((2-(8-((1-acetil-6-yodo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)metanosulfonamida
3D-8	3-((2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
3D-9	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d]oxazol-6-carbonitrilo
3D-10	8-((6-yodobenzo[d]oxazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-11	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo
3D-12	8-((6-(furan-2-il)benzo[d]tiazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-13	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-14	8-((6-(azetidín-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3D-15	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(pirrolidin-1-il)benzo[d]tiazol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3D-16	8-((6-etinilbenzo[d]tiazol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 3E

N.º	Nombre
3E-1	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-carbonitrilo
3E-2	8-((5-(furan-2-il)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-3	2-fluoro-8-((5-(furan-2-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-4	8-((5-(azetidín-1-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-5	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((5-(pirrolidin-1-il)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3E-6	8-((5-etinilbenzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-7	N-(2-((2-(6-amino-8-((5-yodobenzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
3E-8	3-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
3E-9	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-3H-indazol-6-carbonitrilo
3E-10	8-((6-(furan-2-il)-3H-indazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-11	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-3H-indazol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3E-12	8-(6-(azetidín-1-il)-3H-indazol-5-iltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 3F

N.º	Nombre
3F-1	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-6-carbonitrilo
3F-2	8-((6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-3	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-4	8-((6-(azetidín-1-il)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-5	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((5-(pirrolidín-1-il)-3H-indazol-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
3F-6	8-((6-etinil-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-7	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-yodobenzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
3F-8	3-((2-(6-amino-8-((5-(furan-2-il)-3H-indazol-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
3F-9	6-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-3H-indazol-5-carbonitrilo
3F-10	8-((6-yodobenzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-11	5-((6-amino-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-carbonitrilo
3F-12	8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-13	2-fluoro-8-((6-(furan-2-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-14	8-((6-(azetidín-1-il)benzo[d][1,2,3]oxadiazol-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
3F-15	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(pirrolidín-1-il)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
3F-16	8-((5-etinil-3H-indazol-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 4A

N.º	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-terc-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
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)piperidín-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)piperidín-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)etilamino)-N-hidroxiopropanamida
4A-13	9-(3-aminopropil)-8-(6-fenilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

Tabla 4B

N.º	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
6B-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)piperidin-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)piperidin-1-sulfonamida
4B-11	N-(2-((2-(6-amino-8-((6-etinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-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-hidroxiopropanamida
4B-13	PU-WS19 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)piperidin-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
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
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

N.º	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
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-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
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-metiloxazol-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-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
4C-25	6-(6-amino-2-fluoro-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
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)piperidin-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
	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-(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
	DZ3-142 8-((6-(2,3-dihidrofuran-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
	DZ3-143 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-(metilsulfonil)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)aziridin-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-(metilsulfonil)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
	9-(3-(<i>terc</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>terc</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

N.º	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-hidroxiopropanamida
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-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-20	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-21	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metiltiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-22	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-(5-metil-tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-23	1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metil-tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
4D-24	1-(6-amino-8-((6-(5-metil-tiofen-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-metil-tiazol-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-metil-tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)hexanamida
4D-27	5-(6-amino-8-(6-(5-metil-tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
4D-28	9-(3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)propil)-8-(6-(5-metil-tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-6-amina
4D-29	2-(2-(6-amino-8-(6-(5-metil-tiazol-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-1-carbaldehído
4D-30	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(5-metil-tiofen-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina
4D-31	8-((6-(5-metil-tiofen-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-metil-tiazol-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

N.º	Nombre
4E-1	PU-WS3 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)acetoneitrilo
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)acetoneitrilo
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-hidroxiopropanamida
4E-7	6-((6-amino-2-cloro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo

Tabla 4F

N.º	Nombre
4F-1	DZ3-5 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(piridin-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina

Tabla 5A

N.º	Nombre
5A-1	PU-RK11 8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5A-2	PU-HT165 8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
	PU-HT175 8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
	PU-RK12 9-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
	PU-DZ3-73 2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
	PU-DZ4-84 9-(2-(<i>terc</i> -butilamino)etil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
	9-(3-aminopropil)-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
	9-(2-aminoetil)-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
	1-(6-amino-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
	5-(6-amino-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
	1-(3-(6-amino-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
	6-(6-amino-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
	1-(3-(4-(6-amino-8-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona

N.º	Nombre
	2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
	6-(6-amino-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
	5-(6-amino-2-fluoro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida

Tabla 5B

N.º	Nombre
5B-1	HJP18 8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5B-2	1-(3-(6-amino-8-(7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5B-3	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5B-4	6-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
5B-5	6-(6-amino-8-(7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
5B-6	2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5B-7	TT-VI-53A 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
5B-8	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-9	8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5B-10	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-11	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5B-12	8-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-13	8-(7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-14	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-15	8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-16	8-((7-(isoxazol-4-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-17	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-18	8-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-19	5-(6-amino-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5B-20	5-(6-amino-8-(7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5B-21	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-22	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-23	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-24	1-(3-(6-amino-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5B-25	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina

5B-26	2-cloro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5B-27	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(5-(aminometil)furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-28	1-(3-(2-(6-amino-8-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-29	5-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5B-30	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((7-(isoxazol-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5B-31	N-(2-((2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
5B-32	3-((2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
5B-33	HJP23 8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5B-34	HJP20 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5B-35	9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-36	9-(3-aminopropil)-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
5B-37	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
5B-38	9-(3-aminopropil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5B-39	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5B-40	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5B-41	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5B-42	8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5B-43	1-(6-amino-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5B-44	1-(6-amino-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5B-45	6-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
5B-46	N-(3-(6-amino-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
5B-47	1-(2-(4-(6-amino-8-(7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona
5B-48	9-(3-aminopropil)-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-49	2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-50	2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-51	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-52	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5B-53	6-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida
5B-54	5-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5B-55	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5B-56	1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 5C

N.º	Nombre
5C-1	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-2	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5C-3	9-(2-(neopentilamino)etil)-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-4	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-5	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5C-6	9-(2-(neopentilamino)etil)-8-((7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-7	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5C-8	4-(2-(6-amino-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5C-9	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5C-11	4-(2-(6-amino-8-((7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5C-13	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5C-14	N-(2-((2-(6-amino-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
5C-15	3-((2-(6-amino-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
5C-16	9-(3-aminopropil)-8-((7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-17	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(5-metiltiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-18	1-(6-amino-8-((7-(5-metiltiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5C-19	1-(2-(3-(6-amino-8-(7-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona
5C-20	9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-8-((7-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-21	1-(6-amino-8-((7-(5-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5C-22	9-(3-(terc-butilamino)propil)-8-((7-(tiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5C-23	9-(3-(terc-butilamino)propil)-8-((7-(5-metiltiofen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 5D

N.º	Nombre
5D-1	8-((7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5D-2	HJP19 8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5D-3	8-((7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5D-4	TT-VI-54A 8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5D-5	1-(3-(8-(7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5D-6	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina

5D-7	1-(4-(2-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5D-8	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(2-aminoetil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
5D-9	1-(4-(2-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5D-10	1-(3-(2-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5D-11	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5D-12	1-(3-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5D-13	8-(7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5D-14	N-(2-(2-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
5D-15	3-((2-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxiopropanamida
5D-16	8-((7-(1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5D-17	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-aminopropil)-9H-purin-6-amina
5D-18	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5D-19	8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
5D-20	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5D-21	8-((7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5D-22	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-2-fluoro-8-((7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5D-23	1-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-6-amino-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5D-24	1-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
5D-25	5-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5D-26	6-(8-((7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida
5D-27	5-(8-(7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5D-28	6-(8-(7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)hexanamida

Tabla 5E

N.º	Nombre
5E-1	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5E-2	3-(3-(6-amino-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-carbaldehído
5E-3	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5E-4	9-(2-aminoetil)-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
5E-5	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5E-6	9-(2-aminoetil)-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5E-7	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5E-8	8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5E-9	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5E-10	1-(3-(2-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona

5E-11	3-(2-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5E-12	1-(3-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
5E-13	6-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida
5E-14	N-(2-((2-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
5E-15	3-((2-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
5E-16	9-(3-aminopropil)-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5E-17	6-(6-amino-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
5E-18	5-(6-amino-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5E-19	1-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)-3-(<i>terc</i> -butilamino)propan-2-ol
5E-20	1-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
5E-21	5-(6-amino-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5E-22	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5E-23	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
5E-24	9-(3-aminopropil)-8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina
5E-25	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
5E-26	8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
5E-27	8-(7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5E-28	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
5E-29	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 5F

N.º	Nombre
5F-1	7-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-2	7-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-3	7-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-4	7-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-5	7-((6-amino-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-6	7-((6-amino-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-8-il)tio)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo
5F-7	2-(7-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetitrilo
5F-8	N-(2-((2-(6-amino-8-((7-(cianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida
5F-9	3-((2-(6-amino-8-((7-(cianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
5F-10	7-((6-amino-2-cloro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carbonitrilo

Tabla 5G

N.º	Nombre
5G-1	8-((7-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-2	8-((7-(azetidín-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-3	9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5G-4	8-((7-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-5	8-((7-(azetidín-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-6	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5G-7	2-cloro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5G-8	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-9	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(azetidín-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-10	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((7-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5G-11	8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-12	8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-13	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-14	1-(3-(2-(6-amino-8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-15	8-(7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5G-16	8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5G-17	8-((7-(etilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5G-18	1-(3-(2-(6-amino-8-(7-(etilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-19	8-(7-(etilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5G-20	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(isopropilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
5G-21	8-(7-(isopropilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5G-22	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((7-(isopropilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5G-23	8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
5G-24	8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5G-25	5-(6-amino-8-(7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
5G-26	6-(6-amino-8-(7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
5G-27	9-(3-(terc-butilamino)propil)-8-((7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5G-28	1-(3-(6-amino-8-(7-(dimetilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 5H

N.º	Nombre
5H-1	8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-2	8-((7-ciclobutil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-3	8-((7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-4	8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-5	8-((7-ciclobutil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-6	8-((7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
5H-7	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5H-8	1-(4-(2-(6-amino-8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5H-9	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-((7-ciclobutil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5H-10	4-(2-(6-amino-8-((7-ciclobutil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5H-11	4-(2-(6-amino-8-((7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
5H-12	sulfamato de 3-(6-amino-8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
5H-13	8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5H-14	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((7-ciclopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)tio)-9H-purin-6-amina
5H-15	2-(3-(6-amino-8-(7-ciclobutil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-sulfonamida
5H-16	3-(2-(6-amino-8-(7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-1-sulfonamida
5H-17	8-(7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
5H-18	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-6-amina
5H-19	1-(6-amino-8-(7-ciclopentil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol

Tabla 6A

N.º	Nombre
6A-1	8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-2	8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-3	8-((7-etinil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-4	4-(2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-5	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
6A-6	8-((7-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-7	8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-8	8-((6-etinil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-9	4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-10	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((6-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)metil)-9H-purin-6-amina
6A-11	8-((6-(aziridin-1-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-12	8-((7-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-13	8-((4-metil-7-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-14	8-((7-etinil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina

6A-15	2-fluoro-8-((7-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-16	4-(2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-17	8-((6-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-18	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((4-metil-6-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-6-amina
6A-19	4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-20	4-(2-(6-amino-8-((6-etinil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-21	8-((6-(azetidín-1-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-22	8-((6-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-23	8-((6-yodocroman-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-24	8-((6-(furan-2-il)croman-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-25	8-((6-etiniltiocroman-7-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-26	4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)tiocroman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-27	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((1-metil-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-9H-purin-6-amina
6A-28	4-(2-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-29	8-((7-yodocroman-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-30	8-((7-(furan-2-il)croman-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-31	8-((7-etiniltiocroman-6-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6A-32	4-(2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)tiocroman-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-33	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-((7-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)-9H-purin-6-amina
6A-34	4-(2-(6-amino-8-((7-(furan-2-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
6A-35	2-cloro-8-((7-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-6-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-36	2-cloro-8-((6-yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxatiin-7-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-37	2-cloro-8-((6-yodocroman-7-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6A-38	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodocroman-7-il)tio)-9H-purin-6-amina
6A-39	N-(3-(6-amino-8-((6-yodocroman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
6A-40	sulfamato de 3-(6-amino-8-((6-yodocroman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
6A-41	1-(6-amino-8-((6-yodocroman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
6A-42	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-etinilcroman-7-il)tio)-9H-purin-6-amina
6A-43	N-(3-(6-amino-8-((6-etinilcroman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
6A-44	sulfamato de 3-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)croman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
6A-45	1-(6-amino-8-((6-(5-metiloxazol-2-il)croman-7-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
6A-46	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-yodo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-6-amina
6A-47	N-(3-(6-amino-8-((6-yodo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
6A-48	sulfamato de 3-(6-amino-8-((6-yodo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
6A-49	1-(6-amino-8-((6-yodo-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
6A-50	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((6-etinil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-6-amina
6A-51	N-(3-(6-amino-8-((6-etinil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
6A-52	sulfamato de 3-(6-amino-8-((6-(furan-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)propilo
6A-53	1-(6-amino-8-((4-metil-6-(5-metiloxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
6A-54	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((4-metil-6-(5-metiloxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)tio)-9H-purin-6-amina

Tabla 6B

N.º	Nombre
6B-1	8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-2	8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-3	8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-4	2-fluoro-8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-5	2-cloro-8-((3-(furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-6	2-fluoro-8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-7	8-((3-(furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-8	8-((3-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-9	3-((6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)tio)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo
6B-10	8-((3-(azetidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-11	8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-12	6-(6-amino-8-(3-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
6B-13	1-(3-(2-(8-(3-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-14	1-(3-(2-(6-amino-8-(3-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-15	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-((3-(5-metilfuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-16	N-(2-((2-(6-amino-8-((3-(furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)metanosulfonamida
6B-17	3-((2-(6-amino-8-((3-(furan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)-N-hidroxipropanamida
6B-18	9-(3-aminopropil)-8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-19	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-((3-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-20	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-21	1-(3-(2-(6-amino-8-(3-(5-metilfuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-22	1-(3-(2-(6-amino-8-(3-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-23	8-((3-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-24	9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-8-((3-(5-metiliazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-25	DZ4-52-N9 8-((3-yodonaftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-26	8-((3-(dimetilamino)naftalen-2-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-27	1-(3-(2-(6-amino-8-(3-(5-metilfuran-2-il)naftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-28	9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-8-((3-(5-metiliazol-2-il)naftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-29	8-((3-etinilnaftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-30	8-((3-(1H-pirazol-3-il)naftalen-2-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
6B-31	1-(6-amino-8-((3-yodonaftalen-2-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
6B-32	5-(6-amino-8-(3-etinilnaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
6B-33	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-((3-yodonaftalen-2-il)tio)-9H-purin-6-amina
6B-34	8-((3-(5-metiloxazol-2-il)naftalen-2-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
6B-35	2-fluoro-8-((3-yodonaftalen-2-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
6B-36	1-(3-(2-(6-amino-8-(3-(aziridin-1-il)naftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
6B-37	6-(6-amino-8-(3-(5-metiloxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
6B-38	6-(6-amino-8-(3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
6B-39	5-(6-amino-8-(3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
6B-40	1-(3-(6-amino-8-(3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona

Tabla 7A

N.º	Nombre
7A-1	8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7A-2	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(prop-1-inil)feniltio)-9H-purin-6-amina
7A-3	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(feniletinil)feniltio)-9H-purin-6-amina
7A-4	8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7A-5	1-(4-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7A-6	4-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído

7A-7	1-(4-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxibencil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7A-8	4-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxibencil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7A-9	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-(2-etinil-5-metoxibencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7A-10	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-(2-etinil-5-metoxibencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7A-11	N-(2-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)sulfamida
7A-12	3-(2-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
7A-13	8-(5-etoxi-2-etinilfeniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7A-14	1-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
7A-15	8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
7A-16	N-(3-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
7A-17	2-(3-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-carbaldehído
7A-18	8-(2-etinil-5-metoxibencil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7A-19	1-(3-(6-amino-8-(2-etinil-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
7A-20	PU-WS31 8-((2-etinil-5-metoxifenil)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina

Tabla 7B

N.º	Nombre
7B-1	2-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo
7B-2	2-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)-4-metoxibenzonitrilo
7B-3	2-(2-(6-amino-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-iltio)-4-metoxifenil)acetónitrilo
7B-4	2-(2-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-8-il)metil)-4-metoxifenil)acetónitrilo
7B-5	2-(9-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etil)-6-amino-9H-purin-8-iltio)-4-metoxibenzonitrilo
7B-6	2-((6-amino-2-fluoro-9-(2-(1-formilpiperidin-4-il)etil)-9H-purin-8-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo
7B-7	2-((9-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etil)-6-amino-2-cloro-9H-purin-8-il)metil)-4-metoxibenzonitrilo
7B-8	2-(2-(6-amino-9-(2-(1-formilpiperidin-4-il)etil)-9H-purin-8-iltio)-4-metoxifenil)acetónitrilo
7B-9	2-(2-((9-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etil)-6-amino-2-fluoro-9H-purin-8-il)metil)-4-metoxifenil)acetónitrilo
7B-10	2-((6-amino-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-8-il)metil)-4-etoxibenzonitrilo
7B-11	N-(2-(2-(6-amino-8-(2-ciano-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)metanosulfonamida
7B-12	3-(2-(6-amino-8-(2-ciano-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida

Tabla 7C

N.º	Nombre
7C-1	8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7C-2	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7C-3	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(2-(isoxazol-4-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-6-amina
7C-4	8-(2-(5-aminometil)furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7C-5	2-fluoro-8-(2-(furan-2-il)-5-metoxibencil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-6	2-fluoro-8-(2-(furan-3-il)-5-metoxibencil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-7	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)bencil)-9H-purin-6-amina
7C-8	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(2-(isoxazol-4-il)-5-metoxibencil)-9H-purin-6-amina
7C-9	8-(2-(5-(aminometil)furan-2-il)-5-metoxibencil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-10	1-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
7C-11	8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
7C-12	5-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(oxazol-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida
7C-13	TT-V-138 8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-14	8-(2-(furan-3-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-15	8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-16	8-(2-(isoxazol-4-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-17	6-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)hexanamida
7C-18	8-(2-(5-(aminometil)furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7C-19	1-(3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(oxazol-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-20	1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(oxazol-2-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-21	3-(2-(6-amino-2-cloro-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7C-22	1-(3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-23	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-24	1-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiazol-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona
7C-25	9-(3-aminopropil)-8-(5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina

7C-26	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(oxazol-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7C-27	1-(4-(2-(6-amino-8-(2-(5-(aminometil)furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-28	1-(4-(2-(6-amino-8-(2-(5-(aminometil)furan-2-il)-5-metoxibencil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7C-29	4-(2-(6-amino-8-(2-(isoxazol-4-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7C-30	4-(2-(6-amino-2-cloro-8-(2-(isoxazol-4-il)-5-metoxibencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7C-31	N-(2-(2-(6-amino-8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)sulfamida
7C-32	3-(2-(6-amino-8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
7C-33	8-(5-etoxi-2-(furan-2-il)feniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7C-34	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(oxazol-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7C-35	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(2-(furan-2-il)-5-metoxifeniltio)-9H-purin-6-amina

Tabla 7D

N.º	Nombre
7D-1	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7D-2	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)bencil)-9H-purin-6-amina
7D-3	TT-V-139 8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7D-4	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(tiofen-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7D-5	N-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiazol-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
7D-6	8-(5-metoxi-2-(tiofen-3-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7D-7	1-(4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7D-8	4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7D-9	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7D-10	1-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
7D-11	8-(5-metoxi-2-(5-metil-tiofen-2-il)feniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
7D-12	N-(2-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)sulfamida
7D-13	3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
7D-14	8-(5-etoxi-2-(tiofen-2-il)bencil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7D-15	9-(3-aminopropil)-8-(5-metoxi-2-(tiofen-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7D-16	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(tiazol-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina

Tabla 7E

N.º	Nombre
7E-1	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-4-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7E-2	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7E-3	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-4-il)bencil)-9H-purin-6-amina
7E-4	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)bencil)-9H-purin-6-amina
7E-5	1-(3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidin-1-il)etanona
7E-6	TT-V-140 8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7E-7	1-(4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7E-8	4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7E-9	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7E-10	4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7E-11	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7E-12	4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-4-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7E-13	1-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
7E-14	N-(2-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)sulfamida
7E-15	3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
7E-16	8-(5-etoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7E-17	8-(5-etoxi-2-(1H-pirazol-3-il)bencil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7E-18	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7E-19	9-(3-aminopropil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7E-20	8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
7E-21	N-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida

7E-22	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
-------	--

Tabla 7F

N.º	Nombre
7F-1	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7F-2	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-2-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7F-3	2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)bencil)-9H-purin-6-amina
7F-4	8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina
7F-5	8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7F-6	9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(5-metil-1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7F-7	4-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-carbaldehído
7F-8	4-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído
7F-9	1-(4-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7F-10	1-(4-(3-(6-amino-2-fluoro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-il)etanona
7F-11	1-(4-(2-(6-amino-2-cloro-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)bencil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona
7F-12	N-(3-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)propil)metanosulfonamida
7F-13	8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina
7F-14	N-(2-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)etil)sulfamida
7F-15	3-(2-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida
7F-16	8-(5-etoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina
7F-17	8-(5-etoxi-2-(1H-pirrol-3-il)bencil)-2-fluoro-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina
7F-18	9-(3-(<i>terc</i> -butilamino)propil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7F-19	9-(3-aminopropil)-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-6-amina
7F-20	1-(6-amino-8-(5-metoxi-2-(1H-pirrol-3-il)feniltio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol

5

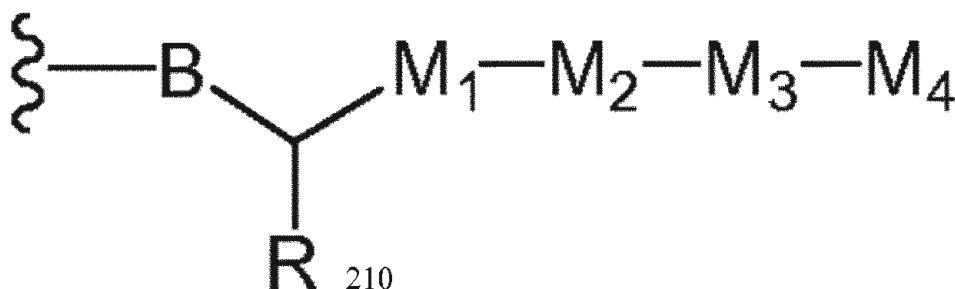
Tabla 8

Opciones para R.

10 1. R es hidrógeno, un alquilo C₁ a C₁₀, alqueniilo, alquinilo o un grupo alcoxilalquilo, incluyendo opcionalmente heteroátomos, tales como N u O, o un resto de direccionamiento conectado a N9 mediante un enlazador,

2. R es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueniilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, lineal o ramificado, en los que uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S,

15 S(O), SO₂, N(R₂₁₈), C(O), arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir; o



20 B es un enlazador; R₂₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, N(R₂)COR₄,

5 $N(R_2)CON(R_3)R_4$, $N(R_2)COOR_4$, $N(R_2)S(O)_nR_3$, $N(R_2)S(O)_nN(R_3)R_4$; donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alifático o alifático sustituido; R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; n es 1 o 2;

10 M_1 está ausente o se selecciona entre alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

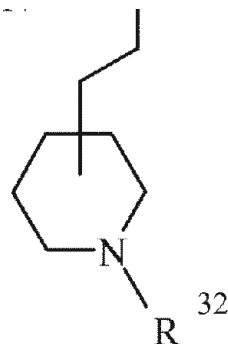
10 M_2 está ausente o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_2)$ o CO;

15 M_3 está ausente o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_2)$, CO, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

20 M_4 es hidrógeno, NR_5R_6 , CF_3 , OR_4 , halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; donde R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; con la condición de que -R y $-M_1-M_2-M_3-M_4$ no pueden ser ambos hidrógeno.

Tabla 8 cont.

25 3. R es



en donde R^{32} es

30 (a) hidrógeno;

(b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente entre el grupo de halo, hidroxilo, amino, ciano y $-C(=O)R^{31}$ en donde R^{31} es amino;

35 (c) $-C(=O)R^{33}$, en donde R^{33} se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

40 (2) alquilo C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo de (A) halo, (B) hidroxilo, (C) tiol, (D) ciano, (E) haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, trifluorometilo), (F) alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi), (G) C-amido, (H) N-amido, (I) sulfonilo, (J) $-N(R^{22})(R^{23})$ en donde R^{22} y R^{23} son

45 (3) cicloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo de halo, hidroxilo, amino, ciano y haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, trifluorometilo), y

50 (4) alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano y haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, trifluorometilo),

(f) heterociclo o heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, trihalometilo y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, haloalquilo C_1-C_6 (por

ejemplo, trifluorometilo) (por ejemplo, tetrazol-5-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 alquilos C₁-C₄);

(g) sulfonilo; y

5 (h) heteroarilo opcionalmente sustituido

Tabla 8, cont.

4. R es -R⁵⁴-R⁵⁵, en donde

10 R⁵⁴ es -(CH₂)_n- en donde n = 0-3, -C(O), -C(S), -SO₂- o -SO₂N-; y

R⁵⁵ es alquilo, aromático, heteroaromático, alicíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales es opcionalmente bi- o tri-cíclico y está opcionalmente sustituido con H, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, perhaloalquilo, perhaloalquiloxi, perhaloacilo, -N₃, -SR⁵⁸, -OR⁵⁸, -CN, -CO₂R⁵⁹, -NO₂ o -NR⁵⁸R⁵¹⁰,

R⁵⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo inferior o -C(O)R⁵⁹;

R⁵⁹ es alquilo inferior, arilo inferior, heteroarilo inferior, -NR⁵¹⁰R⁵¹⁰ u -OR⁵¹¹;

20 R⁵¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R⁵¹¹ es _____

5. R se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alicíclico opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, alquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilcarboniloxilalquilo, heterocíclico opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, C(O)R⁶², S(O)₂R⁶², C(O)NHR⁶² y C(O)OR⁶²; donde R⁶² es

30 6. R es H, SR₇₁, SOR₇₁, SO₂R₇₁, OR₇₁, COOR₇₁, CONR₇₁R₇₂, --CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, --R_{7A}OR_{7B}--, --R_{7A}NR_{7B}, --R_{7A}NR₇₁R_{7B}, --R_{7A}SR_{7B}, --R_{7A}SOR_{7B} o --R_{7A}SO₂R_{7B}, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, NR₇₁R₇₂, --OSO₂N(R_{7C})₂, --N(R_{7C})SO₂OH, --N(R_{7C})SO₂R_{7C}, --R_{7A}OSO₂N(R_{7C})₂ o --R_{7A}N(R_{7C})OSO₂R_{7C};

35 R₇₁ y R₇₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, COOR_{7B}, CON(R_{7C})₂alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, --R_{7A}OR_{7B}--, --R_{7A}NR_{7B}, --R_{7A}NR₇₁R_{7B}, --R_{7A}SR_{7B}, --R_{7A}SOR_{7B} o --R_{7A}SO₂R_{7B} cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo y heteroarilalquilo;

40 cada R_{7A} es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo o heteroarilalquilo; y cada R_{7B} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, --SO₂OH, --SO₂N(R_{7A})₂, --SO₂NHR_{7A} o --SO₂NH₂; y

45 cada R.sub.C es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo o heteroarilalquilo;

7A. R es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, lineal o ramificado, cuyos uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S, S(O), SO₂, N(R₈₈), C(O), arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir; donde R₈₈ es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido.

7B. R es -M1-M2-M3-M4, en la que

M₁ está ausente, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heteroarilo;

55 M₂ está ausente, O, S, SO, SO₂, N(R₈₈) o C=O;

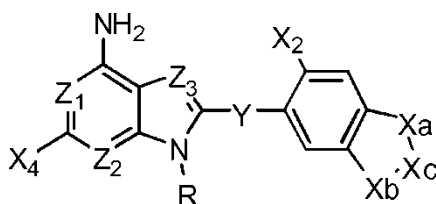
M₃ está ausente, C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈₈); y

M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5

en la que

(a) cada uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 es N;

(b) X_a , X_b y X_c son todos carbono, conectados mediante dos enlaces simples o un enlace simple y un doble enlace;

10 (c) Y es $-CH_2-$ o $-S-$;

(d) X_4 es hidrógeno o halógeno; y

(e) X_2 y R en combinación se seleccionan entre el grupo que consiste en:

15 (i) X_2 es halógeno y R es amino-alquilo primario, un alquil-amino-alquilo secundario o terciario, en el que el nitrógeno de la amina está sustituido para satisfacer la valencia, con la condición de que R no sea un resto piperidino; y

(ii) X_2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo saturado o insaturado, arilo, arilo, alcoxilo, alcoxilo halogenado, alqueno, hidroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamilo, amido, dialquilamido, alquilamido, alquilsulfonamido, sulfonamido, trihalocarbono, -tioalquilo, SO_2 -alquilo, $-COO$ -alquilo, OH o alquil-CN, o parte de un anillo formado por R, y

20

R es

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1 a C_{10} de cadena lineal o ramificado, alqueno C_2 a C_6 o alquino C_2 a C_6 , que está sin sustituir o sustituido; o

25 (c) arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo, alquilarilo o arilalquilo, que está sin sustituir o sustituido; o

(d) $-SR_{71}$, $-S(O)R_{71}$, $-SO_2R_{71}$, $-OR_{71}$, $-COOR_{71}$, $-CONR_{71}R_{72}$, $-CN$, $-R_{7A}OR_{7B}$, $-R_{7A}NR_{7B}$, $-R_{7A}NR_{71}R_{7B}$, $-R_{7A}SR_{7B}$, $-R_{7A}S(O)R_{7B}$, $-R_{7A}SO_2R_{7B}$, $-NR_{71}R_{72}$, $-OSO_2N(R_{7C})_2$, $-N(R_{7C})SO_2OH$, $-N(R_{7C})SO_2R_{7C}$, $-R_{7A}OSO_2N(R_{7C})_2$ o $-R_{7A}N(R_{7C})OSO_2R_{7C}$,

30 en donde cada R_{71} y R_{72} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $COOR_{7B}$, $CON(R_{7C})_2$, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 , alquino C_2 a C_6 , $-R_{7A}OR_{7B}$, $-R_{7A}NR_{7B}$, $-R_{7A}SR_{7B}$, $-R_{7A}S(O)R_{7B}$, $-R_{7A}SO_2R_{7B}$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo y heteroarilalquilo,

cada R_{7A} es independientemente alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 , alquino C_2 a C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo o arilalquilo, y

35 cada R_{7B} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 , alquino C_2 a C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, $-SO_2OH$, $-SO_2N(R_{7A})_2$, $-SO_2NHR_{7A}$ o $-SO_2NH_2$; y

cada R_{7C} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 , alquino C_2 a C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo o heteroarilalquilo, en la que

40 "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido, lineal, cíclico o ramificado, en el cual el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono;

"alqueno" se refiere a un hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal, cíclico o ramificado que tiene al menos un doble enlace, en el cual el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono;

"alquino" se refiere a un hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal, cíclico o ramificado que tiene al menos un triple enlace, en el cual el átomo unido directamente a la estructura central es un átomo de carbono;

45 "arilo" se refiere a cualquier grupo opcionalmente sustituido obtenido a partir de un anillo aromático simple, incluyendo heteroarilo;

"arilo" se refiere a un grupo arilo que está conectado a la estructura central a través de un átomo de oxígeno;

"amino" se refiere a cualquier grupo opcionalmente sustituido que consiste en un nitrógeno unido mediante enlaces simples a átomos de carbono o hidrógeno; y

50 "heterocíclico" se refiere a un resto opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de un elemento distinto de carbono dentro de una estructura de anillo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 no es halógeno.

55

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que (i) X_2 es alquino, preferentemente:

en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-((6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(2-(6-amino-8-(6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona; 1-(3-(3-(6-amino-8-(6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-

60

1-il)etanona; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 5-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida; 1-(4-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)piperidin-1-il)etanona; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina; 1-acetil-3-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)imidazolidin-2-ona; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(2-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)hexanamida; 1-(3-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona; 4-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)butano-1-sulfonamida; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 3-(2-(6-amino-8-(6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-sulfonamida; 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina; y 8-((6-etinil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, o:

en el que (ii) X₂ es heteroarilo, preferentemente:

en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 8-((6-(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona; 3-(2-(8-(6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-6-amino-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-carbaldehído; N-(2-((2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)etil)amino)etil)sulfamida; 3-(2-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etilamino)-N-hidroxipropanamida; 9-(3-(isopropilamino)propil)-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-8-(6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 1-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-9-il)-3-(isopropilamino)propan-2-ol; 1-(2-(4-(6-amino-8-(6-(5-metilfuran-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)butil)pirrolidin-1-il)etanona; 1-(3-(2-(6-amino-8-(6-(5-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona; 6-(6-amino-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida; 1-(3-(6-amino-8-(6-(4-metiloxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona; 2-fluoro-9-(3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)propil)-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(2-(6-amino-2-fluoro-8-(6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)etil)piperidin-1-il)etanona; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-2-fluoro-8-(6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina; 6-(6-amino-2-fluoro-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)hexanamida; 1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona; 5-(6-amino-2-fluoro-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)pentano-1-sulfonamida; 2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; y 2-fluoro-9-(2-(1-metilpiperidin-3-il)etil)-8-(6-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X₂ es yodo, preferentemente:

en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 1-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)-3-(*terc*-butilamino)propan-2-ol; 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona; 1-(3-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona; 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(aminopropil)-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 9-(2-aminooetil)-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tio)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ol; 6-(6-amino-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iltio)-9H-purin-9-il)hexanamida; 2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(2-(isobutilamino)etil)-9H-purin-6-amina; 2-fluoro-8-((6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina; 1-(3-(6-amino-2-fluoro-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-3-ona; 1-(3-(3-(6-amino-2-fluoro-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-9-il)propil)pirrolidin-1-il)etanona; 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-2-fluoro-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina; y 9-(3-(*terc*-butilamino)propil)-2-fluoro-8-(6-yodo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)-9H-purin-6-amina

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es alquil-amino-alquilo secundario o terciario.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R es 2-(metilo, t-butil-amino)etilo, 2-(metilo, isopropil-amino)etilo, 3-(neopentil-amino)propilo, 2-(isobutil-amino)etilo, 2-(etilo, isopropil-amino)etilo, 3-(isopropil-amino)propilo, 3-(t-butil-amino)propilo, 2-(isopropil-amino)etilo, 2-(hidroxietilo, isopropil-amino)etilo, 3-(ciclopentilamino)propilo, 3-(ciclopentilo, metil-amino)propilo, 3-(etilamino)propilo, 3-(etilo, metil-amino)propilo, 2-(neopentil-amino)etilo, 3-(metilo, isopropil-amino)propilo, 3-(etilo, isopropil-amino)propilo, 3-(hidroxietilo, isopropil-amino)propilo, 3-(metilo, propargil-amino)propilo, 2-(metilo, propargil-amino)etilo, 3-(alilo, metil-amino)propilo, 3-(propilo, ciclopropilmetil-amino)propilo, 3-(hidroxietilo, ciclohexil-amino)propilo, 2-(ciclopropilmetil-amino)etilo o 2-(metilo, isobutil-amino)etilo, preferiblemente en el que R es 3-(isopropil-amino)propilo.
- 10 7. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en el que X_2 es heteroarilo, preferiblemente en el que X_2 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo.
8. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en el que X_2 es alquinilo.
- 15 9. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en el que X_2 es halógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en el que 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.
- 20 11. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, en el que 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.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para su uso en la inhibición de hsp90.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento del cáncer o de una enfermedad neurodegenerativa.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

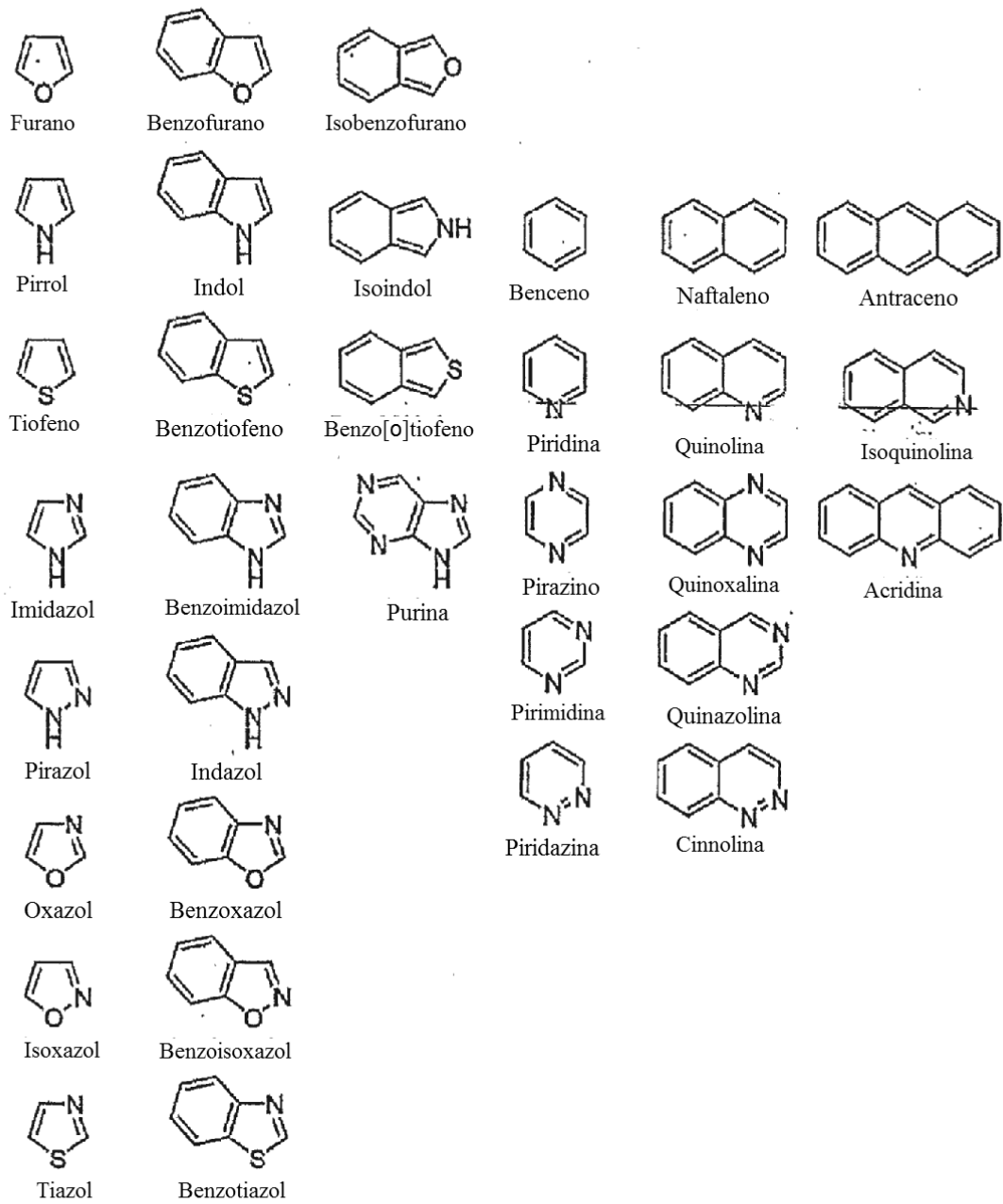


Fig. 1

Heterociclos

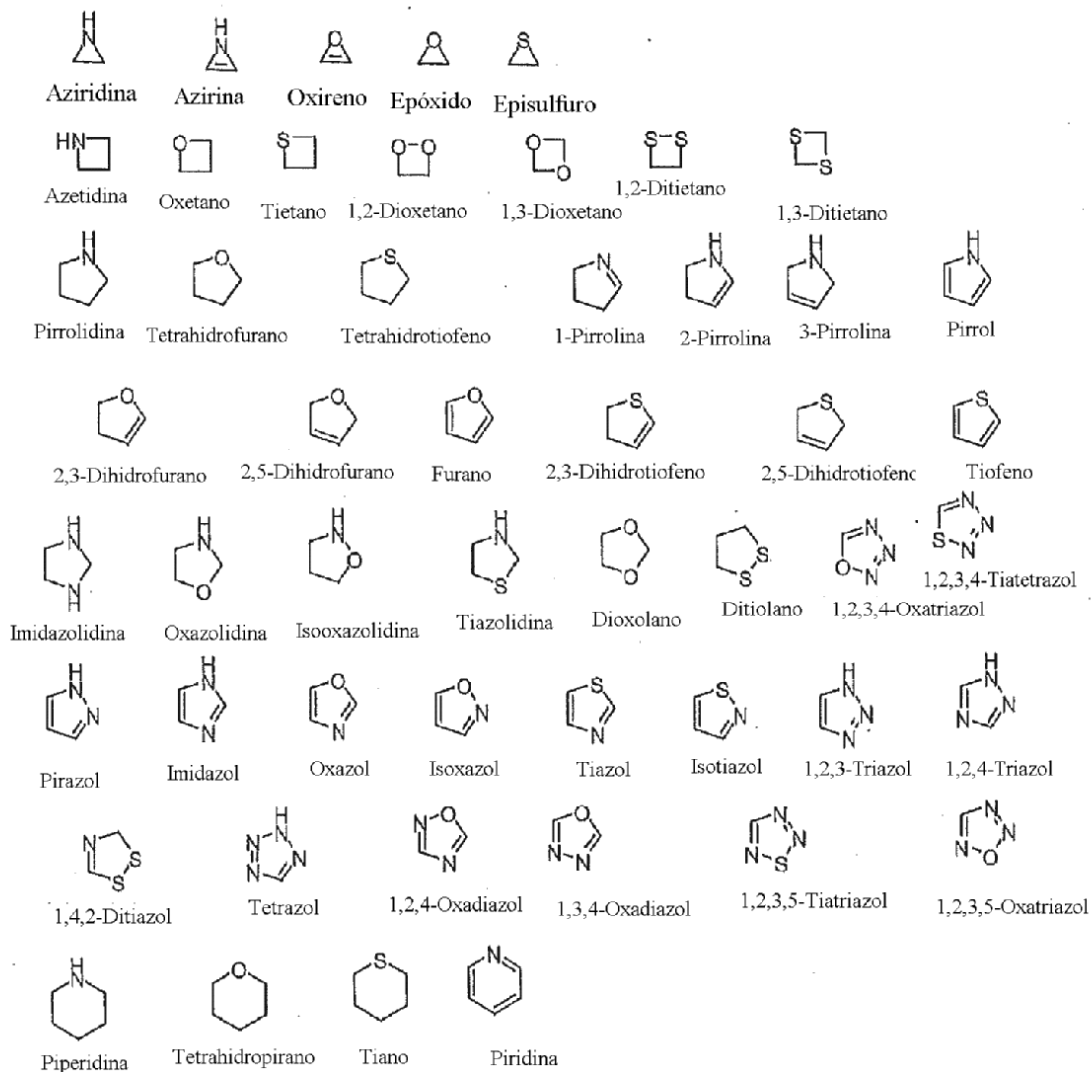


Fig. 2

Fig. 3

