INHIBIDORES DE POLQ

Esta solicitud reivindica prioridad a las solicitudes provisionales de los EE. UU. núm. 63/386.263, presentada el 6 de diciembre de 2022, y 63/497847, presentada el 24 de abril de 2023, cada una de las cuales se incorpora como referencia en la presente en su totalidad para todos los fines.

ANTECEDENTES

La ADN polimerasa theta (Polθ) es una polimerasa especializada codificada en el genoma humano por el gen *POLQ* y por lo que también se le conoce simplemente como POLQ. Pertenece a la familia A, un grupo de ADN polimerasas consideradas como propensas al error debido a su falta de actividad de corrección. Es la única ADN polimerasa humana que también contiene un dominio activo de la ADN helicasa (Loeb y Monnat, 2008; Ramsden et al., 2022). POLQ se ha implicado en los procesos de mantenimiento del genoma a través de sus funciones en la síntesis translesional (TLS, por sus siglas en inglés), un mecanismo de tolerancia al daño del ADN, y la unión alternativa de extremos de ADN (alt-EJ), un mecanismo de reparación del ADN implicado en la resolución de roturas de doble cadena (DSB, por sus siglas en inglés) del ADN (Ramsden et al., 2022; Yoon et al., 2019).

Los DSB del ADN son la lesión más citotóxica a la que se enfrentan las células y varios mecanismos de señalización y reparación del daño del ADN han evolucionado para lidiar con ellos. En las células humanas, la reparación de DSB se realiza principalmente por las vías de unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés) y la reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), con una tercera vía, denominada alt-EJ, considerada generalmente como una opción de uso menos frecuente. Las primeras etapas de las vías HRR y alt-EJ se comparten, donde los extremos del DSB del ADN se procesarán (resecado) para generar regiones de ADN monocatenario (ADNmc). Aunque es relativamente extensa durante la resección HRR, se mantiene para acortar los estiramientos durante alt-EJ a través de un mecanismo que permanece esquivo. Además, alt-EJ se ha relacionado con el uso de microhomologías de secuencia (2-6 pares de bases) que rodean el sitio DSB para su reparación mediante recocido directo, procesamiento de los colgajos y ligación del ADN, lo que explica su naturaleza propensa al error. Como tal, alt-EJ también se denomina como unión de extremos mediada por microhomología (MMEJ, por sus siglas en inglés) (Ciccia y Elledge, 2010).

La HRR es una forma de reparación del ADN que, una vez que se produce una DSB en la cromátida de un cromosoma, se usa la cromátida hermana como plantilla para la reparación. Como tal, la HRR se considera libre de error y

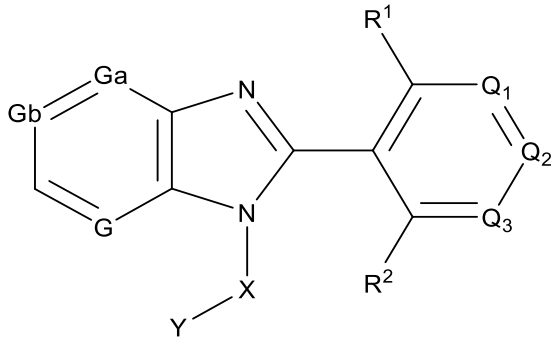
solo puede tener lugar una vez que hay una cromátida hermana disponible, es decir durante la fase de replicación (síntesis) del ADN (fase S) y la fase brecha 2 (fase G2) del ciclo celular. La deficiencia de HRR (HRD) se describe apropiadamente en tumores y se asocia genéticamente con mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2* (genes *BRCA*), entre otros (Pellegrino et al., 2019). El HRD también se asocia con niveles crecientes de inestabilidad genómica, resaltados por la presencia de firmas mutacionales específicas que involucran sustituciones de una sola base (SBS), inserciones-deleciones (INDEL) y reordenamientos (Nik-Zainal et al., 2016). Curiosamente, la firma de SBS asociada con HRD (SBS3), también se asocia con una firma de INDEL (ID6) que se caracteriza por un uso extenso de microhomología en el punto de rotura (Alexandrov et al., 2020), que sugiere que MMEJ podría ser una vía importante de reparación del ADN en la ausencia de HRR. De acuerdo con esto, se han identificado firmas de eventos de reparación mediados por MMEJ en mutaciones secundarias (reversión) que restauran el marco de lectura abierta de *BRCA* y otros genes relacionados con HRR en tumores de pacientes que progresan en el tratamiento, lo que sugiere fuertemente que estos eventos de reversión se mediaron por la reparación de MMEJ y generan resistencia a la terapia en estos casos clínicos (Pettitt et al., 2020; Tobalina et al., 2021).

Recientemente, POLQ ha estado implicado en la reparación de MMEJ aunque sin desempeñar un papel significativo en la HRR, convirtiéndola en la única proteína específica de MMEJ conocida hasta la fecha (Wyatt et al., 2016; Yousefzadeh et al., 2014). Curiosamente, los informes han destacado una dependencia genética letal sintética entre mutaciones inactivantes en genes implicados en la HRR (*BRCA1, BRCA2, FANCD2, ATM)* y la falta de actividad de POLQ (Ceccaldi et al., 2015; Mateos-Gomez et al., 2015; Shima et al., 2004), siendo esa actividad ya sea polimerasa o helicasa (Mateos-Gomez et al., 2017). Como tal, existe un interés creciente en desarrollar inhibidores de POLQ para el tratamiento de tumores HRD, tanto como agentes únicos o en combinación con inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (Zatreanu et al., 2021; Zhou et al, 2021). Es importante destacar, que también se ha demostrado que las células deficientes en POLQ son sensibles a los agentes que dañan el ADN que incluyen la radiación ionizante (Higgins et al., 2010; Yousefzadeh et al., 2014), lo que podría abrir la posibilidad de combinaciones de inhibidores de POLQ con quimio o radioterapia (Higgins y Boulton, 2018).

En consecuencia, existe una necesidad de inhibidores de POLQ que sean selectivos, que demuestren buena biodisponibilidad y que sean adecuados para la dosificación.

SUMARIO

Una modalidad descrita en la presente proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde,

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, -CN, alquino C_2-C_4, o alcoxialquilo C_2-C_6;

Q^1, Q^2, y Q^3 son, independientemente N, C-L-R o CR^x, en donde no más de uno de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R;

L es un enlace, -O-; -C(O)-; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pNR^y$; $-NR^y-$; $-(CH_2)_p-$; $-(CH_2)_pNR^y-$; $-(CH_2)_pO-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; $-(CH_2)_pC(O)O-$; o, $-O(CH_2)_p-$;

p es, independientemente, 1, 2, o 3.

R es H, R^a, R^b, R^c, o R^d;

R^a es un heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $-S(O)_2OH$, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5;

R^b es un alquilo C_1-C_7, en donde uno o dos grupos metileno de alquilo C_1-C_7 se reemplazan opcional e independientemente con NR^e u O y uno o dos enlaces simples en una cadena de alquilo C_2-C_7 se reemplazan opcional e independientemente con un (os) enlace (s) doble (s) o triple (s), en donde el alquilo C_1-C_7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, oxo, hidroxi, carboxilo, amino, -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, amida C_1-C_8, sulfonilo C_1-C_4, sulfonamida C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, carbociclo C_3-C_6, y heterociclo de 3-10 miembros,

en donde el carbociclo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi;

en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $-S(O)_2OH$, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5;

R^c es un carbociclo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi halo, y carboxi;

R^d es sulfonilo C_1-C_4 o sulfonamida C_1-C_4;

R^y es H, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-$_3$;

R^x es H, halo, hidroxi, -CN, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_3, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-$_3$;

R^e es H, halo, alquilo C_1-C_8, o haloalquilo C_1-C_8;

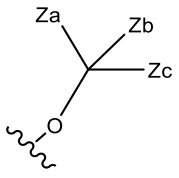
X es un alquileno C_1-C_4;

Y es un fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente

sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

G es N o CH;

G_a y G_b son N, CH, o CR^5 en donde uno, y solo uno, de G_a y G_b es N o CH y uno, y solo uno, de G_a, y G_b es CR^5;

R^5 es 

;

Z_a y Z_b son, independientemente, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, o Z_a y Z_b forman un carbociclo o heterociclo de 3-6 miembros; y

Z_c es H, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o alquino C_2-C_4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, aunque indican modalidades, están destinados únicamente para fines ilustrativos. Por lo tanto, no hay limitación para las modalidades ilustrativas descritas en esta especificación. Además, debe apreciarse que diversas características que, por razones de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también pueden

combinarse para formar una única modalidad. Por el contrario, diversas características que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también pueden combinarse para formar subcombinaciones de estas.

A continuación se indican las definiciones de diversos términos usados en la especificación y las reivindicaciones.

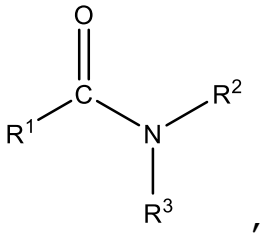
El término "**alcoxi**" se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y lo similar.

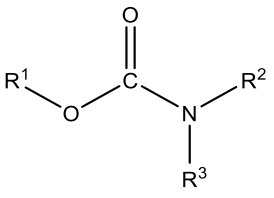
El término "**alcoxialquilo**" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo alcoxi, donde en el grupo está unido al resto de la molécula a través de un carbono en el grupo alquilo, es decir, un grupo que tiene una estructura de-R-O-R' en donde R y R' son los mismos grupos alquilo o diferentes.

El término "**alquilo**" o "**alcano**" se refiere a un hidrocarburo no aromático de cadena recta o ramificado que está saturado completamente. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena recta y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo.

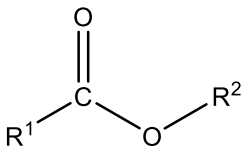
El término "**alquilamino**" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo, es decir un grupo que tiene una estructura de -NRR', NHR, NRR'H^+, o NH_2R_+ en donde R y R' son los mismos grupos alquilo o diferentes.

El término “**alquino**” o “**alquinilo**” es un hidrocarburo no aromático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen acetileno, propino, y butino.

El término “**amida**” se refiere a un grupo con la fórmula general de $RC(=O)NR^1R^2$, o  , donde R^1, R^2, y R^3 son cualquier hidrógeno o los mismos grupos alquilo o diferentes, si al menos uno es un grupo alquilo.

El término “carbamato” se refiere a un grupo con la fórmula general de $R1OC(O)NR2R3$ o  en donde R^1, R^2, y R^3 son cualquier hidrógeno o los mismos grupos alquilo o diferentes, si al menos uno es un grupo alquilo El carbamato se conecta al resto de la molécula a través de un carbono en cualquiera de los grupos alquilo.

El término “**carbociclo**” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático parcial o completamente saturado, que incluye cicloalquilos, cicloalquenilos, y cicloalquinilos. Los cicloalquilos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, y ciclohexeno.

El término “**éster**” se refiere a un grupo que tiene una estructura R^1-C(O)-OR^2, o  en donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes grupos alquilo. El éster se conecta al resto de la molécula a través de un carbono en cualquiera de los grupos alquilo.

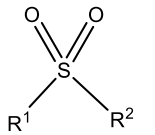
El término “**halo**” significa fluoro, cloro, bromo, y yodo. En algunas modalidades, halo es fluoro o cloro. En otras modalidades, halo es fluoro. En otras modalidades más, halo es cloro.

El término “**haloalquilo**” significa un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halo.

El término “**hidroxialquilo**” significa un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos con un grupo hidroxi.

El término “**heterociclo**”, “**heterocíclico**” o “**heterociclilo**” se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado parcial o completamente saturado en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden unirse al resto de la molécula a través de un átomo miembro del anillo de carbono o nitrógeno. Los heterociclos incluyen **heterociclos monocíclicos** así como **heterociclos policíclicos**

espiro, fusionados y/o en puente tales como **heterociclos bicíclicos**. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, diazepano, oxetano, e isoxazolidina. Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen 2-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, y 4,7-diazaespiro[2.5]octano.

El término "**sulfonilo**" se refiere a un grupo que tiene la fórmula general $R^1S(O)_2R^2$, o  en donde R^1 y R^2 son hidrógeno o los mismos grupos alquilo o diferentes, si al menos uno es un grupo alquilo. El **sulfonilo** se conecta al resto de la molécula a través de un carbono en cualquiera de los grupos alquilo.

En esta especificación el prefijo $\mathbf{C_{x-y}}$, tal como se usa en términos como "**alquilo C_{x-y}**" y lo similar donde x e y son números enteros, indica el rango numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-3} adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo e i-propilo. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} adecuados incluyen, pero no

se limitan a, metilo, etilo, n-propilo e i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo. En algunos casos, un grupo tendrá dos secciones que comprenden carbono, en cuyo caso el prefijo indica el rango numérico de carbonos totales en el grupo, p. ej., alcoxialquilo C_{2-6}, se refiere a un grupo alcoxialquilo en donde el grupo alquilo y el grupo alcoxi juntos tienen de 2 a 6 carbonos.

Un "**paciente**" se refiere a un animal en el que el uno o más agentes activos como se describen en la presente tendrán un efecto terapéutico. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuado para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra manera, la frase "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar significativa y positivamente los síntomas y/o afecciones a tratar (p.

ej., proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad efectiva de un ingrediente activo para usar en una composición farmacéutica variará con la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el(los) ingrediente(s) activo(s) particular(es) que se esté(n) empleando, el(los) excipiente(s)/portador(es) farmacéuticamente aceptable(s) particular(es) utilizado(s), y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico tratante.

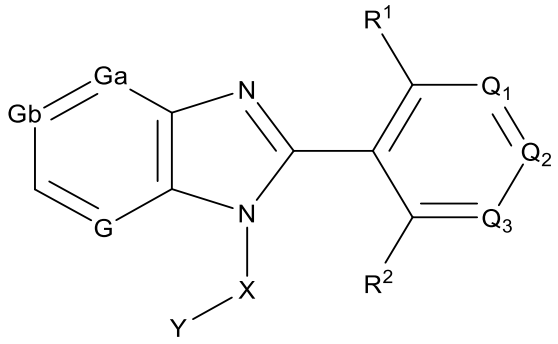
El término “tratar”, como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra manera, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o ralentizar o retrasar la progresión del, trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término “tratamiento”, como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere al acto de tratar como “tratar” se define inmediatamente arriba. El término “tratar” también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto. El término “tratar” también incluye la reducción o inhibición del crecimiento de un tumor o proliferación de células cancerosas en un sujeto.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición de ácido o de adición base que

conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en la presente. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente son capaces de formar sales ácidas y/o base en virtud de la presencia de grupos básicos y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Compuestos

Una modalidad descrita en la presente proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde,

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, -CN, alquino C_2-C_4, o alcoxialquilo C_2-C_6;

Q^1, Q^2, y Q^3 son, independientemente N, C-L-R o CR^x, en donde no más de uno de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R;

L es un enlace, -O-; -C(O)-; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pNR^y$; $-NR^y-$; $-(CH_2)_p-$; $-(CH_2)_pNR^y-$; $-(CH_2)_pO-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; $-(CH_2)_pC(O)O-$; $-O(CH_2)_p-$;

p es, independientemente, 1, 2, o 3.

R es H, R^a, R^b, R^c, o R^d;

R^a está sustituido opcionalmente un heterociclo de 3-10 miembros con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $-S(O)_2OH$, alquilamino C1-C4, alcoxi C1-C5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros, y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C1-C7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5;

R^b es un alquilo C_1-C_7, en donde uno o dos grupos metileno de alquilo C_1-C_7 se reemplazan opcional e independientemente con NR^e u O y uno o dos enlaces simples en una cadena de alquilo C_2-C_7 se reemplazan opcional e independientemente con un (os) enlace (s) doble (s) o triple (s), en donde el alquilo C_1-C_7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, oxo, hidroxi, carboxilo,

amino, -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, amida C_1-C_8, sulfonilo C_1-C_4, sulfonamida C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, carbociclo C_3-C_6, y heterociclo de 3-10 miembros,

en donde el carbociclo C_3-C_6 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi,

en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $-S(O)_2OH$, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5;

R^c está sustituido opcionalmente un carbociclo C_3-C_6 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi;

R^d es sulfonilo C_1-C_4 o sulfonamida C_1-C_4;

R^y es H, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C1-3;

R^x es H, halo, hidroxi, -CN, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_3, alquilo C_1-C_3, o haloalquilo C_1-$_3$;

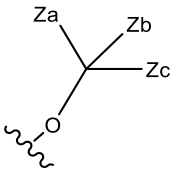
R^e es H, halo, alquilo C_1-C_8, o haloalquilo C_1-C_8;

X es un alquileno C_1-C_4;

Y es un fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

G es N o CH;

G_a y G_b son N, CH, o CR^5 en donde uno, y solo uno, de G_a y G_b es N o CH y uno, y solo uno, de G_a, y G_b es CR^5;

R^5 es 

;

Z_a y Z_b son, independientemente, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3, o Z_a y Z_b forman un carbociclo o heterociclo de 3-6 miembros; y

Z_c es H, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o alquino C_2-C_4.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es CH.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_a es CR_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_b es CR_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_b es N.

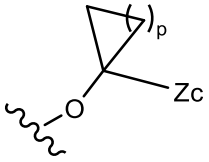
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_b es CH.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_b es N.

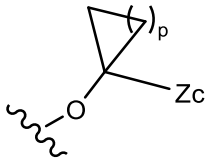
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_b es CH.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b, son independientemente, alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son $-CH_3$.

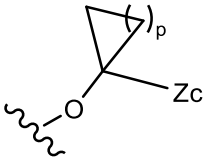
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_a o G_b es CR_5 y R^5 es 

, en donde p es 1-4.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G_a o G_b es CR_5 y R^5 es 

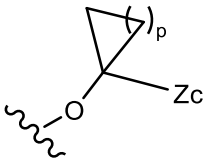
, en donde p es 2.

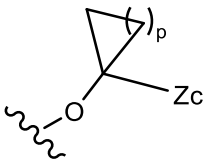
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde G_a o G_b es CR_5 y R^5 es  , en donde p es 1.

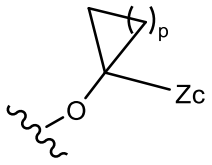
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_c es $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_c es $-CN$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5 y R^5 es  , en donde p es 1-4.

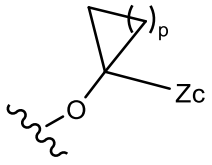
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5 y R^5 es  , en donde p es 1.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5 y R^5 es



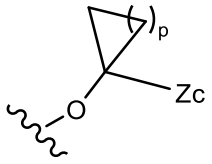
, en donde p es 2.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



, en donde p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3

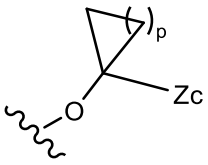
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



, en donde p es 1-4, y Z_c es $-CH_3$.

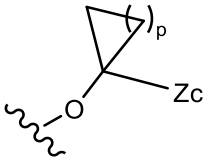
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



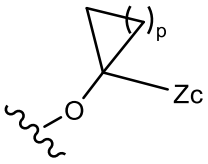
, en donde p es 1, y Z_c es alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



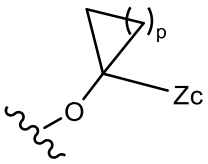
, en donde p es 1, y Z_c es $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



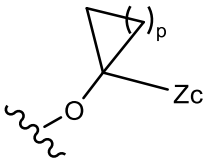
, en donde p es 2, y Z_c es $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



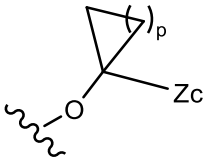
, en donde p es 1-4, y Z_c es -CN.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



, en donde p es 1, y Z_c es -CN.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es



, en donde p es 2, y Z_c es -CN.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es un N-heteroarilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es una piridina.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, C_1-C_3 y haloalquilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido con -Cl.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido con -CH_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido con ciclopropilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y no está sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es piridina, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es piridina, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de

este, en donde Y es fenil, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -Cl y $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es piridina, sustituido con 1 sustituyente seleccionado de -Cl y $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, -CN, o alquino C_2-C_4.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, $-CH_3$, $-OCH_3$, CH_2OH, -CN, o -C-CH.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, -Cl, -F, o $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es halo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -Cl.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -F.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde R^1 es $-CH_3$. Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es halo y R^2 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -Cl y R^2 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -F y R^2 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es $-CH_3$ y R^2 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es halo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es -Cl.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es -F.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -H y R^2 es halo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -H y R^2 es -Cl.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es -H y R^2 es -F.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es - H y R^2 es - CH_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es un enlace, -O-, -$(CH_2)_pO$- o -$O(CH_2)_p$-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es un enlace, -O-, -$(CH_2)_pO$- o -$O(CH_2)_p$-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es un enlace, -O-, -$(CH_2)_pO$- o -$O(CH_2)_p$-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es un enlace.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es un enlace.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es un enlace.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es un enlace.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es -O-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es -O-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es -O-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es -O-.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es $-(CH_2)_pO$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es $-(CH_2)_pO$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es $-(CH_2)_pO$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es $-(CH_2)_pO$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_p-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_p-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_p-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_p-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_2-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_2-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_2-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es $-O(CH_2)_2-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y L es $-C(O)-$; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; o $-(CH_2)_pC(O)O-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y L es -C(O)-; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; o $-(CH_2)_pC(O)O-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y L es -C(O)-; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; o $-(CH_2)_pC(O)O-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y L es -C(O)-; $-O(CH_2)_pC(O)-$; $-C(O)NR^y-$; $-O(CH_2)_pC(O)NR^y-$; $-(CH_2)_pC(O)-$; o $-(CH_2)_pC(O)O-$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y R es H, R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1 es C-L-R y R es H, R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^2 es C-L-R y R es H, R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^3 es C-L-R y R es H, R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y R es R^a.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a es un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a es un N-heterociclo de 6 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a es piperidina, 1,2-diazinano, 1,3-diazinano, 1,4-diazinano, 1,2-oxazinano, 1,3-oxazinano, o 1,4-oxazinano.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $S(O)_2OH$, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros, y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a está sustituido con alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8 y alcoxi C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a está sustituido con alquilo C_1-C_7 sustituido con oxo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a está sustituido con alquilo C_1-C_7 sustituido con un alcoxi C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y R^a está sustituido con metilo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_p-$ y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_p-$ y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de

este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_2-$ y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_2-$ y R^a es un N-heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_2-$ y R^a no está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_2-$ y R^a está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros con hidroxi, metilo, o amino.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_3-$ y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_3-$ y R^a es un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_3-$ y R^a no está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es $-O(CH_2)_3-$ y R^a está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros con hidroxi, metilo, o amino.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es un enlace y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es un enlace y R^a es un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es un enlace y R^a no está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es un enlace y R^a está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros con hidroxi, metilo, o amino.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es -O- y R^a es un N-heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es -O- y R^a es un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es -O- y R^a no está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^a y L es -O- y R^a está sustituido un N-heterociclo de 4-7 miembros con hidroxi, metilo, o amino.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, oxo, hidroxi, carboxilo, amino, -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, amida C_1-C_8, sulfonilo C_1-C_4, sulfonamida C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, carbociclo C_3-C_6 y heterociclo de 3-10 miembros, en donde el carbociclo C_3-C_6 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi, y en donde el heterociclo de 3-10 miembros está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, -$S(O)_2OH$, alquilamino C_1-C_4, alcoxi C_1-C_5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros, y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C_1-C_7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes

independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con al menos un carbociclo C_3-C_6, en donde el carbociclo C_3-C_6 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con al menos un carbociclo C_3-C_6, en donde el carbociclo C_3-C_6 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi y halo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con hidroxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con un heterociclo de 3-10 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con un N-heterociclo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con un N-heterociclo de 4-7 miembros.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con un heterociclo de 3-10 miembros, tal como, pero no se limita a un N-heterociclo, tal como, pero no se limita a un N-heterociclo de 4-7 miembros, en donde el heterociclo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, $-S(O)_2OH$, alquilamino C1-C4, alcoxi C1-C5, alcoxialquilo C_2-C_5, heterociclo de 4-6 miembros, y alquilo C_1-C_7, en donde el alquilo C1-C7 está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, halo, hidroxi, oxo, -CN, éster C_2-C_8, y alcoxi C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con un heterociclo de 3-10 miembros, tal como, pero no se limita a un N-heterociclo, tal como, pero no se limita a un N-heterociclo de 4-7 miembros, en donde el heterociclo está sustituido con alquilo C1-C7, oxo, y/o halo.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con amino, amida C_1-C_8, y/o alquilamino C_1-C_4.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b y R^b está sustituido con oxo, hidroxi, y/o carboxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b es un alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_5 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, oxi, e hidroxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_3 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, oxi, e hidroxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 se C-L-R^b, L es -O-, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_5 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, y amida C_1-C_8.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de

este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 se C-L-R^b, L es -O-, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_3 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, y amida C_1-C_8.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b no está sustituido un alquilo C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b no está sustituido un alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b es un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde uno o dos grupos metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplazan independientemente con NR^e u O.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b es

un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde un grupo metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplaza con NH.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es -O-, y R^b es un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde un grupo metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplaza con NCH_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b es un alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_5 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, oxi, e hidroxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_3 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de amino, carboxi, oxi, e hidroxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_5 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, y amida C_1-C_8.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b está sustituido un alquilo C_1-C_3 con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -CN, alquinilo C_2-C_4, carbamato C_2-C_6, y amida C_1-C_8.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b no está sustituido un alquilo C_1-C_5.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b no está sustituido un alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b es un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde uno o dos grupos metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplazan independientemente con NR^e u O.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b es un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde un grupo metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplaza con NH.

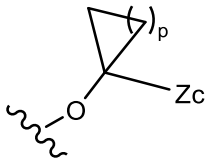
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^b, L es un enlace, y R^b es un alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, en donde un grupo metileno del alquilo C_1-C_7 se reemplaza con NCH_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^c.

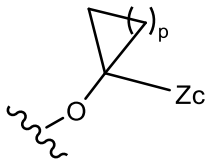
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^c y R^c está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, halo, y carboxi.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q^1, Q^2, o Q^3 es C-L-R^c y R^c está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi y halo.

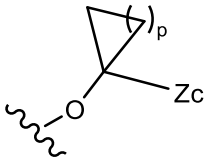
Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

, en donde p es 1-4, Z_c es alquilo C_1-C_3, Y es un N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, -Cl, -F, o $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

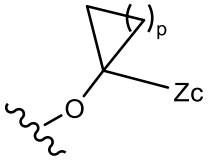
estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

, en donde p es 1 o 2, Z_c es $-CH_3$, Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, -Cl, -F o $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

, en donde p es 1 o 2, Z_c es $-CH_3$, Y es un N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, -Cl, -F o $-CH_3$.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

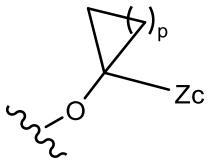
, p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

, p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

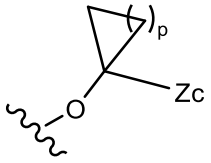
Y es N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

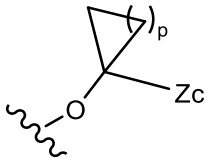
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1 o 2, y Z_c es $-CH_3$;

Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

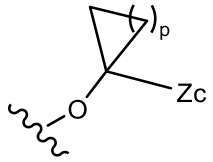
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1 o 2, y Z_c es $-CH_3$;

Y es N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

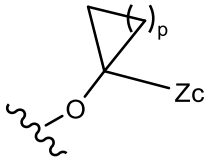
, p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_1-C_3

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

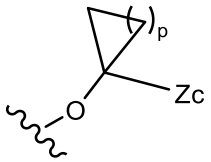
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_1-C_3;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

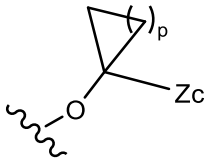
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es 

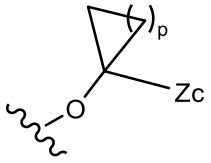
, p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^a.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

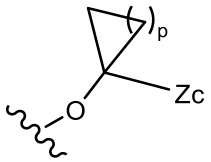
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es fenilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

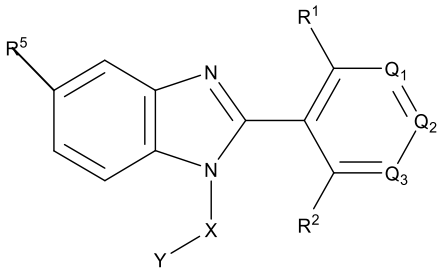
G es N, G_b es N, G_a es CR_5, R^5 es  , p es 1-4, y Z_c es alquilo C_1-C_3;

Y es N-heteroarilo con 1 sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o alquilo C_1-C_3;

Q^1, Q^2, y Q^3 son C-L-R o CH en donde uno, y solo uno, de Q^1, Q^2, y Q^3 es C-L-R, L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$ o $-O(CH_2)_p-$, y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-A)



(I-A)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

R^1, R^2, R^5, Q^1, Q^2, Q^3, y X e Y se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

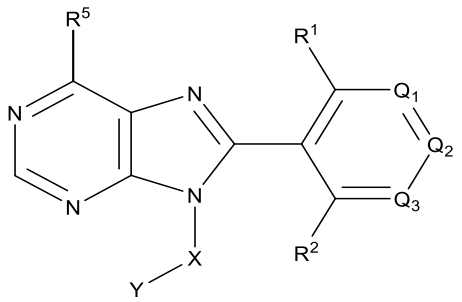
Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de

este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades más, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-A), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$, Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H.

En otras modalidades más, X es $-CH_2-$, Y está sustituido opcionalmente fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H. En modalidades adicionales Y es fenilo, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-B):



(I-B)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde, R^1, R^2, R^5, Q^1, Q^2, Q^3, y X e Y se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y

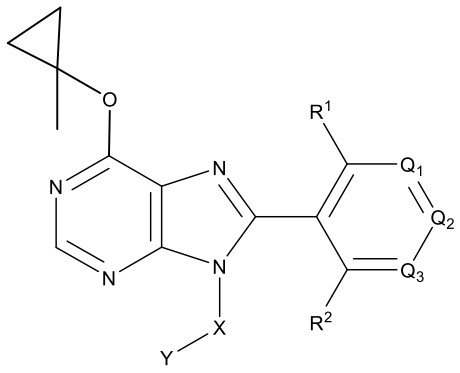
está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es CH_2- e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-B), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 4 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-C)



(I-C)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde, R^1, R^2, R^5, Q^1, Q^2, Q^3, y X e Y se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3 y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con halo. En otras modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con Cl.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es un heteroarilo de 5-6 miembros. En modalidades adicionales, Y es piridina.

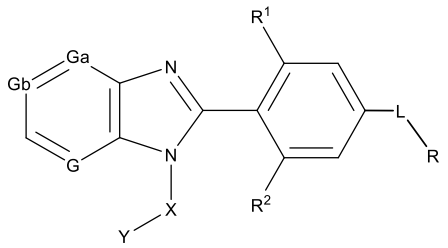
Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-3 sustituyentes

independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3 y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-C), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-D):



(I-D),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

G, G_a, G_b, X, Y, R^1, R^2, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporciona compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

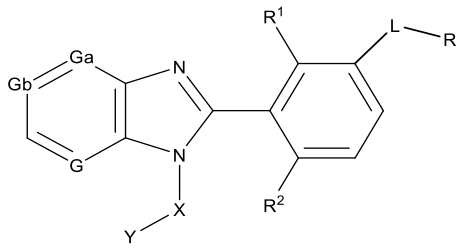
Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-D), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-D), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-E)



(I-E),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

G, G_a, G_b, X, Y, R^1, R^2, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-,$-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero

de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a.

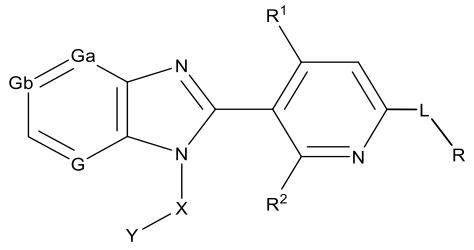
Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-E), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-F):



(I-F),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

G, G_a, G_b, X, Y, R^1 R^2, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-,$-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero

de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

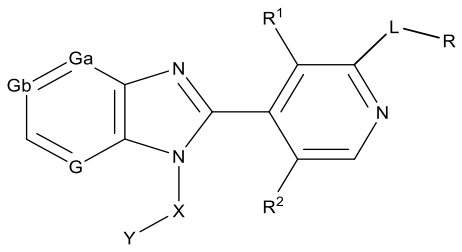
Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-F), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-G):



(I-G),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

G, G_a, G_b, X, Y, R^1 R^2, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO$-, o $O(CH_2)_p$-.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO$-, o $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

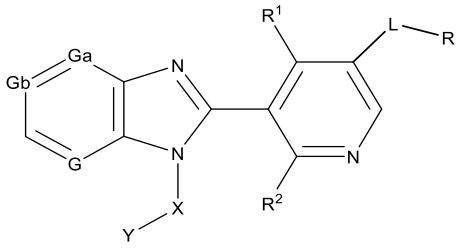
Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-G), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-H)



(I-H),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

G, G_a, G_b, X, Y, R^1 R^2, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

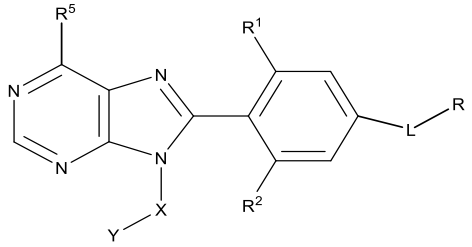
Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-H), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-I):



(I-I),

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

X, Y, R^1 R^2, R^5, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3

miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Za y Zb forman un carbociclo de 4 miembros y Zc es H o alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

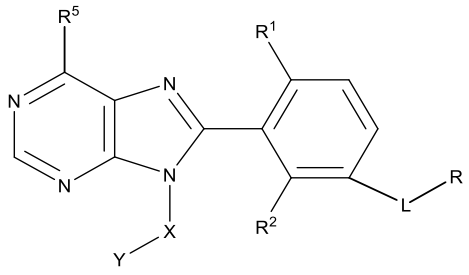
Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-I), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está

sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o $-CH_3$, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-J)



(I-J)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

X, Y, R^1 R^2, R^5, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Za y Zb forman un carbociclo de 4 miembros y Zc es H o alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

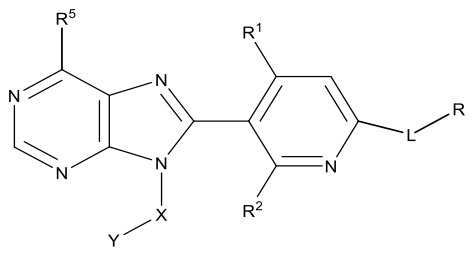
Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier

estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-J), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es -CH2- e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o $-CH_3$, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-K)



(I-K)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

X, Y, R^1 R^2, R^5, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y

está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Za y Zb forman un carbociclo de 4 miembros y Zc es H o alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero

de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier

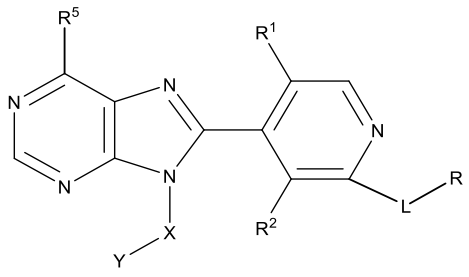
estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$ y R es R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-K), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Za y Zb forman un carbociclo de 3-6 miembros y Zc es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es -CH2- e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o $-CH_3$, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-L)



(I-L)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

X, Y, R^1 R^2, R^5, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo

con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Za y Zb forman un carbociclo de 4 miembros y Zc es H o alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero

de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$- y R es R^b.

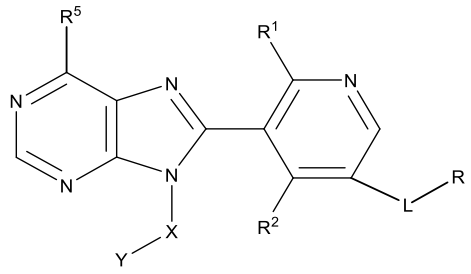
Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3,

alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-L), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o $-CH_3$, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura de la Fórmula (I-M)



(I-M)

o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde,

X, Y, R^1 R^2, R^5, L y R se definen como en la Fórmula (I).

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es fenilo.

Aun otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades más descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo. En modalidades adicionales de la invención, Y está sustituido fenilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $-CH_2-$ e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b son independientemente alquilo C_1-C_3 y Z_c es H. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b son $-CH_3$ y Z_c es H.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN. En otras modalidades adicionales, Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3 miembros y Z_c es H o alquilo C_1-C_3. En otras modalidades adicionales, Za y Zb forman un carbociclo de 4 miembros y Zc es H o alquilo C_1-C_3.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO-$, o $O(CH_2)_p-$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a o R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a o R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$ y R es R^a o R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero

de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^a.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^a.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p-$ y R es R^a.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un enlace y R es R^b.

Otras modalidades más en la presente proporcionan compuesto de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O- y R es R^b.

Aun otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es $-(CH_2)_pO-$ y R es R^b.

Otras modalidades en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es un $O(CH_2)_p$- y R es R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es -CH_2- e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO$-, o $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan compuestos de la Fórmula (I-M), o cualquier estereoisómero de este o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_a y Z_b forman un carbociclo de 3-6 miembros y Z_c es H, alquilo C_1-C_3, o CN; X es -CH2- e Y está sustituido opcionalmente fenilo con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, -CN, haloalquilo C_1-C_3, y ciclopropilo, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, halo, o -CH_3, y L es un enlace, -O-, $-(CH_2)_pO$-, o $O(CH_2)_p$- y R es R^a o R^b.

Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto seleccionado de:

4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol,

(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo,

N-(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil)acetamida,

N-(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil)heptanamida,

1-(4-clorobencil)-5-isopropoxi-2-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol,

2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

1-(3-clorobencil)-5-isopropoxi-2-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol,

1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol (Isómero 1),

1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol (Isómero 2),

(R)-1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

(S)-1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol (Isómero 1),

1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol (Isómero 2),

(R)-1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

(S)-1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

1-bencil-2-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol,

9-bencil-6-isopropoxi-8-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina,

9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina,

4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo,

1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il) hexan-1-ona,

9-bencil-8-(2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

1-(4-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona,

9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina,

9-bencil-8-(4-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona,

1-(4-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2),

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1),

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina,

N-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)acetamida,

1-(4-(2-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

9-bencil-8-(2-cloro-3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1),

9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2),

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-2-ona,

(R)-8-(4-(azetidin-2-ilmetoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

9-bencil-8-(2-cloro-4-(3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N,N-dimetilacetamida,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N-metilacetamida,

1-(4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etan-1-amina,

ácido 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acético,

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

N-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-hidroxiacetamida,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acetamida,

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida,

(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil) glicina,

N-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-N-metilglicina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(4-((2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-fenetil-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(pirimidin-2-ilmetil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina,

1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-amina,

1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina,

1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina,

9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina,

1-(4-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

1-(4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona,

9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

4-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propil)morfolina,

2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etan-1-amina,

3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propan-1-amina,

1-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona,

(S)-9-bencil-8-(4-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletan-1-amina,

(S)-9-bencil-8-(4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(3-metil-2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-2-(((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)metil)morfolina,

(R)-3-(((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)metil)morfolina,

8-{6-[(azetidin-3-il)oxi]-4-metilpiridin-3-il}-9-bencil-6-[(1-metilciclopropil)oxi]-9H-purina,

9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-metoxi-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2,6-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2,3-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-3-ilmetil)-9H-purina,

2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) benzonitrilo,

9-bencil-8-(2-etinil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)metanol,

ácido 3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propanoico,

(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-L-prolina,

(R)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)pirrolidin-3-ol,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)azetidin-3-ol,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperidin-4-ol

2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol,

1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)azetidin-3-ol,

8-(4-(2-(1,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona,

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano 2,2-dióxido,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-1,4-diazepan-5-ona,

(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona,

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano,

9-bencil-8-(2,3-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-5-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2,5-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-(2-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-(3-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina,

(S)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-fenilpropil)-9H-purina,

(R)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-fenilpropil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-2-il)etil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-fenetil-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina,

4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((6-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purina,

6-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)picolinonitrilo,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)nicotinonitrilo,

4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina,

2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol,

2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

5-cloro-2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol,

2-cloro-4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((3-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)azetidin-3-amina,

1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)piperidin-4-amina,

4-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)piperazin-2-ona,

ácido (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) acrílico,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-2-ona,

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida,

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N-metilbenzamida,

(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) (piperazin-1-il)metanona,

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzamida,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanamina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-metoxipiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol,

1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol,

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-(1-metilciclobutoxi)-3-(piridin-2-ilmetil)-3H-imidazo [4,5-b]piridina,

3-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-(1-metilciclobutoxi)-3H-imidazo [4,5-b]piridina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-etinilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-etilciclopropoxi)-9H-purina,

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-etinilciclobutoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(3-clorobencil)-6-ciclopropoxi-9H-purina,

1-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(3-clorobencil)-9H-purin-6-il)oxi) ciclopropano-1-carbonitrilo,

2-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol,

(R)-1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol,

(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(4-(2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

3-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano,

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperidin-3-ol,

2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-7-ona,

(cis)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-1,4-diazepan-2-ona,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona (Isómero 1),

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona (Isómero 2),

(R)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona,

(S)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona,

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano,

1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona,

8-(4-(2-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(R)-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-2-il)metanol,

8-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(4-(2-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(1S,4S)-2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano,

8-(4-(2-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-2-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-2-il)acetonitrilo,

1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazin-2-ona,

4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazin-2-ona,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-etilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2),

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1),

(R)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

(S)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina,

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 2),

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 1),

(R)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina,

(S)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina,

2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida,

ácido (E)-3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acrílico,

ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico,

2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ol,

ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1),

ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2),

ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

(S)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol,

(R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol,

1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol,

2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida,

1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona,

1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)etan-1-ona,

(S)-5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)piperidin-2-ona,

5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona,

ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)pentanoico,

ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butanoico,

1-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol,

ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético.

Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico,

ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico,

ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico,

ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico,

ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico,

o sales farmacéuticamente aceptables de estas.

Debe entenderse que cualquiera de las definiciones, reivindicaciones, aspectos o modalidades de los grupos variables de las Fórmulas descritas en la presente, puede combinarse con cualesquiera otras definiciones, reivindicaciones, aspectos o modalidades en la presente (a menos que el contexto no lo permita) para proporcionar modalidades adicionales de la especificación.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato,

bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yoduro de hidrógeno/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, sulfato/hidrogenosulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y lo similar. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfosalicílico, y lo similar.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, amoniaco y sales de

amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, y lo similar. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente pueden sintetizarse a partir de una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacerse reaccionar las formas ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na^+, Ca^{2+}, Mg^2+, o hidróxido K^+, carbonato, bicarbonato o lo similar), o al hacer reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es conveniente el uso de medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Se

pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., “J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También debe entenderse que ciertos compuestos descritos en la presente, y sales farmacéuticamente de estos, pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas y anhidras. Debe entenderse que los compuestos en la presente abarcan todas estas formas solvatadas. En aras de la claridad, esto incluye tanto las formas solvatadas (p. ej., hidratadas) de la forma libre del compuesto, así como las formas solvatadas (p. ej., hidratadas) de la sal del compuesto.

Cualquier fórmula brindada en la presente también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente para los compuestos descritos en la presente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplacen por un átomo del mismo elemento pero con diferente número de masa. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos en la presente y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y

yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{125}I. Los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

Los compuestos descritos en la presente pueden tener diferentes formas isoméricas. El término “isómero óptico,” “estereoisómero” “enantiómero” o “diastereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado descrito en la presente. Se entiende que un sustituyente puede estar unido en un centro quiral de un átomo de carbono y, por lo tanto, los compuestos descritos incluyen enantiómeros, diastereómeros y racematos. El término “enantiómero” incluye pares de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla racémica. El término (+/-) se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los términos “diastereómeros” o “diastereoisómeros” incluyen estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S.

Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada centro quiral puede especificarse mediante *R o S.* Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente se han aislado o preparado como un único enantiómero, pero tienen una configuración absoluta desconocida. En algunos casos, estos compuestos se etiquetan como (Isómero 1) o (Isómero 2). En el caso de un único enantiómero etiquetado así, debe entenderse que podría ser el enantiómero *R* o *S*. Por ejemplo, 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 1) (Ejemplo S8), podría ser (*R*)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1- (piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina o (*S*)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina y 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 2) (Ejemplo S7), podría ser (*S*)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina o (*R*)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il) propan-2-il)-9H-purina.

Se entiende que un experto en la técnica podría determinar la rotación óptica y/o la estereoquímica absoluta. Se entiende que tal descripción incluye otras formas estereoisoméricas del mismo compuesto, así como mezclas estereoisoméricas. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como *(R)*- o *(S)* -. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, tales como HPLC quiral.

Composiciones farmacéuticas

En algunas modalidades, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación,

respuesta alérgica, u otro problema o complicación, como se determine por un experto en la técnica.

Las composiciones descritas pueden tener una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la ruta particular de administración. Para información adicional sobre Routes of Administration and Dosage Regimes el lector se referirá al capítulo 25. 3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente pueden administrarse

convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles y pueden estar en forma sólida o líquida. Las tabletas y cápsulas pueden prepararse con agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes y/o surfactantes, tal como lauril sulfato de sodio. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes y/o conservantes. Las composiciones líquidas pueden encapsularse en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma de dosificación unitaria. Las formas de dosificación oral sólidas incluyen comprimidos, cápsulas de cubierta dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG, por sus siglas en inglés). Tales cápsulas de cubierta dura de dos piezas se pueden elaborar por ejemplo al llenar un compuesto de la Fórmula (I) en una cubierta de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Utilidades terapéuticas

El término “sujeto” incluye mamíferos de sangre caliente, por ejemplo, primates, perros, gatos, conejos,

ratas, y ratones. En algunas modalidades, el sujeto es un primate, por ejemplo, un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto padece de cáncer. En algunas modalidades, el sujeto necesita tratamiento (p. ej., el sujeto se beneficiaría biológica o médicamente del tratamiento). En algunas modalidades, el sujeto padece de cáncer.

El término “tratar,” “que trata” o “tratamiento,” así como “que alivia” o “aliviar” se refieren tanto a (1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas de, y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado y (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o ralentizan el desarrollo de una afección o trastorno patológico diana. Por lo tanto, entre los que necesitan tratamiento se encuentran aquellos que ya tienen el trastorno; aquellos propensos a tener el trastorno; y aquellos en quienes se va a prevenir el trastorno. En ciertos aspectos, esto incluye la mejora de uno o más síntomas de un cáncer, o la ralentización o retraso de la progresión del cáncer en un sujeto. El término “tratar,” “que trata,” “tratamiento,” “que alivia,” y “aliviar” también incluye la reducción o inhibición del crecimiento de un tumor o la proliferación de células cancerosas en un sujeto. En ciertos aspectos, un sujeto se “trata” exitosamente por cáncer de acuerdo con los métodos de la presente descripción si el

paciente muestra, p. ej., remisión total, parcial, o transitoria de un cierto tipo de cáncer.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer exhibe deficiencia de reparación por recombinación homóloga (HRD).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es un cáncer sólido, tal como cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata. En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es un cáncer de mama, de

ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es un cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es cáncer de mama. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es cáncer de ovario. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es cáncer de páncreas. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es cáncer de próstata. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de próstata positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de próstata positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de próstata positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto

descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es resistente al inhibidor de PARP (PARPi). En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de ovario resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de mama resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de próstata resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de páncreas resistente a PARPi.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el método comprende tratar un sujeto con tumores sólidos primarios y secundarios. En otras modalidades más, el método comprende tratar sujetos con tumores sólidos primarios. En otras modalidades más, el método comprende tratar sujetos con tumores sólidos secundarios.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es positivo a la mutación de ataxia telangiectasia mutada (ATM). En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es un cáncer hematológico, tal como la leucemia o el linfoma. En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es leucemia aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) o síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés). En otras modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es un cáncer sólido. En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o sarcoma.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es positivo para una mutación en genes que codifican proteínas de la anemia de Fanconi (FA) o genes similares a FA, que incluyen FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCP (SLX4), y FANCS (BRCA1).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es positivo para una mutación en genes que codifican proteínas de reparación de ADN, que incluyen RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD51L1, RAD51L2, RAD51L3, XRCC2, XRCC3, RAD52, RAD54, RAD54L, RAD54B, MRE11, NBS1, DMC1, CTIP (proteína que interactúa con CTBP), PALB2 (socio y localizador de BRCA2), RECQL4 (proteína similar a RecQ 4), BLM (síndrome de Bloom, similar a la helicasa RecQ), WRN (síndrome de Werner, similar a la helicasa RecQ), NBS1 (nibrina), y EMSY.

En algunas modalidades, se proporciona un método de tratamiento para el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es positivo para una mutación en uno o más genes asociados con la vía de reparación de rotura de doble cadena (DSB), que incluye AICDA, ALKBH3, APOBEC2, APOBEC4, APTX, ATF2, ATM, AURKA, BARD1, BRCA2, BRIP1, CBX3, CCNH, CDC16, CDC25A, CDC25B, CDC45, CDKN1A, CDKN2A, CHEK2, CLK2, CLSPN, CUL4A,

CUL5, DCLRE1A, DCLRE1C, DDB1, DKC1, DNMT3A, DNMT3B, DUT, EME2, ENDOV, EP300, ERCC4, ERCC5, FAN1, FANCG, FANCL, FBXO18, FEN1, GADD45A, GINS1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HELQ, INIP, INO80C, KDM4B, LIG3, LMO4, MAD2L2, MBD4, MGMT, MLH1, MNAT1, MPG, MRE11A, MSH2, MSH6, MTBP, MUTYH, NABP1, NBN, NEIL1, NEIL2, NEIL3, NEK1, NHEJ1, NTHL1, ORC6, PALB2, PARP2, PARP3, PAXIP1, PIF1, PMS2, POLB, POLE, POLK, POLL, POLM, POLN, PPP1CA, PRKDC, PRMT2, PROKR1, RAD21, RAD23B, RAD51, RAD51AP1, RAD52, RAD9A, RAD9B, RB1, RECQL4, RECQL5, REV1, RIF1, RINT1, RMI1, RNASEH1, RNASEH2A, RPA1, RPA2, RTEL1, SHPRH, SIRT6, SLX4, SMC5, SMG1, SMUG1, SPO11, SUMO1, SUMO2, SUV39H1, SUV420H2, SWI5, TDG, TELO2, THOC1, TICRR, TNKS, TNKS2, TOP1, TOP2A, TOP3A, TOP3B, TREX2, TRP53 BP1, UBE2N, UNG, UVSSA, WRN, XAB2, XRCC2, XRCC3, y/o, XRCC5.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en donde el cáncer exhibe la deficiencia de reparación por recombinación homóloga (HRD).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es un cáncer sólido, tal como cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata. En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es un cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es un cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata que comprende una mutación BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de mama. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de mama positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la

presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de ovario. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de ovario positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de páncreas. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de páncreas positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de próstata. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de próstata positivo para BRCA1 y/o BRCA2. En otras modalidades, el cáncer es cáncer

de próstata positivo para BRCA1. En otras modalidades más, el cáncer es cáncer de próstata positivo para BRCA2.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es un cáncer resistente al inhibidor de PARP (PARPi). En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de ovario resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de mama resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de próstata resistente a PARPi. En algunas modalidades, el cáncer resistente a PARPi es cáncer de páncreas resistente a PARPi.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende tratar un sujeto con tumores sólidos primarios y secundarios. En otras modalidades más, el método comprende tratar sujetos con tumores sólidos primarios. En otras modalidades más, el método comprende tratar sujetos con tumores sólidos secundarios.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es positivo a la mutación ataxia telangiectasia mutada (ATM). En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es un cáncer hematológico, tal como la leucemia o el linfoma. En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es leucemia aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML) o síndrome mielodisplásico (MDS). En otras modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es un cáncer sólido. En ciertas modalidades, el cáncer con mutación ATM positiva es cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o sarcoma.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es positivo para una mutación en genes que codifican proteínas de anemia de Fanconi (FA) o genes similares a FA, que incluyen FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1

(BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (RALB2), FANCP (SLX4), y FANCS (BRCA1).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es positivo para una mutación en genes que codifican proteínas de reparación de ADN, que incluyen RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD51L1, RAD51L2, RAD51L3, XRCC2, XRCC3, RAD52, RAD54, RAD54L, RAD54B, MRE11, NBS1, DMC1, CTIP (proteína que interactúa con CTBP), PALB2 (socio y localizador de BRCA2), RECQL4 (proteína similar a RecQ 4), BLM (síndrome de Bloom, similar a la helicasa RecQ), WRN (síndrome de Werner, similar a la helicasa RecQ), NBS1 (nibrina), y EMSY.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el cáncer es positivo para una mutación en uno o más genes asociados con la vía de reparación de rotura de doble cadena (DSB), que incluye AICDA, ALKBH3, APOBEC2, APOBEC4, APTX, ATF2, ATM, AURKA, BARD1, BRCA2, BRIP1, CBX3, CCNH, CDC16, CDC25A, CDC25B, CDC45, CDKN1A, CDKN2A, CHEK2, CLK2,

CLSPN, CUL4A, CUL5, DCLRE1A, DCLRE1C, DDB1, DKC1, DNMT3A, DNMT3B, DUT, EME2, ENDOV, EP300, ERCC4, ERCC5, FAN1, FANCG, FANCL, FBXO18, FEN1, GADD45A, GINS1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HELQ, INIP, INO80C, KDM4B, LIG3, LMO4, MAD2L2, MBD4, MGMT, MLH1, MNAT1, MPG, MRE11A, MSH2, MSH6, MTBP, MUTYH, NABP1, NBN, NEIL1, NEIL2, NEIL3, NEK1, NHEJ1, NTHL1, ORC6, PALB2, PARP2, PARP3, PAXIP1, PIF1, PMS2, POLB, POLE, POLK, POLL, POLM, POLN, PPP1CA, PRKDC, PRMT2, PROKR1, RAD21, RAD23B, RAD51, RAD51AP1, RAD52, RAD9A, RAD9B, RB1, RECQL4, RECQL5, REV1, RIF1, RINT1, RMI1, RNASEH1, RNASEH2A, RPA1, RPA2, RTEL1, SHPRH, SIRT6, SLX4, SMC5, SMG1, SMUG1, SPO11, SUMO1, SUMO2, SUV39H1, SUV420H2, SWI5, TDG, TELO2, THOC1, TICRR, TNKS, TNKS2, TOP1, TOP2A, TOP3A, TOP3B, TREX2, TRP53 BP1, UBE2N, UNG, UVSSA, WRN, XAB2, XRCC2, XRCC3, y/o, XRCC5.

Terapia de combinación

Los compuestos de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también puede administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula

(I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo ingrediente activo, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de PARP, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib, AZD9574 (WO 2021/260092), AZD5305 (WO 2021/013735), talazoparib, niraparib, o rucaparib. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib, AZD9674, o AZD5305. En modalidades particulares, el cáncer es cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata. En ciertas modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib y el cáncer es cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es niraparib y el cáncer es cáncer de ovario. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es rucaparib y el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de próstata. En otras modalidades, el

inhibidor de PARP es talazoparib y el cáncer es cáncer de mama o cáncer de próstata.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de ATR, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de ATR es AZD6738 (WO 2011/154737).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de DNA-PK, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de DNA-PK es AZD7648 (WO 2018/114999).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I),

un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un conjugado anticuerpo-fármaco, en donde el compuesto y el conjugado anticuerpo-fármaco se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco es trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en ciertas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco es un conjugado anticuerpo-fármaco TOPOisomerasa. En modalidades particulares, el cáncer es cáncer de mama, cáncer gástrico o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un fármaco anticancerígeno basado en platino, en donde el compuesto y el fármaco anticancerígeno basado en platino se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el fármaco anticancerígeno basado en platino es cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, lobaplatino, tetranitrato de triplatino, picoplatino, o satraplatino.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un taxano, en donde el compuesto y el fármaco anticancerígeno basado en platino se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el taxano es docetaxel.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con inmunoterapia, en donde el compuesto y la inmunoterapia se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, la inmunoterapia es un anticuerpo, tal como durvalumab. En modalidades particulares, la inmunoterapia es durvalumab y el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un segundo ingrediente activo, en donde el

compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un inhibidor de PARP, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib, AZD9574 (WO 2021/260092), AZD5305 (WO 2021/013735), talazoparib, niraparib, o rucaparib. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib, AZD9674, o AZD5305. En ciertas modalidades, el inhibidor de PARP es olaparib y el cáncer es cáncer de mama, de ovario, de páncreas, o de próstata. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es niraparib y el cáncer es cáncer de ovario. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es rucaparib y el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de próstata. En otras modalidades, el inhibidor de PARP es talazoparib y el cáncer es cáncer de mama o cáncer de próstata.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el

tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un inhibidor de ATR, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de ATR es AZD6738 (WO 2011/154737).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un inhibidor de DNA-PK, en donde el compuesto y el segundo ingrediente activo se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el inhibidor de DNA-PK es AZD7648 (WO 2018/114999).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un conjugado anticuerpo-fármaco, en donde el compuesto y el conjugado anticuerpo-fármaco se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco es trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en ciertas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco es un conjugado anticuerpo-fármaco TOPOisomerasa. En modalidades particulares, el

cáncer es cáncer de mama, cáncer gástrico o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

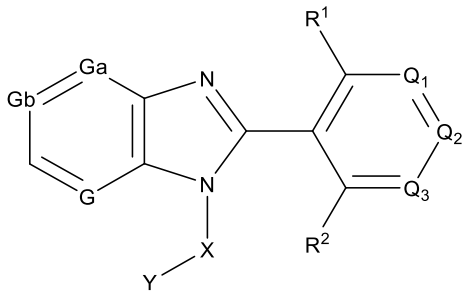
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un fármaco anticancerígeno basado en platino, en donde el compuesto y el fármaco anticancerígeno basado en platino se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el fármaco anticancerígeno basado en platino es cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, lobaplatino, tetranitrato de triplatino, picoplatino, o satraplatino. En modalidades particulares, el fármaco anticancerígeno basado en platino es carboplatino.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con un taxano, en donde el compuesto y el fármaco anticancerígeno basado en platino se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, el taxano es docetaxel.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), un compuesto descrito en la

presente, un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita en combinación con inmunoterapia, en donde el compuesto y la inmunoterapia se administran de manera concurrente, secuencial o en mezcla. En ciertas modalidades, la inmunoterapia es un anticuerpo, tal como durvalumab. En modalidades particulares, la inmunoterapia es durvalumab y el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Otro aspecto de la presente especificación proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un proceso adecuado se ilustra mediante las siguientes variantes de proceso representativas en las que, a menos que se indique de cualquier otra manera, G, G_a, G_b, Q_1, Q_2, Q_3 y R^1, R^2, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y Z_a/Z_{aa}, Z_b/Z_{bb}, Z_c/Z_{cc} tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describen junto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la técnica de un químico orgánico.



(I)

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden elaborarse mediante, por ejemplo:

a) 1. mediante la reacción de otro compuesto de la Fórmula (I) donde Q^1, Q^2 o Q^3 es C-OH con un alcohol primario o secundario en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la reacción de Mitsunobu (p. ej. Ejemplo 1);

o por reacción con un haluro primario o secundario en condiciones típicas para la sustitución nucleofílica, p. ej., un disolvente adecuado tal como DMA o DMF en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio a una temperatura adecuada (0-120 °C) con o sin un grupo protector para otras funcionalidades.

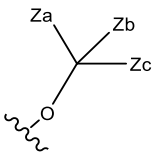
2. por reacción de otro compuesto de la Fórmula (I) donde Q^1, Q^2 o Q^3 es C-LG, siendo LG un grupo saliente tal como halógeno, con una amina adecuada (p. ej. Ejemplo 19) en condiciones

conocidas en la técnica, opcionalmente catalizado por complejos metálicos tales como catalizadores de paladio adecuados para reacciones de aminación de Buchwald-Hartwig.

3. por reacción de otro compuesto de la Fórmula (I) donde Q^1, Q^2 o Q^3 es C-LG, siendo LG un grupo saliente tal como halógeno, con un alcohol adecuado (p. ej. Ejemplo 20) en condiciones conocidas en la técnica (p. ej. reacción en la presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio para formar el alcóxido), opcionalmente catalizado por complejos metálicos tales como catalizadores de paladio (p. ej. RockPhos Pd G3) adecuados para reacciones de formación de éter.

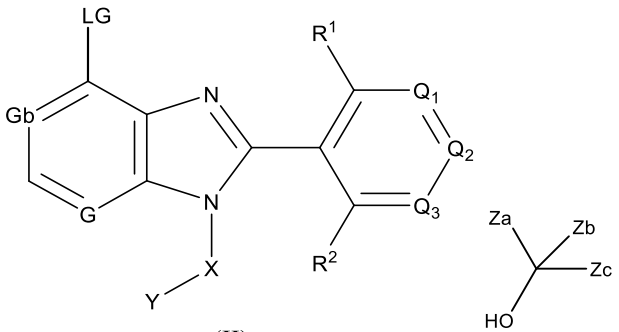
Más generalmente, un compuesto de la Fórmula (I) puede elaborarse a partir de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., acoplamiento de amida en el Ejemplo N1, aminación reductora en el Ejemplo N6).

El compuesto de la Fórmula (I) donde Q^1, Q^2 o Q^3 es C-OH o donde Q^1, Q^2 o Q^3 es C-LG puede elaborarse mediante métodos ilustrados a continuación

b) Cuando G_a es CR^5 y R^5 es 

, por reacción de otro compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (III), donde LG es un

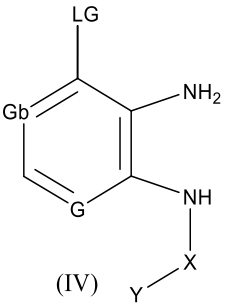
grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo haluro tal como F, Cl o Br, o trifluorometanosulfonato (triflato). Las condiciones para la reacción pueden usar un disolvente adecuado (por ejemplo THF) en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio o LHMDS) y una temperatura adecuada (tal como de 0 °C a temperatura ambiente), con o sin un grupo protector para otras funcionalidades.



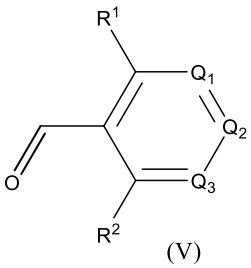
(II) (III)

El compuesto de la Fórmula (II) puede elaborarse por reacción del compuesto de la Fórmula (IV) con el compuesto de la Fórmula (V). Las condiciones para la reacción implicaron un procedimiento de una sola etapa como se describe en el párrafo (d). La reacción puede convertirse en un procedimiento de dos etapas con el aislamiento del compuesto Intermedio de la Fórmula (VI). Las condiciones para la reacción se describen en el párrafo (d).

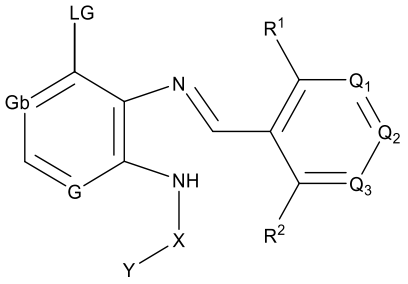
Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (II) puede elaborarse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula (IVa) con el compuesto de la Fórmula (V). Las condiciones para la reacción se describen en el párrafo (d).



(IV)

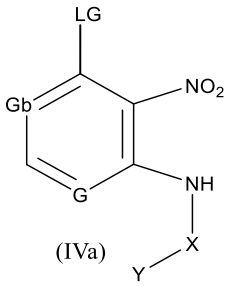


(V)



(VI)

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (IV) puede elaborarse mediante la reacción de las Fórmulas (IVa) por reducción del grupo nitro al grupo amino, como se describe en el párrafo (d)

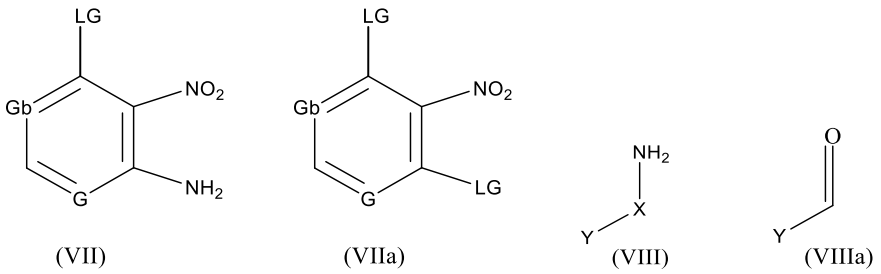


(IVa)

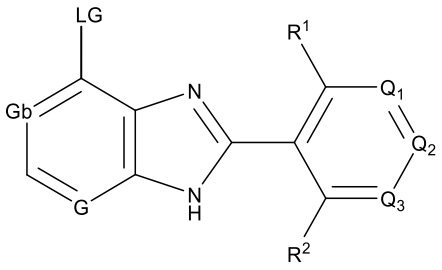
cuando X= CH_2, el compuesto de la Fórmula (IVa) puede elaborarse a partir de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (VII) y el compuesto de la Fórmula (VIIIa) en

condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la aminación reductora.

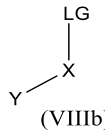
Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (IVa) puede elaborarse a partir de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (VIIa) y el compuesto de la Fórmula (VIII). Las condiciones para la reacción pueden usar un disolvente inerte (por ejemplo DMF) en presencia de una base (tal como trietilamina) y una temperatura adecuada (p. ej., temperatura ambiente).



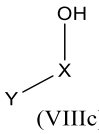
Alternativamente, los compuestos (II) pueden obtenerse a partir de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (IIa) y el compuesto de la Fórmula (VIIIb) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la sustitución nucleofílica o de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (IIa) y el compuesto de la Fórmula (VIIIc) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para las reacciones de Mitsunobu.



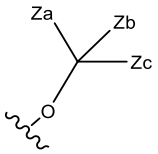
(IIa)



(VIIIb)

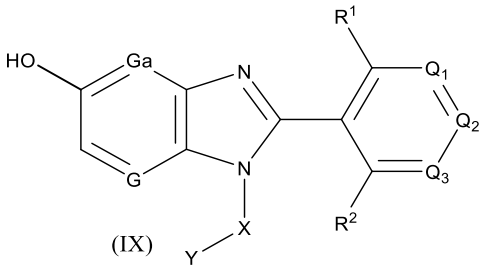


(VIIIc)

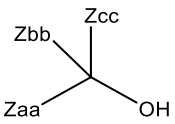
c) Cuando G_b es CR^5 y R^5 es 

, mediante la reacción de otro compuesto de la Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (X) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la reacción de Mitsunobu,

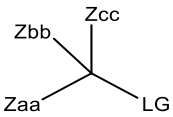
o mediante la reacción de sustitución nucleofílica de otro compuesto de la Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (Xa), donde LG es un grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo haluro tal como Cl, Br o I). Las condiciones para la reacción de sustitución nucleofílica pueden usar un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo, DMF o DMA) en presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de potasio) y una temperatura adecuada (entre 0-120 °C) con o sin un grupo protector para otras funcionalidades.



(IX)



(X)



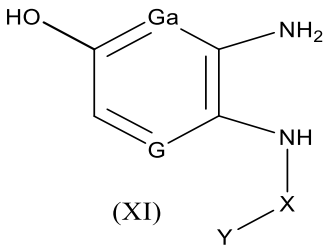
(Xa)

El compuesto de la Fórmula (IX) puede elaborarse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula (XI) con el compuesto de la Fórmula (V), con o sin un grupo protector para el grupo hidroxi.

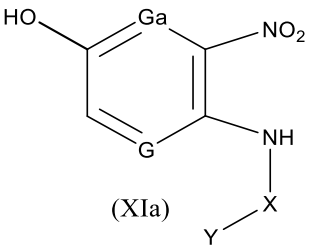
El compuesto de la Fórmula (IX) también puede elaborarse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula (XIa) con el compuesto de la Fórmula (V), con o sin un grupo protector para el grupo hidroxi.

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (XI) puede elaborarse a partir del compuesto de la Fórmula (XIa) por reducción del grupo nitro al grupo amino.

Las condiciones para las reacciones anteriores se ilustran en el párrafo (d).



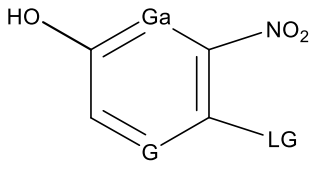
(XI)



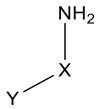
(XIa)

El compuesto de la Fórmula (XIa) puede elaborarse por reacción del compuesto de la Fórmula (XII) con el

compuesto de la Fórmula (VIII) donde LG es un grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo haluro (tal como F o Cl) o trifluorometanosulfonato (triflato); con o sin un grupo protector para el grupo hidroxi.



(XII)



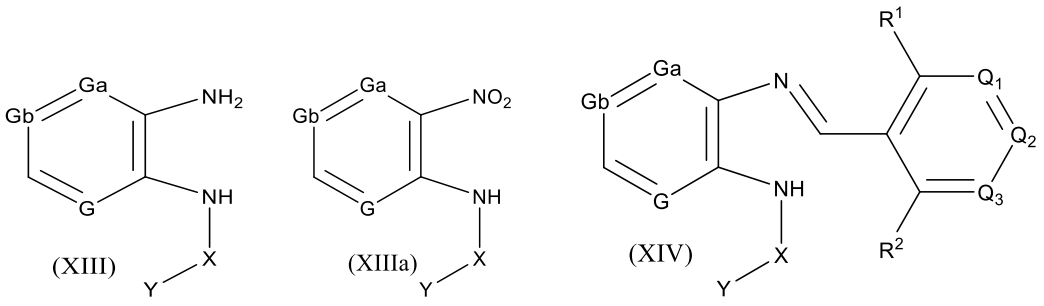
(VIII)

d) por reacción del compuesto de la Fórmula (XIII) con el compuesto de la Fórmula (V). Las condiciones para la reacción implicaron un procedimiento de una etapa y pueden usar un disolvente adecuado (por ejemplo, EtOH, isopropanol, dioxano o DMSO) y una temperatura adecuada (60-120 °C), opcionalmente en la presencia de un oxidante suave (tal como cloruro de hierro (III) y/u oxígeno atmosférico) y/o un ácido (p. ej. ácido p-toluenosulfónico, ácido acético) y/o un catalizador (p. ej. acetato de cobre (II) en el Ejemplo 8). La reacción puede convertirse en un procedimiento de dos etapas con el aislamiento del compuesto Intermedio de la Fórmula (XIV), donde se añade un oxidante

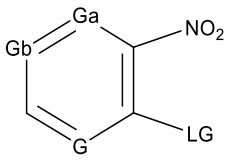
suave (p. ej. cloruro de hierro (III) y/u oxígeno) para la segunda etapa.

Alternativamente mediante la reacción del compuesto de la Fórmula (XIIIa) con el compuesto de la Fórmula (V) para la reacción puede usar un disolvente adecuado (por ejemplo NMP y agua) en presencia de un agente reductor suave tal como ditionato de sodio (también conocido como hidrosulfito de sodio) a una temperatura adecuada (p. ej., 80-120 °C).

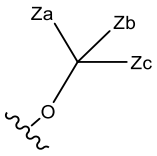
Alternativamente el compuesto de la Fórmula (XIII) puede elaborarse a partir del compuesto de la Fórmula (XIIIa) por reducción del grupo nitro al grupo amino (p. ej., en presencia de hierro con un disolvente adecuado tal como etanol)



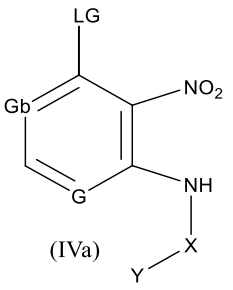
El compuesto de la Fórmula (XIIIa) puede elaborarse por reacción del compuesto de la Fórmula (XV) y otro compuesto de la Fórmula (VIII) donde LG es un grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo haluro (tal como F o Cl) o trifluorometanosulfonato (triflato) o metanosulfonilo.



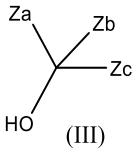
(XV)

Cuando G_a es CR^5 y R^5 es 

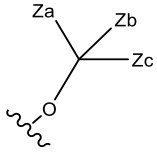
, el compuesto de la Fórmula (XIIIa) puede elaborarse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula (IVa) con el compuesto de la Fórmula (III). Las condiciones para la reacción pueden usar un disolvente adecuado (por ejemplo THF) en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio o LHMDS) y una temperatura adecuada (como la temperatura ambiente) con o sin un grupo protector para otras funcionalidades



(IVa)

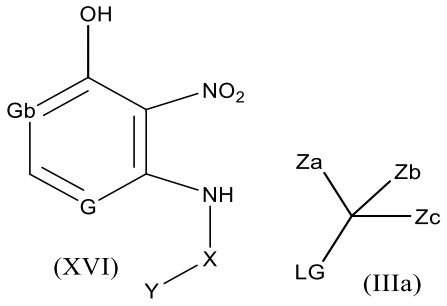


(III)

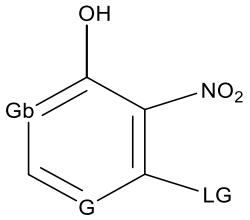
Cuando G_a es CR^5 y R^5 es 

, el compuesto de la Fórmula (XIIIa) también se puede elaborarse por

reacción de otro compuesto de la Fórmula (XVI) con un compuesto de la Fórmula (III) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la reacción de Mitsunobu, o por reacción (sustitución nucleofílica) de otro compuesto de la Fórmula (XVI) con un compuesto de la Fórmula (IIIa), donde LG es un grupo saliente conocido en la técnica, por ejemplo haluro tal como Cl, Br o I). Las condiciones para la reacción de sustitución nucleofílica pueden usar un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo, DMF o DMA) en la presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de potasio) y una temperatura adecuada (entre 0-120 °C) con o sin un grupo protector para otras funcionalidades.

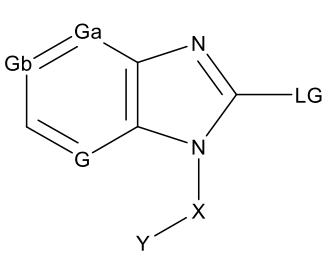


El compuesto de la Fórmula (XVI) puede elaborarse por reacción de otro compuesto de la Fórmula (XVII) y otro compuesto de la Fórmula (VIII) con o sin un grupo protector para el hidroxilo y otras funcionalidades

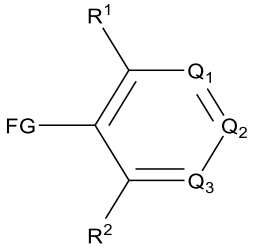


(XVII)

(e) por reacción del compuesto de la Fórmula (XVIII), cuando LG es un grupo saliente conocido en la técnica por ejemplo haluro tal como Cl, Br o I, con el compuesto de la Fórmula (XIX) cuando FG es un grupo funcional adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado (p. ej. reacción de Suzuki) tales como un éster de boronato o ácido borónico. Las condiciones de la reacción se ilustran en el Ejemplo 5.

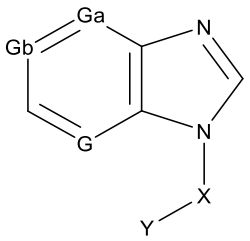


(XVIII)



(XIX)

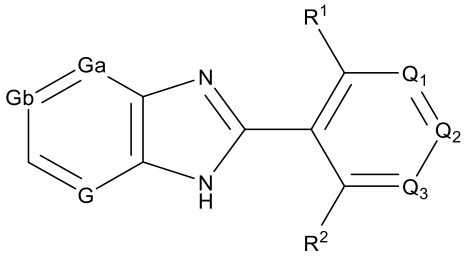
El compuesto de la Fórmula (XVIII) puede elaborarse a partir del compuesto de la Fórmula (XX), por ejemplo por bromación (cuando LG es Br) como se describe en el Ejemplo 5.



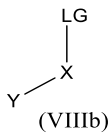
(XX)

(f) a partir de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (XXI) y el compuesto de la Fórmula (VIIIb) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para la sustitución nucleofílica (p. ej., Ejemplo 23).

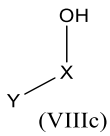
o de la reacción entre el compuesto de la Fórmula (XXI) y el compuesto de la Fórmula (VIIIc) en condiciones conocidas en la técnica como adecuadas para reacciones de Mitsunobu.



(XXI)



(VIIIb)



(VIIIc)

Se entiende que el compuesto de la Fórmula (XXI), por analogía con el compuesto de la Fórmula (I), puede

elaborarse por reacción ya ilustrada en los párrafos de (a) a (e).

Ejemplos

Los compuestos descritos en esta especificación se ilustran además en los siguientes Ejemplos. Estos ejemplos se brindan solo a modo de ilustración y no son limitativos. En general:

Abreviaturas y condiciones experimentales generales

Los compuestos descritos en esta especificación se ilustran además en los siguientes Ejemplos. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw versión 20. 0. 2. 51. Estos ejemplos se brindan solo a modo de ilustración y no son limitativos. En general:

Los reactivos y disolventes (todos anhidro de grado HPLC) se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin ninguna purificación adicional a menos que se indique de cualquier otra manera. Todos los reactivos se pesaron y se manipularon en el aire a menos que se indique de cualquier otra manera. La salmuera se refiere a una solución saturada de NaCl. La concentración bajo presión reducida se refiere al uso de un evaporador rotatorio.

Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el rango de 17 a 25 °C y bajo una

atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno a menos que se indique de cualquier otra manera.

Las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria a presión reducida utilizando un baño de agua tibia o caliente o utilizando equipo Genevac o el evaporador Biotage v10 en vacío y los procedimientos de trabajo se llevaron a cabo después de la eliminación de sólidos residuales por filtración.

Las purificaciones mediate **cromatográficas ultrarrápidas** se realizaron en un sistema automatizado Teledyne Isco CombiFlash® Rf, Teledyne Isco CombiFlash® Companion® o CHEETAH® MP200 con detección UV integrada usando columnas de gel de sílice preempaquetadas (40-60 µm) o esféricas C18 (20-35 µm) usando las condiciones cromatográficas como se detalla en los datos experimentales correspondientes.

La **HPLC preparativa de fase inversa** se realizó en un sistema preparativo Agilent 1290 Infinity II equipado con un detector SQ MS (fuente ESI/APCI multimodo), con una columna Waters CSH C18 OBD (5 micrones de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud); Sistema Waters MassLynx con detección MS integrada, con una columna XBridge o Xselect CSH Prep C18 OBD (5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud); Gilson GX-281 con detección UV integrada, con columnas XBridge (10 µm, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud) o Sunfire C18 (10 µm, 19 mm de diámetro, 250 mm de

longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 0, 1—0, 3 % de amonio acuoso), agua (que contiene 0, 05 % de amoniaco acuoso y 10 mmol NH_4HCO_3), agua (que contiene 0, 1 % de ácido fórmico) o agua (que contiene 0, 05 % de TFA) y acetonitrilo o metanol como eluyentes.

La purificación mediante SFC preparativa se realizó en un sistema Sepiatec P100 SFC o en un sistema Waters Prep 100 SFC equipado con detector QDa MS, usando las condiciones cromatográficas como se detalla en los datos experimentales correspondientes.

La **HPLC quiral** preparativa se realizó con un sistema Gilson GX-281 con detección UV integrada y equipada con una de las columnas Chiralpak AS, AD, Chiralcel OD, OJ Chiralpak IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH (Daicel Chemical Industries, Ltd.) (R,R)-Whelk-O1, (S,S)-Whelk-O1 (Regis technologies, Inc.) columnas CHIRAL Celulose-SB, SC, SA (YMC Co., Ltd.) en diferentes tamaño de columna (250x20 mm, 250x30 mm) con un porcentaje indicado de etanol en hexano (% de Et/Hex) o isopropanol en hexano (% de IPA/Hex) como sistemas disolventes isocráticos.

Los rendimientos, cuando existen, no son necesariamente los máximos alcanzables.

En general, las estructuras de los productos terminados de la Fórmula (I) se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés); Los valores de desplazamiento

químico de ^{1}H-NMR en la escala delta y se expresan en ppm con medición contra TMS o picos de disolvente residual como estándares internos; los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron usando un espectrómetro Bruker Avance 500 a una frecuencia de protones de 500 MHz, espectrómetros Bruker Avance 400, Bruker Avance III HD o Bruker Avance Neo a una frecuencia de protones de 400 MHz o espectrómetros Bruker Avance III, Avance III HD o Avance III NEO a una frecuencia de protones de 300 MHz; las mediciones se tomaron a temperatura ambiente a menos que se especifique lo contrario; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, múltiplo; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de tripletes; br s, señal amplia; hept, hepteto.

En general, los productos finales de la Fórmula I también se caracterizaron por espectrometría de masas después de cromatografía líquida (LCMS o UPLC); se usó sílice C18 de fase inversa con un caudal de 1 ml/min y la detección fue por espectrometría de masas por electropulverización y por absorbancia UV/Vis registrando un rango de longitud de onda de 220-320 nm. La UPLC analítica se realizó usando una columna Waters Acquity UPLC CSH C18 con dimensiones 2, 1 x 50 mm y tamaño de partícula de 1, 7 micrones) se utilizó el análisis de gradiente usando mezclas decrecientemente polares como eluyente, por ejemplo mezclas decrecientemente polares

de agua (que contienen 0, 1 % v/v de ácido fórmico o 0, 3 % amoniaco v/v) como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B. Un método típico de UPLC analítico de 1,7 minutos se emplearía un gradiente de disolvente durante 1, 3 min, a 1 ml/min, desde una mezcla 97:3 de disolventes A y B respectivamente a una mezcla 3:97 de disolventes A y B. Además, se realizó LCMS usando un Shimadzu LCMS-2020 con ionización por electropulverización en modo de detección de iones positivos con bomba 20ADXR, muestreador automático SIL-20ACXR, horno de columna CTO-20AC, Detector PDA M20A y detector LCMS 2020 MS. LC se ejecutó en dos configuraciones: 1) Columna Halo C18 (2, 0 µm 3, 0 x 30 mm) en combinación con un gradiente (5-100 % de B en 1, 2 minutos) de agua y ácido fórmico - FA (0, 1 %) (A) y CH_3CN y FA (0, 1 %) (B) a un caudal de 1, 5 ml/min; 2) Columna Poroshell HPH C18 (2, 7 µm 3, 0 x 50 mm) en combinación con un gradiente (5-95 % de B en 2 minutos) de tampón acuoso de carbonato de amonio/amoniaco 46 mM a pH 10 (A) y MeCN (B) a un caudal de 1, 2 ml/min; 3) Columna Halo C18 (2, 0 µm 3, 0x30 mm) en combinación con un gradiente (5-95 % de B en 2 minutos) de agua y TFA (0, 05 %) (A) y CH_3CN y TFA (0, 05 %) a un caudal de 1, 5 ml/min (B). La temperatura del horno de columna (CTO-20AC) fue de 40, 0 °C. El volumen de inyección fue de 1 µl. La detección de PDA (SPD-M20A) estuvo en el rango de 190-400 nm. El detector MS, que se configuró con ionización por electropulverización como fuente ionizable; Modo de

adquisición: Escaneo; Flujo de gas nebulizador: 1, 5 l/min; Flujo de gas de secado:15 l/min; Voltaje del detector: Tensión de sintonización ± 0, 2 kv; Temperatura DL: 250 °C; Temperatura del bloque térmico: 250 °C; Rango de escaneo: 90, 00 - 900, 00 m/z. Se entiende que, salvo que se especifique lo contrario, el ion molecular reportado corresponde al [M+H]+, redondeado a la unidad inferior. Típicamente, a menos que se especifique lo contrario; para moléculas con múltiples patrones isotópicos (p. ej,. ^{35}Cl, ^{79}Br, ^{12}C) solo se reporta el isótopo menos común.

La purificación por intercambio iónico se realizó generalmente usando un cartucho SCX-2 (Biotage, sílice funcionalizado con ácido propilsulfónico. Fabricado usando un silano trifuncional. sin protección terminal).

La pureza intermedia se evaluó mediante cromatografía en capa fina, espectrometría de masas, HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y/o análisis NMR;

Se han usado las siguientes abreviaturas

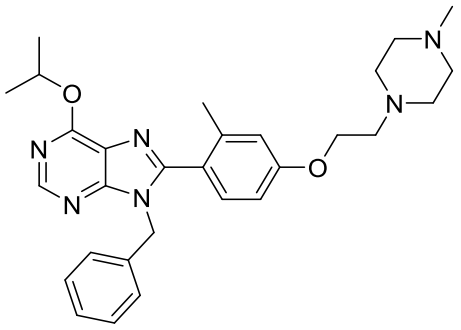
Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Ac.	acuoso
BINAP	2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
BOC	terc-butiloxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida

DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et_2O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
IPA o iPrOH	isopropanol
LCMS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
Ms_2O	anhídrido metanosulfónico
MTBE	Metil terc-butil éter
NMP	1-metil-2-pirrolidona
m/z	Relación masa - carga
NMR	Resonancia magnética nuclear
PDA	matriz de fotodiodos
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$PdCl_2(PPh_3)_2$	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	paladio-tetrakis(trifenilfosfina)
PPh_3	trifenilfosfina
RockPhos Pd G3	metanosulfonato de [(2-di- terc-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]-paladio(II)
rac	racémico
rac-BINAP Pd G3	ver número CAS: 2151915-22-7
ta / TA	temperatura ambiente
$scCO_2$	dióxido de carbono supercrítico
SCX	intercambiador de cationes fuerte
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	fluoruro de tetra-N-butilamonio
TBDPS	terc-butildifenilsililo
TEA	trietilamina
terc	terciario
TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	tetrametilsilano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
UV	ultravioleta

Ejemplo 1

9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina

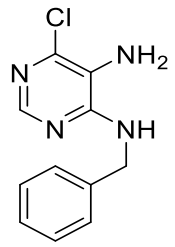


DIAD (0, 260 ml, 1, 34 mmol) se añadió gota a gota a 4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenol (200 mg, 0, 53 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (116 mg, 0, 80 mmol) y PPh_3 (392 mg, 1, 50 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 0, 05 % de NH_3 ac.) y MeCN como eluyentes. Las

fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (76 mg, 28 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 42 (6H, d), 1, 95 (3H, s), 2, 16 (3H, s), 2, 33 (8H, m), 2, 70 (2H, t), 4, 13 (2H, t), 5, 26 (2H, s), 5, 62 (1H, p), 6, 84 – 6, 94 (4H, m), 7, 18 – 7, 31 (4H, m), 8, 55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 501.

4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenol usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

N4-bencil-6-cloropirimidin-4,5-diamina

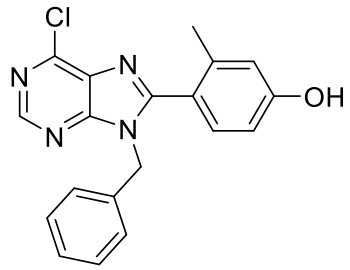


Una mezcla de fenilmetanamina (47, 0 g, 439 mmol) y trietilamina (74, 0 g, 732 mmol) se añadió gota a gota a 4,6-dicloropirimidin-5-amina (60 g, 366 mmol) en DMA (400 ml) a 100 °C durante un periodo de 20 minutos bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (1000 ml) bajo agitación. El precipitado resultante se

recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó a 60 °C para proporcionar N4-bencil-6-cloropirimidin-4.5-diamina (60, 0 g, 70 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 4, 65 (2H, d), 5, 11 (2H, s), 7, 19—7, 29 (1H, m), 7, 29—7, 45 (5H, m), 7, 76 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

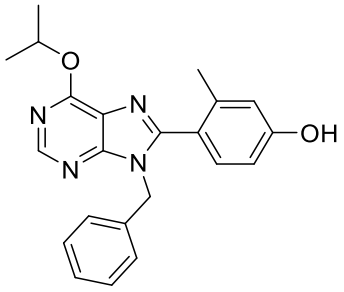
4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il) -3-metilfenol



4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (580 mg, 4, 26 mmol) se añadió a N4-bencil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (500 mg, 2, 13 mmol) y cloruro de hierro (III) soportado sobre gel de sílice (6, 91 g, 6, 39 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida. El filtrado se recogió por filtración, el precipitado se lavó con EtOAc (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (que contiene 0, 05 % de NH_4HCO_3).

Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(9-bencil-6-cloro-9H-purina-8-il)-3-metilfenol (230 mg, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 94 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 70 – 6, 75 (2H, m), 6, 87 – 6, 92 (2H, m), 7, 19 – 7, 26 (4H, m), 8, 81 (1H, s), 9, 94 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 351.

4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenol

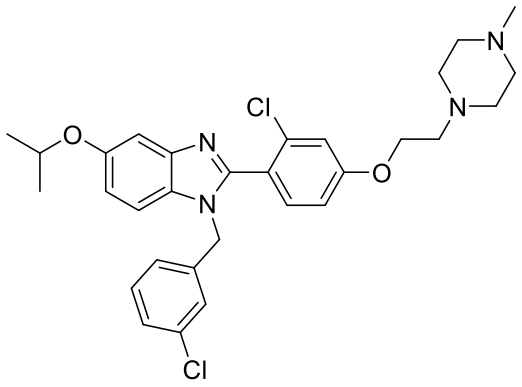


NaH (50, 2 mg, 1, 25 mmol) se añadió en porciones a 4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-metilfenol (220 mg, 0, 63 mmol) e IPA (0, 097 ml, 1, 25 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenol (210 mg, 89 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 41 (6H, d), 1, 90 (3H, s), 5, 26 (2H, s), 5, 61 (1H, p), 6,

68 – 6, 75 (2H, m), 6, 84 – 6, 90 (2H, m), 7, 13 – 7, 25 (4H, m), 8, 54 (1H, s), 9, 85 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 375.

Ejemplo 2

2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol

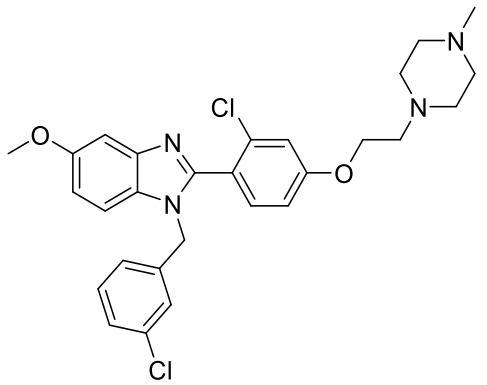


2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (125 mg, 0, 24 mmol), 2-bromopropano (0, 046 ml, 0, 49 mmol) y carbonato de potasio (169 mg, 1, 22 mmol) se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 1 % de amonio acuoso) y MeCN como

eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol (14 mg, 10 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 1, 32 (3H, s), 1, 33 (3H, s), 2, 27 (3H, s), 2, 43 – 2, 72 (6H, m), 2, 84 (2H, t), 3, 30 (2H, p), 4, 19 (2H, d), 4, 55 – 4, 64 (1H, m), 5, 26 (2H, s), 6, 86 (1H, dt), 6, 93 (2H, dd), 7, 01 (1H, dd), 7, 15 – 7, 23 (4H, m), 7, 31 (1H, d), 7, 35 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 553.

2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol

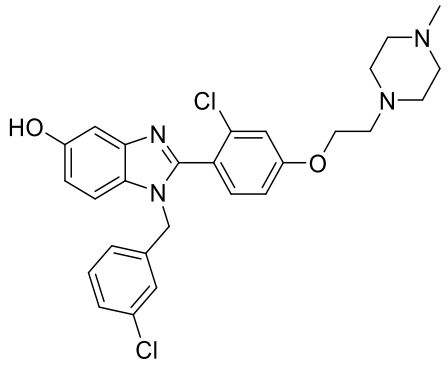


Una solución de 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído crudo (578 mg, 1, 02 mmol) en NMP

(3 ml) se añadió en una porción a una suspensión agitada de N- (3-clorobencil)-4-metoxi-2-nitroanilina (299 mg, 1, 02 mmol, disponible comercialmente en Princeton BiolMolecular Research Inc., Identificador ACD: MFCD12564576) y ditionito de sodio (628 mg, 3, 07 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), agua (50 ml), y salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó sobre gel de sílice (1 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM con amoníaco como modificador. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4- (2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (213 mg, 40 %) como un sólido blanco. Las fracciones impuras se combinaron, se concentraron al vacío y se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 1 % de NH_3 ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1- (3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (92 mg, 17 %) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2, 30 (3H, s), 2, 48 (4H, s), 2, 63 (4H, s), 2, 84 (2H, t), 3, 87 (3H, s), 4, 14 (2H, t), 5, 17 (2H, s), 6, 82 (1H, d), 6, 88 (1H, dd), 6, 91 (1H, dd), 6, 95 (1H, s), 7, 04 – 7, 1 (2H, m), 7, 15 (1H, t), 7, 18 – 7, 22 (1H, m), 7, 35 (2H, s). *m/z*: ES+ 525 [M+H]+ 525.

2-(2-cloro-4-(2- (4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol



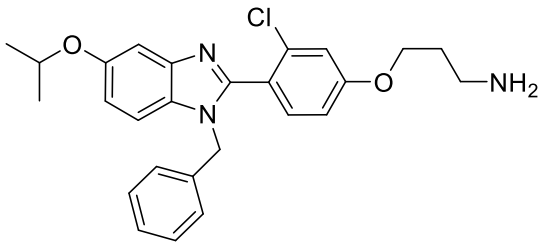
Una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1, 52 ml, 1, 52 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (0, 20 g, 0, 38 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) a 0 °C durante un periodo de 2 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con 2M HCl (5 ml) y se evaporó para eliminar el DCM. Se añadió DMSO (2 ml) y la solución

resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en fase inversa sobre sílice, gradiente de elución de 5 a 95 % de MeCN en agua con 0, 1 % de ácido fórmico como modificador. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (150 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2, 64 (3H, s), 2, 81 – 2, 96 (6H, m), 3, 06 (4H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 15 (2H, s), 6, 83 (2H, td), 6, 87 (1H, dd), 6, 93 (1H, s), 7 – 7, 06 (2H, m), 7, 12 – 7, 22 (2H, m), 7, 29 – 7, 35 (2H, m), 8, 38 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 511.

2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído usado como material de partida se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 3

3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina

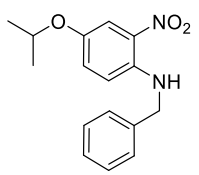


TFA (2 ml, 25, 96 mmol) se añadió lentamente a (3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-

clorofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0, 18 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó en un aceite crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 0, 05 % de NH3 ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina (27 mg, 33 %) como un aceite amarillo que se solidificó al reposar. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1, 39 (6H, d), 1, 97 – 2, 07 (2H, m), 2, 99 (2H, t), 4, 13 (2H, t), 4, 58 (1H, p), 5, 23 (2H, s), 6, 88 (2H, dt), 6, 97 – 7, 03 (2H, m), 7, 06 – 7, 13 (2H, m), 7, 25 (3H, dd), 7, 33 – 7, 41 (2H, m). 2H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 450.

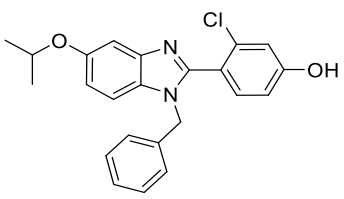
(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil) carbamato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

N-bencil-4-isopropoxi-2-nitroanilina



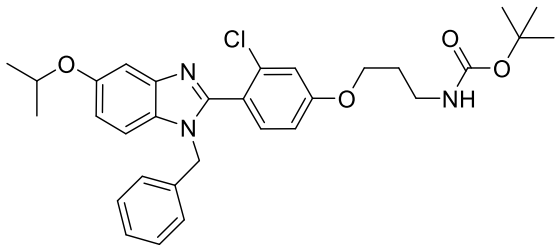
Fenilmetanamina (2, 37 g, 22, 1 mmol) se añadió lentamente a DIEA (7, 02 ml, 40, 2 mmol) y 1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno (4 g, 20, 1 mmol, disponible comercialmente) en DMA (10 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (20 ml x 1), $NaHCO_3$ saturado (20 ml x 1), y salmuera saturada (20 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar material crudo. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1: 6), para proporcionar N-bencil-4-isopropoxi-2-nitroanilina (4, 50 g, 78 %) como un aceite rojo que se solidificó al reposar. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 22 (6H, d), 4, 47 (1H, hept), 4, 60 (2H, d), 6, 88 (1H, d), 7, 18 (1H, dd), 7, 25 (1H, ddd), 7, 29 – 7, 39 (4H, m), 7, 51 (1H, d), 8, 51 (1H, t). m/z (ES+), [M+H]+ = 287.

4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol - Ejemplo A1



Una solución de ditionito de sodio (7, 30 g, 41, 9 mmol) en agua (5, 00 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de N-bencil-4-isopropoxi-2-nitroanilina (3 g, 10, 5 mmol) y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1, 80 g, 11, 5 mmol) en NMP (20 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera saturada (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar una goma amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de éter de petróleo en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4- (1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol (2, 30 g, 56 %) como un aceite amarillo que se solidificó al reposar. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (6H, d), 4, 60 (1H, p), 5, 25 (2H, s), 6, 85 (2H, td), 6, 93 — 7, 04 (3H, m), 7, 15 — 7, 30 (4H, m), 7, 30 (1H, t), 7, 37 (1H, d), 10, 41 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 393.

(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil) carbamato de terc-butilo - Ejemplo A2

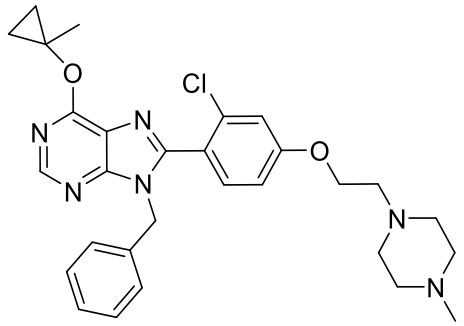


DIAD (1, 00 g, 4, 96 mmol) se añadió gota a gota a 4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol (1, 5 g, 3, 82 mmol), (3-hidroxipropil) carbamato de terc-butilo (0, 803 g, 4, 58 mmol) y Ph_3P (1, 50 g, 5, 73 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc: éter de petróleo (200 ml, 1:5). El sólido se filtró y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (30 ml), $NaHCO_3$ saturado (30 ml), y salmuera saturada (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo (900 mg, 43 %) como una goma amarilla. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1, 38 (6H, d), 1, 46 (9H, s), 2, 03 (2H, q), 3, 35 (2H, q), 4, 07 (2H, t), 4, 58 (1H, hept), 4, 74 (1H, s), 5, 22 (2H, s), 6, 87 (2H, ddd), 6, 95 — 7, 02 (2H,

m), 7, 06 (1H, d), 7, 09 (1H, d), 7, 25 (3H, dd), 7, 35 (1H, d), 7, 39 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 550.

Ejemplo 4

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2- (4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

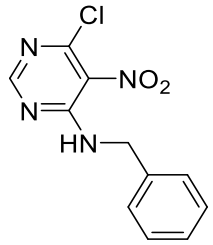


A una solución agitada de (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi) pirimidin-4-amina (82 g crudo, calculado como 129 mmol, 1, 00 equivalente) en IPA (820 ml) se añadió $FeCl_3$ (32 g, 193 mmol, 1, 50 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1, 5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de H_2O, la capa acuosa se ajustó a pH=10 con NaOH y se extrajo con DCM/IPA (6:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ y salmuera saturados (1000 ml x 5), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se aplicó sobre una columna de

gel de sílice, que eluye con una solución de DCM/amoniaco (3, 5M en MeOH) (1:0-1:20). La mezcla resultante se purificó adicionalmente mediante SFC (columna OptiChiral-C9-5, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) que eluye con 50 % de $scCO_2$, y MeOH (que contiene 0, 1 % de 2M NH_3-MeOH) y se concentró al vacío por debajo de 40 °C para proporcionar un sólido amarillo, que se suspendió en Et_2O (10V) durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purina (32, 4 g, 45 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0, 76 - 0, 88 (2H, m), 1, 01 - 1, 26 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 31 (3H, s), 2, 37 - 2, 57 (4H, m), 2, 64 (4H, br s), 2, 85 (2H, t), 4, 15 (2H, t), 5, 34 (2H, s), 6, 82 (1H, dd), 6, 93 (2H, dd), 7, 06 (1H,d), 7, 13 - 7, 21 (2H, m), 7, 14 - 7, 19 (2H, m), 8, 67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 533.

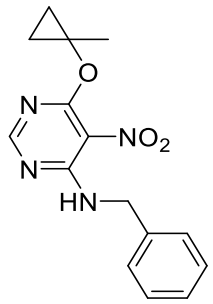
(E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi) pirimidin-4-amina usada como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina



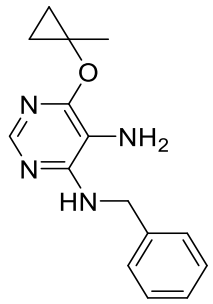
A una solución agitada de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (400 g, 2, 01 mol, 1, 00 equivalente) en DCM (4000 ml) se añadió TEA (228 g, 2, 26 mol, 1, 1 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Fenilmetanamina (243, 1 g, 2, 26 mol, 1, 1 equivalente) se cargó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla resultante se lavó con salmuera (1000 ml x 5), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1-1:1). Esto produjo N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (327 g, 60 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4, 82 (2H, d), 7, 28—7, 47 (5H, m), 7, 82 (1H, s), 8, 43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 265.

N-Bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina



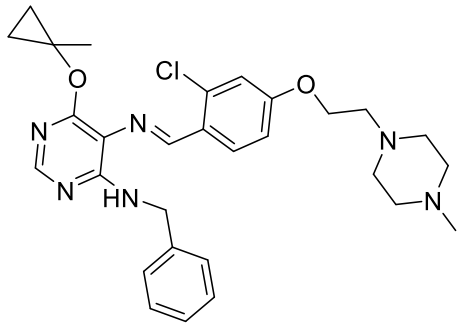
A una solución agitada de N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (210 g, 0, 79 mol, 1, 00 equivalente) en THF (2100 ml) se añadió 1-metilciclopropan-1-ol (114, 3 g, 1, 59 mmol, 2, 00 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. LHMDS (1980 ml, 1, 98 mol, 2, 50 equivalente) se cargó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1000 ml de NH4Cl, se extrajo con acetato de etilo (1500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2000 ml x 2), se secaron con Na2SO4 y se concentraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:50-1:20). Esto produjo N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (108 g, 45 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 92 (2H, t), 1, 62 (3H, s), 4, 70 (2H, d), 7, 17—7, 26 (1H, m), 7, 26—7, 39 (4H, m), 8, 33 (1H, s), 8, 86 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 301.

N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4,5-diamina



A una solución agitada de N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi) -5-nitropirimidin-4-amina (108 g, 360 mmol, 1, 00 equivalente) en EtOH (1080 ml) se añadió polvo de hierro (201 g, 3, 60 mol, 10 equivalente) y NH_4Cl (23, 2 g, 432 mmol, 1, 2 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite y se eluyó con EtOH. El filtrado se concentró in vacuo para dar un material crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, se eluyó con éter de petróleo: acetato de etilo de 10:1 a 1:3, para proporcionar N4-bencil-6- (1-metilciclopropoxi)pirimidin-4,5-diamina (77 g, 79 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 68 (2H, t), 0, 85 (2H, t), 1, 60 (3H, s), 4, 12 (2H, s), 4, 59 (2H, d), 6, 69 (1H, t), 7, 05—7, 41 (5H, m), 7, 72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 271.

(E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4-amina

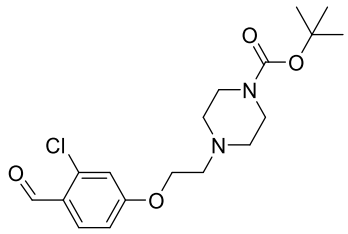


A una solución agitada de N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4,5-diamina (35 g, 129 mmol, 1, 00 equivalente) en MeOH/AcOH (20 V/1 V) se añadió 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) benzaldehído (47, 6 g, 168 mmol, 1, 30 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4-amina (82 g, crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0, 69 — 0, 81 (2H, m), 0, 98 — 1, 10 (2H, m), 1, 70 (3H, s), 2, 55 (3H, s), 2, 73 — 3, 10 (10H, m), 4, 08 - 4, 20 (2H, m), 4, 75 (2H, d), 6, 38 - 6, 49 (1H, m), 6, 77 — 6, 88 (1H, m), 6, 88 - 6, 97

(1H, m), 7, 24 – 7, 38 (5H, m), 8, 00 (1H, d), 8, 23 (1H, s), 9, 40 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 535.

2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

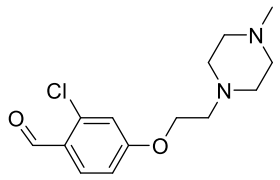
4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (300 g, 1, 92 mol, 1, 00 equivalente) en DMF (3000 ml) se añadieron 4-(2-cloroetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (643, 4 g, 2, 59 mol, 1, 35 equivalente.), K_2CO_3 (528, 8 g, 3, 84 mol, 2, 00 equivalente) y KI (63, 6 g, 0, 38 mol, 0, 20 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla resultante se diluyó con 2 l de agua. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con H_2O. Después, la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (390 g, 55 %) como un sólido

amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 39 (9H, s), 2, 43 (4H, t), 2, 73 (2H, t), 3, 30 (4H, m), 4, 23 (2H, t), 7, 08 (1H, dd), 7, 20 (1H, d), 7, 81 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 369.

2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído

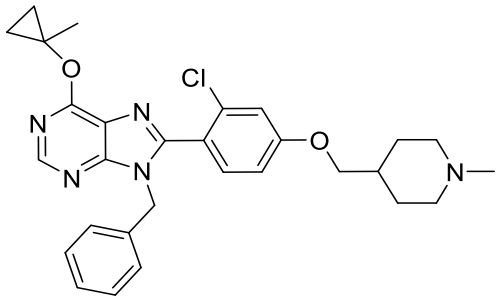


A una solución agitada de 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (390 g, 1, 06 mol, 1, 00 equivalente) en ácido fórmico (1850 ml) se añadió formaldehído (48, 5 g, 1, 28 mol, 1, 20 equivalente) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1000 ml de H_2O, se extrajo con MTBE (1500 ml x 3). La capa acuosa se ajustó a pH=10 con NaOH y se extrajo con DCM (1000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada y salmuera (1000 ml x 5), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con solución de DCM/amoniaco (3, 5M en MeOH) (1:100-1:30). Esto produjo 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-

il)etoxi)benzaldehído 176 g (42 %) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 14 (3H, s), 2, 39 (8H, d), 2, 70 (2H, t), 4, 22 (2H, t), 7, 10 (1H, dd), 7, 22 (1H, d), 7, 82 (1H, d), 10, 20 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 283.

Ejemplo 5

9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

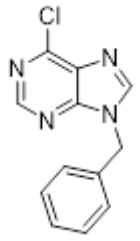


DIAD (143 µl, 0, 74 mmol) se añadió gota a gota a 4-(9-bencil-6- (1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (150 mg, 0, 37 mmol), (1-metilpiperidin-4-il) metanol (95 mg, 0, 74 mmol) y Ph_3P (193 mg, 0, 74 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturada (2 x 15 ml) y con salmuera saturada (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc), para

proporcionar el producto crudo como una goma amarilla. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 0, 05 % de NH3 ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-1-metilciclopropoxi)-9H-purina (5, 0 mg, 2, 6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 21 – 1, 37 (2H, m), 1, 64-1, 78 (6H, m), 1, 80-1, 95 (2H, m), 2, 17 (3H, s), 2, 79 (2H, dd), 3, 94 (2H, d), 5, 29 (2H, s), 6, 86 – 6, 95 (2H, m), 7, 00-7, 06 (1H, m), 7, 16 – 7, 25 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 518.

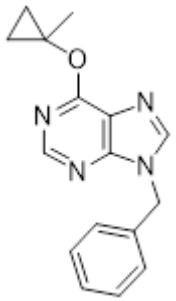
4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

9-bencil-6-cloro-9H-purina



(bromometil) benceno (12, 2 g, 71, 2 mmol) se añadió gota a gota a 6-cloro-9H-purina (10 g, 64, 70 mmol), carbonato de potasio (10, 73 g, 77, 64 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a 25 °C durante un periodo de 10 minutos. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para proporcionar 9-bencil-6-cloro-9H-purina (9, 00 g, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5, 48 (2H, s), 7, 29—7, 47 (5H, m), 8, 13 (1H, s), 8, 81 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 245.

9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

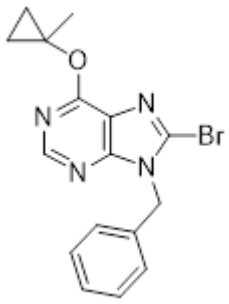


1-metilciclopropan-1-ol (6, 52 g, 90, 4 mmol) se añadió a 9-bencil-6-cloro-9H-purina (8, 81 g, 36, 0 mmol) en THF (72 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se añadió lentamente hidruro de sodio (60 %

en aceite mineral, 3, 62 g, 90, 5 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió lentamente agua (50 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los orgánicos se combinaron y se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (330 g, 0-50 % de EtOAc en heptanos) para producir 9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purina (7, 18 g, 71 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 86 (2H, m), 1, 1 – 1, 17 (2H, m), 1, 78 (3H, s), 5, 41 (2H, s), 7, 26 – 7, 39 (5H, m), 7, 88 (1H, s), 8, 64 (1H, s).

m/z: ES+ [M+H]+ 281.

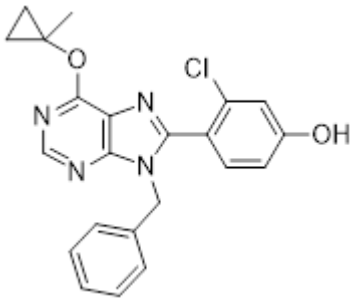
9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purina



bis(trimetilsilil)amida de litio (28, 6 ml, 28, 6 mmol) se añadió a 9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (5 g, 17, 84 mmol) y 1,2-dibromotetracloroetano (8, 72 g, 26, 8 mmol) en THF (29 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La

mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y salmuera saturada (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (5, 70 g, 89 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0, 76 – 0, 87 (2H, m), 1, 06 – 1, 16 (2H, m), 1, 76 (3H, s), 5, 44 (2H, s), 7, 27 - 7, 37 (5H, m), 8, 60 (1H, s); *m/z*: ES+ [M+H]+ 359.

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol

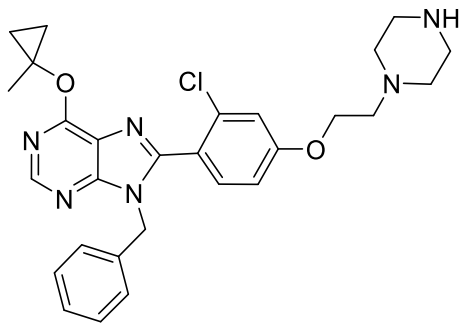


dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (907 mg, 1, 39 mmol) se añadió a 9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (5 g, 13, 9 mmol), 3-cloro-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7, 09 g, 27, 8 mmol) y carbonato de cesio (9, 07 g, 27, 8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(9-bencil-6- (1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (5, 60 g, 99 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 83 (1H, dd), 6, 88—6, 92 (2H, m), 6, 99 (1H, d), 7, 18—7, 22 (3H, m), 7, 29 (1H, d), 8, 61 (1H, s) - una H no observada. *m/z*: ES- [M-H]-405.

Ejemplo 6

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

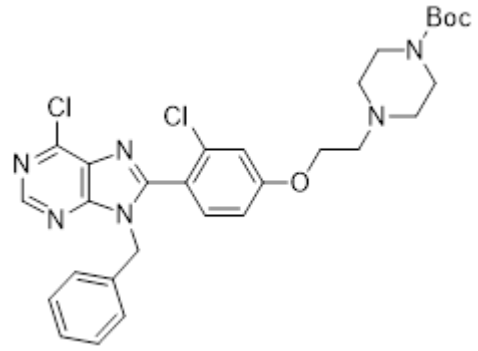


terc-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato- (12, 05 ml, 52, 5 mmol) se añadió a 4-(2-(4-(9-bencil-6- (1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6, 5 g, 10, 50 mmol) en DCM (130 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 30 a 90 % de MeOH en agua (que contiene 0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8- (2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (3, 10 g, 57 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 72—0, 9 (2H, m), 0, 95—1, 12 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 25—2, 49 (4H, m), 2, 59—2, 92 (6H, m), 4, 19 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 04 (1H, dd), 7, 13—7, 29 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 63 (1H, s) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 519.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil) piperazina-1-carboxilato

de *terc*-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

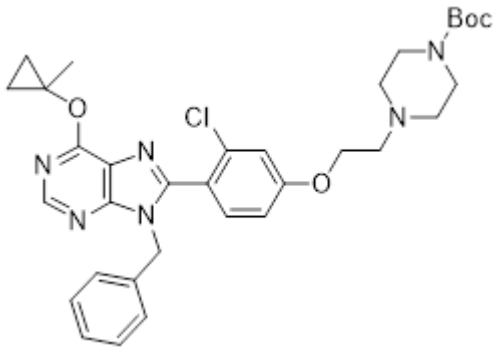


Se añadió una solución de cloruro de hierro (III) (20, 73 g, 128 mmol) a N4-bencil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (30 g, 128 mmol, Ejemplo 1) y 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (51, 9 g, 141 mmol) en EtOH (500 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, volviendo a disolver en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 40 a 70 % de MeCN en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-

purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12, 00 g, 16 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 17 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 99 (2H, s), 2, 45 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 4, 22 (2H, t), 5, 38 (2H, s), 6, 89—6, 99 (2H, m), 7, 09 (1H, dd), 7, 17—7, 25 (3H, m), 7, 29 (1H, d), 7, 51 (1H, d), 8, 86 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 583.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



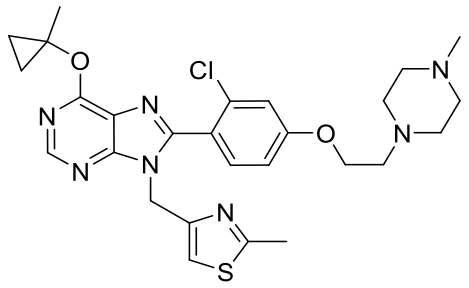
hidruro de sodio (6, 17 g, 257 mmol) se añadió a 1-metilciclopropan-1-ol (5, 56 g, 77, 12 mmol) y 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 51, 4 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con

EtOAc (250 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 200 ml) y salmuera saturada (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 30 a 80 % de MeCN en agua (que contiene 0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (13, 00 g, 41 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 8—0, 88 (2H, m), 0, 98—1, 06 (2H, m), 1, 40 (9H, s), 1, 74 (3H, s), 2, 39—2, 48 (4H, m), 2, 69—2, 82 (2H, m), 3, 33 (4H, s), 4, 20 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 85—6, 96 (2H, m), 7, 05 (1H, d), 7, 14—7, 29 (4H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 619.

4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 7

4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol

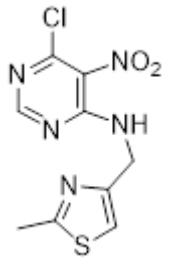


Una solución de hidrosulfito de sodio (282 mg, 1, 62 mmol) en agua (1 ml) se añadió a una mezcla agitada de 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (130 mg, 0, 40 mmol) y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (137 mg, 0, 49 mmol, Ejemplo 4 material de partida) en NMP (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas y después a 110 °C durante 16 horas adicionales. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 flash, gradiente de elución 5 a 40 % de MeCN en agua (conteniendo 5 % de TFA). Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-

il)metil)-2-metiltiazol (55 mg, 24 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 33 (4H, s), 2, 49 (3H, s), 2, 52 (4H, s), 2, 69 (2H, t), 4, 17 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 96 (1H, s), 7, 02 (1H, dd), 7, 22 (1H, d), 7, 43 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 554.

6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina usada como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

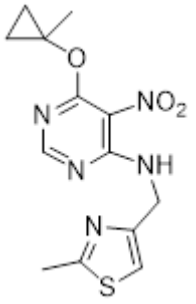
6-cloro-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina



Una solución de (2-metiltiazol-4-il)metanamina (330 mg, 2, 58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió a una mezcla agitada de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (500 mg, 2, 58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1, 35 ml, 7, 73 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con DCM (3x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó

para dar 6-cloro-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (0, 4 g) como una goma amarilla. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

6- (1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina

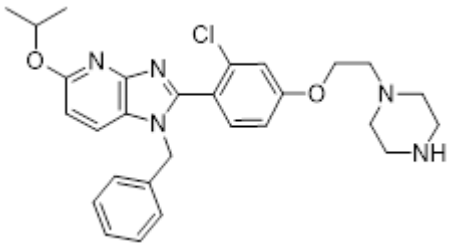


LHMDS (2, 66 ml, 2, 66 mmol) se añadió a 6-cloro-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (0, 38 g, 1, 33 mmol) y 1-metilciclopropan-1-ol (0, 192 g, 2, 66 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (25 ml), después se eliminó el disolvente THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar una goma amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 100 % de MeCN en agua. Las fracciones puras se evaporaron a

sequedad para proporcionar 6- (1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (0, 150 g, 35 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, dd), 0, 88 – 0, 96 (2H, m), 1, 61 (3H, s), 2, 61 (3H, s), 4, 71 (2H, dd), 7, 18 (1H, d), 8, 33 (1H, s), 8, 80 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 322.

Ejemplo 8

1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina

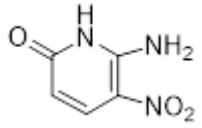


4-(2-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (44 mg, 0, 07 mmol) se añadió a ácido trifluoroacético (0, 5 ml, 6, 49 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 1 hora después de que el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 30 a 80 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-bencil-

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina (0, 026 g, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 32 (6H, d), 2, 40 (4H, t), 2, 64—2, 72 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 24—5, 34 (3H, m), 6, 63 (1H, d), 6, 94—6, 99 (2H, m), 7, 07 (1H, dd), 7, 21—7, 29 (4H, m), 7, 49 (1H, d), 7, 80 (1H, d) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 506.

4-(2-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

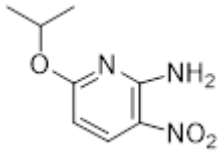
6-amino-5-nitropiridin-2(1H)-ona



6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (10 g, 57, 62 mmol) se añadió a NaOH (23, 1 g, 57, 6 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (16, 6 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. y el precipitado formado se filtró para proporcionar 6-amino-5-nitropiridin-2(1H)-ona (8, 00 g, 90 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

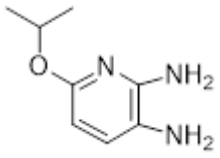
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 11, 51 (s, 1H), 8, 53 (s, 2H), 7, 98 (d, 1H), 5, 66 (d, 1H). *m/z*: ES– [M–H]– 154.

6-isopropoxi-3-nitropiridin-2-amina



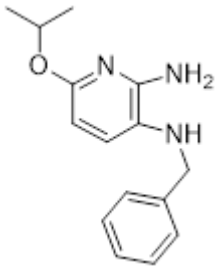
6-amino-5-nitropiridin-2(1H)-ona (4 g, 25, 8 mmol) se añadió a carbonato potásico (10, 7 g, 77, 4 mmol) y 2-yodopropano (13, 1 g, 77, 4 mmol) en DMF (80 ml) a 80 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-isopropoxi-3-nitropiridin-2-amina (3, 20 g, 63 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 18 (6H, d), 5, 12–5, 24 (1H, m), 5, 95 (1H, d), 7, 97 (2H, s), 8, 10 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 198.

6-isopropoxipiridina-2,3-diamina



6-isopropoxi-3-nitropiridin-2-amina (3, 1 g, 15, 72 mmol) y paladio sobre carbono (310 mg, 0, 29 mmol) en MeOH (60 ml) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro para proporcionar 6-isopropoxipiridina-2,3-diamina (2, 60 g, 99 %) como un aceite morado. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 18 (6H, d), 3, 92—4, 69 (2H, m), 4, 9—4, 97 (1H, m), 4, 97—5, 51 (2H, m), 5, 73 (1H, d), 6, 73 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 168.

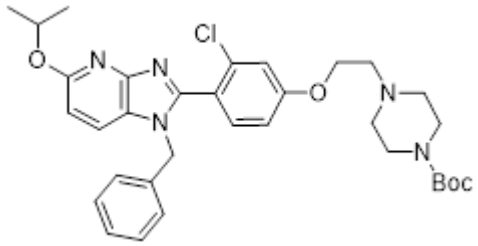
N3-bencil-6-isopropoxipiridina-2,3-diamina



6-isopropoxipiridina-2,3-diamina (1, 5 g, 8, 97 mmol) se añadió al benzaldehído (0, 909 ml, 8, 97 mmol) y ácido acético (0, 051 ml, 0, 90 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se agitó durante 5 horas a ta.

Triacetoxiborohidruro de sodio (5, 70 g, 26, 91 mmol) después se añadió a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 16 horas a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N3-bencil-6-isopropoxipiridina-2,3-diamina (1, 10 g, 48 %) como un aceite morado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 17 (6H, d), 4, 20 (2H, s), 4, 94 (1H, p), 5, 45 (2H, s), 5, 73 (1H, d), 6, 57 (1H, d), 7, 12—7, 25 (1H, m), 7, 25—7, 46 (4H, m) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 258.

4-(2-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

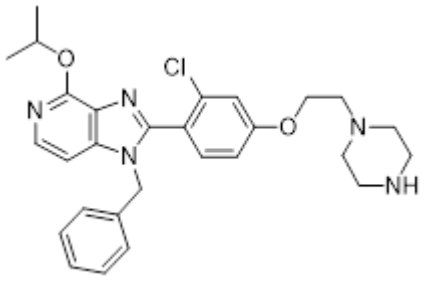


N3-bencil-6-isopropoxipiridina-2,3-diamina (50 mg, 0, 19 mmol) se añadió a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0, 23 mmol, Ejemplo 6 material de partida) y

acetato de cobre(II) monohidrato (7, 76 mg, 0, 04 mmol) en ácido acético (2 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (118 mg, 100 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 2—1, 35 (6H, m), 1, 39 (9H, d), 2, 44 (4H, s), 2, 73 (2H, s), 3, 17 (8H, d), 4, 08 (3H, q), 4, 19 (1H, d), 5, 30 (1H, d), 6, 82 (1H, t), 6, 97 (1H, d), 7, 07 (1H, d), 7, 2—7, 25 (1H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 46—7, 56 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 606.

Ejemplo 9

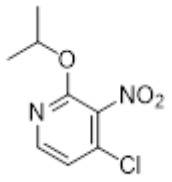
2-(2-cloro-4-(2- (4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol



4-(2-(4-(1-bencil-4-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0, 15 mmol) se añadió a ácido trifluoroacético (1 ml, 12, 98 mmol) en diclorometano (4 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 30 a 80 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina (0, 029 g, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 37 (6H, d), 2, 36—2, 44 (4H, m), 2, 64—2, 72 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 5, 44—5, 55 (1H, m), 6, 92—6, 96 (2H, m), 7, 05 (1H, dd), 7, 12 (1H, d), 7, 21—7, 28 (4H, m), 7, 47 (1H, d), 7, 85 (1H, d) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 506.

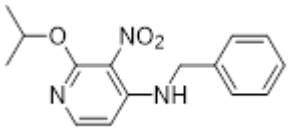
4-(2-(4-(1-bencil-4-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

<u>4-cloro-2-isopropoxi-3-nitropiridina</u>



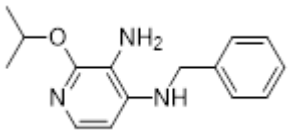
4-cloro-3-nitropiridin-2(1H)-ona (5, 0 g, 28, 6 mmol) se añadió a hidruro de sodio (2, 06 g, 85, 9 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a ta durante 30 minutos y después 2-yodopropano (24, 3 g, 143, 2 mmol) se añadió. La solución resultante se agitó a ta durante 12 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturada (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, con gradiente de elución de 5 a 80 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-cloro-2-isopropoxi-3-nitropiridina (2, 10 g, 34 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 30 (6H, d), 5, 29—5, 44 (1H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 37 (1H, d).

N-bencil-2-isopropoxi-3-nitropiridin-4-amina



4-cloro-2-isopropoxi-3-nitropiridina (1, 0 g, 4, 62 mmol) se añadió a bencilamina (0, 504 ml, 4, 62 mmol) y TEA (6, 43 ml, 46, 2 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-bencil-2-isopropoxi-3-nitropiridin-4-amina (1, 20 g, 90 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 25 (6H, d), 4, 49 (2H, d), 5, 21—5, 35 (1H, m), 6, 39 (1H, d), 7, 21—7, 28 (1H, m), 7, 3—7, 35 (4H, m), 7, 75 (1H, d), 7, 87 (1H, t). *m/z*: ES— [M—H]— 286.

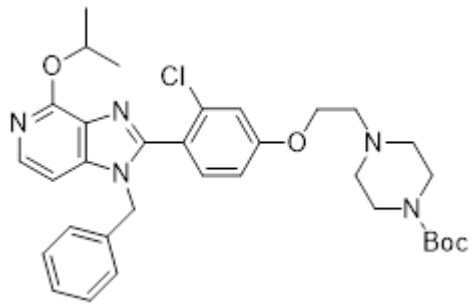
N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina



N-bencil-2-isopropoxi-3-nitropiridin-4-amina (1 g, 3, 48 mmol) se añadió al hierro (0, 972 g, 17, 40 mmol) y cloruro de amonio (1, 862 g, 34, 80 mmol) en EtOH (16 ml) y agua (1, 6 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro y después el disolvente se eliminó a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina (0, 518 g, 58 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 25 (6H, d), 4, 04 (2H, s), 4, 35 (2H, d), 5, 09—5, 19 (1H, m), 5, 91 (1H, t), 6, 10 (1H, d), 7, 18 (1H, d), 7, 2—7, 25 (1H, m), 7, 28—7, 32 (1H, m), 7, 32—7, 37 (3H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 258.

4-(2-(4-(1-bencil-4-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

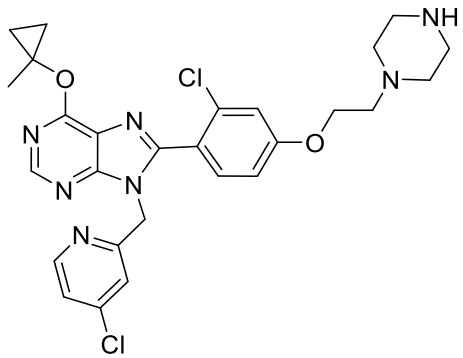


N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina (50 mg, 0, 19 mmol) se añadió a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0, 23 mmol) y acetato de cobre (II) monohidrato (7, 8 mg, 0, 04 mmol) en AcOH (2 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, con gradiente de elución de 10 a 80 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(1-bencil-4-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 81 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 37 (6H, d), 1, 39 (9H, s), 2, 44 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 3, 28—3, 3 (2H, m), 3, 32—3, 34 (2H, m), 4, 20 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 5, 47—5, 53 (1H, m), 6, 92—6, 96 (2H, m), 7, 05 (1H, dd), 7, 12 (1H, d), 7, 21—7, 24 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 47 (1H, d), 7, 85 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 606.

Ejemplo 10

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



Una solución de 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-

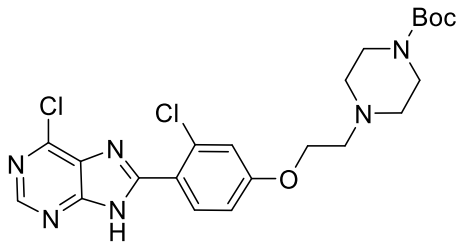
purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2, 07 g, 3, 16 mmol) en acetonitrilo se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua. Cloruro de hidrógeno 4, 0 M en dioxano (8, 0 ml, 32, 0 mmol) se añadió y se retiró el baño de hielo. La agitación se continuó a ta durante 1 h antes de añadir el cloruro de hidrógeno 4, 0 M en dioxano (8, 0 ml, 32, 0 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 30 min más. La mezcla de reacción se evaporó para dar el producto crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 1M NH_3/MeOH a sequedad para proporcionar la base libre cruda. La base libre cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con alúmina desactivada, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloropiridin-2-il) metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (1, 50 g, 86 %) como una espuma amarilla.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 87 (2H, m), 1, 14 – 1, 2 (2H, m), 1, 81 (3H, s), 2, 55 (4H, s), 2, 80 (2H, t), 2, 92 (4H, t), 4, 12 (2H, t), 5, 44 (2H, s), 6, 80 (1H, dd), 6, 88 (1H, dd), 7, 02 (1H, d), 7, 12 (1H, dd), 7, 25 (1H, d), 8, 30 (1H, dd), 8, 64 (1H, s). 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 554.

4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-

il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

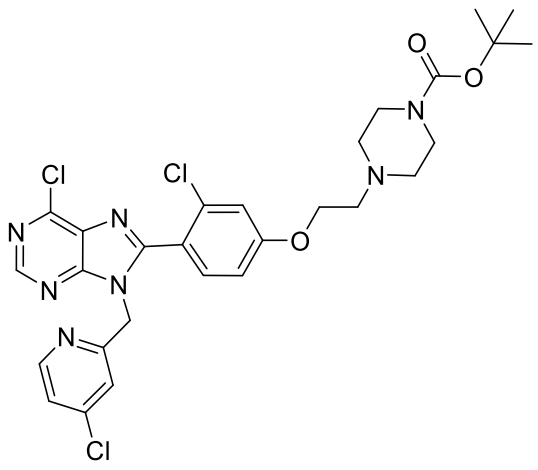


4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2, 71 mmol) y 6-cloropirimidina-4,5-diamina (0, 431 g, 2, 98 mmol) se disolvieron en IPA (38, 7 ml). Cloruro de hierro (III) (0, 088 g, 0, 54 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 80 °C bajo aire durante 2, 5 días. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM (50 ml) y se añadió agua (50 ml). La mezcla se filtró a través de un pequeño tapón de celite para facilitar la separación, lavando el celite con DCM (50 ml). La mezcla se extrajo entonces con DCM (50 ml x 3) y los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en

heptano y después 3:1 de EtOAc/EtOH en EtOAc para eluir el producto. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1, 050 g, 78 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 44 – 2, 48 (4H, m), 2, 76 (2H, t), 3, 26 – 3, 38 (4H, m), 4, 23 (2H, t), 7, 15 (1H, dd), 7, 30 (1H, d), 7, 81 (1H, d), 8, 75 (1H, s). 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 493.

4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró como se describe en el Ejemplo 4.

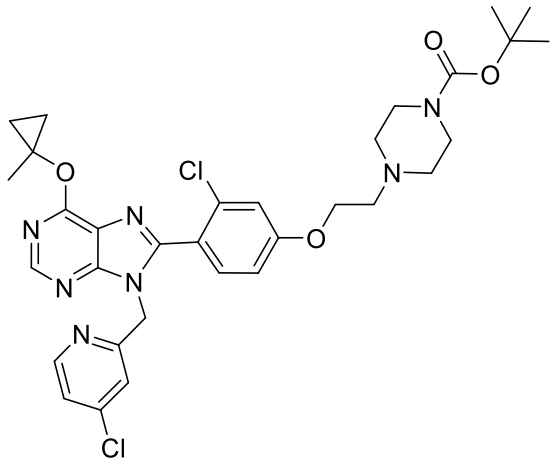
4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1, 62 g, 3, 28 mmol) y clorhidrato de 4-cloro-2-(clorometil)piridina (0, 977 g, 4, 93 mmol) en DMF anhidro (16, 4 ml) se añadió carbonato de cesio (3, 21 g, 9, 85 mmol). La reacción se inertizó mediante la aplicación de tres ciclos de vacío y relleno de nitrógeno y después la reacción se agitó a 60 °C bajo nitrógeno durante 19 h. La reacción se inactivó con agua helada (20 ml), y se añadió acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (10 ml x 6). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de LiCl (10 ml x 3), se filtraron a través de un cartucho de separación de fase isoluta y se evaporaron para proporcionar el producto crudo como una espuma marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 35 % después al 70 % 3:1 de EtOAc:EtOH en n-heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (1, 13 g, 56 %) como una espuma marrón pálida. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1, 47 (9H, s), 2, 5 – 2, 54 (4H, m), 2, 83 (2H, t), 3, 44 – 3, 48 (4H, m), 4, 14 (2H, t), 5, 47 (2H, s), 6, 84 (1H, dd), 6, 98 (1H, d),

7, 05 (1H, d), 7, 14 (1H, dd), 7, 31 (1H, d), 8, 28 (1H, d), 8, 77 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 618.

4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

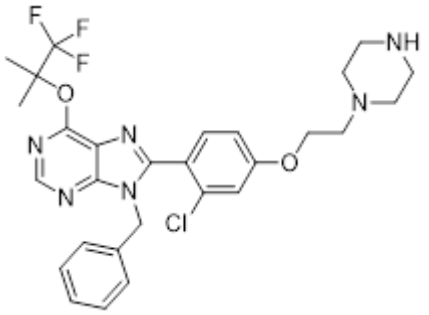


A una suspensión de hidruro de sodio (0, 889 g, 22, 2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriado a 0 °C bajo nitrógeno se añadió una solución de 1-metilciclopropan-1-ol (0, 802 g, 11, 1 mmol) y 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il) fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3, 44 g, 5, 56 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) como una corriente constante. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después se eliminó el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño

de hielo/agua y se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). Después de que la evolución de gas había disminuido, la mezcla se diluyó con agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2, 07 g, 57 %) como una espuma amarilla pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 87 (2H, m), 1, 14 – 1, 2 (2H, m), 1, 47 (9H, s), 1, 81 (3H, s), 2, 45 – 2, 59 (4H, m), 2, 82 (2H, t), 3, 38 – 3, 53 (4H, m), 4, 12 (2H, t), 5, 44 (2H, s), 6, 80 (1H, dd), 6, 89 (1H, d), 7, 01 (1H, d), 7, 12 (1H, dd), 7, 24 – 7, 28 (1H, m), 8, 30 (1H, d), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 654.

Ejemplo 11

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purina

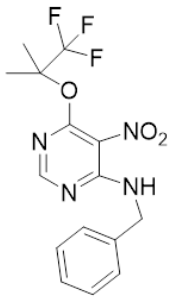


Se añadió 4-(2-(4-(9-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0. Se añadió 18 mmol) a ácido trifluoroacético (0, 2 ml, 2, 60 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 50 a 100 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3), seguido de HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purina (30, 0 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 95 (6H, s), 2, 3—2, 45 (4H, m), 2, 58—2, 79 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 04

(1H, dd), 7, 15–7, 23 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 43 (1H, d), 8, 61 (1H, s)- 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 575.

El 4-(2-(4-(9-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró como material de partida de la siguiente manera:

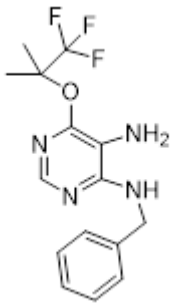
N-bencil-5-nitro-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4-amina



LHMDS (11, 3 ml, 11, 3 mmol) se añadió a N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (1 g, 3, 78 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (1, 24 ml, 11, 3 mmol) en THF (20 ml) bajo 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

sílice, gradiente de elución de 0 a 5 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar N-bencil-5-nitro-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4-amina (800 mg, 59 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 81 (6H, s), 4, 69 (2H, d), 7, 07—7, 47 (5H, m), 8, 31 (1H, s), 8, 90 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 357.

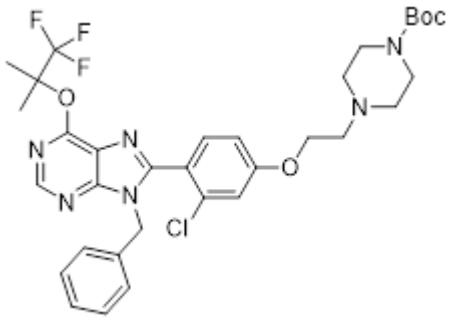
N4-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4,5-diamina



Hierro (549 mg, 9, 82 mmol) se añadieron a una mezcla de N-bencil-5-nitro-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4-amina (700 mg, 1, 96 mmol) y cloruro de amonio (1, 05 g, 19, 6 mmol) en etanol (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones

puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N4-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4,5-diamina (400 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 72 (6H, s), 4, 16 (2H, s), 4, 61 (2H, d), 6, 95 (1H, t), 7, 11—7, 46 (5H, m), 7, 72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 327.

4-(2-(4-(9-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

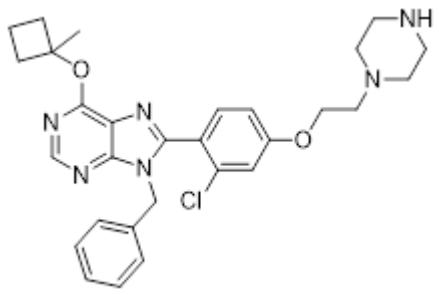


Cloruro de hierro (III) (49, 7 mg, 0, 31 mmol) se añadió a N4-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)pirimidina-4,5-diamina (100 mg, 0, 31 mmol), 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (124 mg, 0, 34 mmol) y AcOH (1, 7 µl, 0, 03 mmol) en IPA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 40 a 90 % de MeOH

en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 68 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 38 (9H, s), 1, 94 (6H, s), 2, 43 (4H, t), 2, 72 (2H, t), 3, 24—3, 32 (4H, m), 4, 19 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 03 (1H, dd), 7, 12—7, 24 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 43 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 675.

Ejemplo 12

9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina

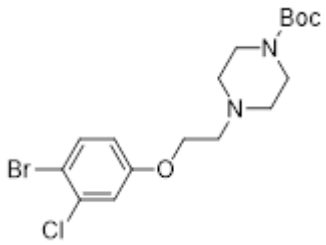


$Pd(PPh_3)_4$ (31 0 mg, 0, 03 mmol) se añadió a 9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 27 mmol), 1-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil) piperazina (196 mg, 0, 54 mmol) y Cs_2CO_3 (262 mg, 0, 80 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0, 4 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se

agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 50 a 100 % de MeOH en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3), seguido de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini-NXaxia Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 0, 1 % de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (16 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 62—1, 96 (5H, m), 2, 26—2, 49 (8H, m), 2, 61—2, 78 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 85—6, 95 (2H, m), 6, 98—7, 11 (1H, m), 7, 15—7, 25 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 51 (1H, s) - una H no observada. *m/z*: ES+ [M+H]+ 533.

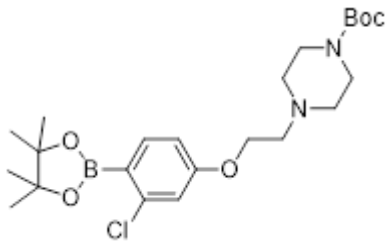
1-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina usada como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

<u>4-(2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo</u>



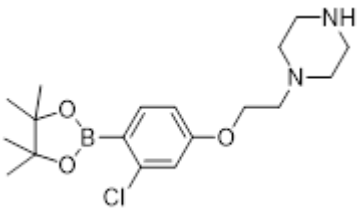
Carbonato de potasio (6, 66 g, 48, 2 mmol) se añadió a 4-bromo-3-clorofenol (5 g, 24, 1 mmol), 4-(2-clorotil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7, 19 g, 28, 92 mmol) en DMF (100 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cristalización en EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5, 50 g, 54 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 46 (9H, s), 2, 51 (4H, s), 2, 81 (2H, t), 3, 45 (4H, t), 4, 07 (2H, t), 6, 70 (1H, dd), 7, 02 (1H, d), 7, 47 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 419.

4-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



$PdCl_2$(dppf) (0, 523 g, 0, 71 mmol) se añadió a 4-(2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 7, 15 mmol), bis(pinacolato)diboro (3, 63 g, 14, 29 mmol) y acetato de potasio (2, 10 g, 21, 4 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), y se lavó secuencialmente con agua (3 x 250 ml) y salmuera saturada (3 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3, 00 g, 90 %) como una goma amarilla pálida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 16 (9H, s), 1, 27 (12H, s), 2, 42 (4H, m), 2, 58 (2H, t), 3, 17-3, 20 (4H, m), 4, 01 (2H, t), 6, 79 (1H, dd), 6, 88 (1H, d), 7, 46 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 467.

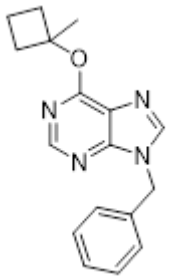
1-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a 4-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4, 28 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas y después el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina (1, 05 g, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 29 (12H, s), 3, 20 (4H, t), 3, 30 (6H, t), 4, 30 (2H, t), 6, 95 (1H, dd), 7, 05 (1H, d), 7, 62 (1H, d) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 367.

9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

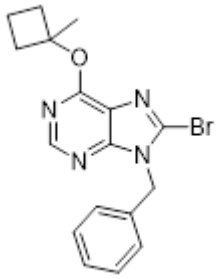
9-bencil-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina



Hidruro de sodio (265 mg, 11, 03 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de 9-bencil-6-cloro-9H-purina (900 mg, 3, 68 mmol, Ejemplo 5 material de partida), 1-metilciclobutan-1-ol (634 mg, 7, 36 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C durante un periodo de 2 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso (3 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-benzil-

6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (900 mg, 83 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 64—1, 94 (5H, m), 2, 29—2, 42 (2H, m), 2, 52—2, 67 (2H, m), 5, 41 (2H, s), 7, 24—7, 38 (5H, m), 7, 90 (1H, s), 8, 51 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 295.

9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina

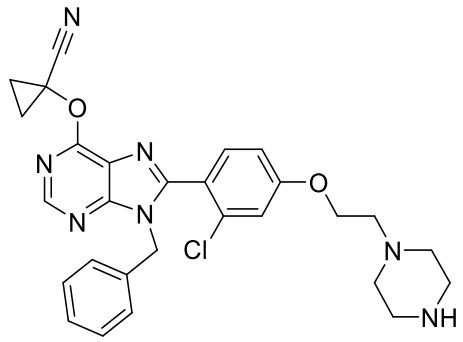


Bis(trimetilsilil)amida de litio (6, 79 ml, 6, 79 mmol) se añadió a una solución de 9-bencil-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (500 mg, 1, 70 mmol) y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (2, 21 g, 6, 79 mmol) en THF (30 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para

dar 9-benzil-8-bromo-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (400 mg, 63 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 63 (3H, s), 1, 67-1, 87 (2H, m), 2, 16-2, 35 (2H, m), 2, 37-2, 40 (2H, m), 5, 32 (2H, s), 7, 11-7, 16 (2H, m), 7, 12-7, 36 (3H, m), 8, 37 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 373.

Ejemplo 13

1-((9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purin-6-il)oxi)ciclopropano-1-carbonitrilo

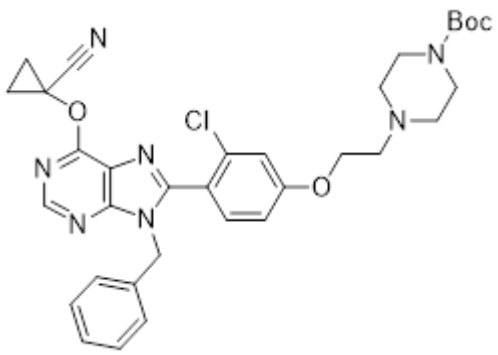


Cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (7, 93 µl, 0, 03 mmol) se añadió a una solución agitada de 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0, 02 mmol) en acetonitrilo anhidro (0, 5 ml) enfriado a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadió cloruro de hidrógeno adicional (4M en dioxano, 7, 9 µl, 0, 03 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con metanol y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de

intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 1 M de NH_3/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 1 % de amoniaco acuoso concentrado) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purin-6-il)oxi)ciclopropano-1-carbonitrilo (2, 6 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1, 52 – 1, 63 (2H, m), 1, 63 – 1, 74 (2H, m), 2, 68 – 2, 75 (4H, m), 2, 87 (2H, t), 3, 02 – 3, 1 (4H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 36 (2H, s), 6, 82 (1H, dd), 6, 93 (2H, dd), 7, 06 (1H, d), 7, 14 – 7, 23 (4H, m), 8, 74 (1H, s)- una H no observada. *m/z*: ES+ [M+H]+ 530.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se hizo de la siguiente manera:

<u>4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo</u>

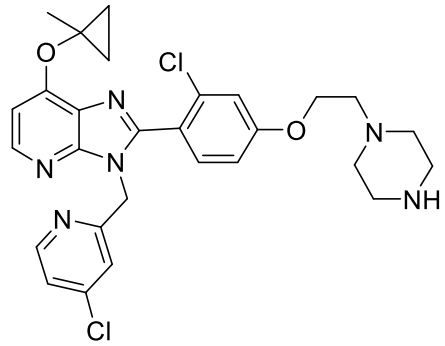


Hidruro de sodio (206 mg, 5, 14 mmol) se añadió a 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0, 26 mmol, Ejemplo 6 material de partida) en THF (6 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. 1-hidroxiciclopropano-1-carbonitrilo (107 mg, 1, 29 mmol) se añadió después de haber agitado la reacción durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (73, 0 mg, 45 %) como un aceite verde. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (13H, s), 1, 64 (2H, t), 1, 73—1, 82 (2H, m), 2, 45 (4H, t), 2, 72—2, 77 (2H, m), 4, 21 (2H,

t), 5, 35 (2H, s), 6, 89—6, 94 (2H, m), 7, 02—7, 11 (1H, m), 7, 17—7, 24 (4H, m), 7, 39—7, 46 (1H, m), 8, 78 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 630.

Ejemplo 14

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-3-((4-cloropiridin-2-il)metil)-7-(1-metilciclopropoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

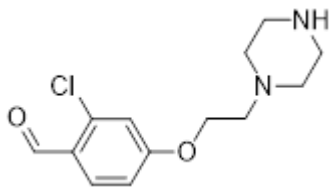


ácido p-toluenosulfónico monohidrato (94 mg, 0, 49 mmol) se añadió a N2-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)piridina-2,3-diamina (100 mg, 0, 33 mmol) y 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (106 mg, 0, 39 mmol) en EtOH (5, 5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. 21 fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para

proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-3-((4-cloropiridin-2-il)metil)-7-(1-metilciclopropoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (25 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0, 84 (2H, t), 1, 23 (2H, t), 1, 72 (3H, s), 2, 56—2, 61 (4H, m), 2, 81 (2H, t), 2, 96 (4H, t), 4, 12 (2H, t), 5, 49 (2H, s), 6, 76—6, 85 (2H, m), 7, 01 (1H, d), 7, 06—7, 13 (2H, m), 7, 30 (1H, d), 8, 31 (2H, t) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 553.

2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído

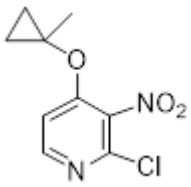


Ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml, 2, 71 mmol) se añadió a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1, 0 g, 2, 71 mmol, Ejemplo 6 material de partida) en DCM (5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar

el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de pentano en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (0, 700 g, 96 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 3, 22—3, 39 (10H, m), 4, 41 (2H, t), 7, 11 (1H, dd), 7, 23 (1H, d), 7, 86 (1H, d), 10, 20 (1H, d). Una H no se observa; *m/z*: ES+ [M+H]+ 269.

N2-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)piridina-2,3-diamina usada como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

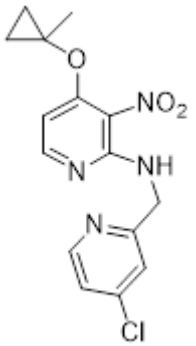
2-cloro-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridina



Hidruro de sodio (0, 415 g, 10, 4 mmol) se añadió en una porción a 2,4-dicloro-3-nitropiridina (2 g, 10, 4 mmol) y 1-metilciclopropan-1-ol (0, 747 g, 10, 4 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa superior se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo,

que se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 3:1), para proporcionar 2-cloro-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridina (0, 900 g, 38 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85—0, 92 (2H, m), 0, 98—1, 05 (2H, m), 1, 57 (3H, s), 7, 66 (1H, d), 8, 51 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 229.

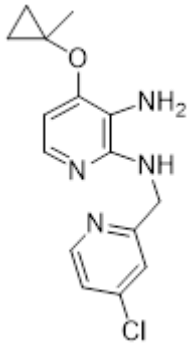
N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-2-amina



BINAP (82 mg, 0, 13 mmol) se añadió a 2-cloro-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridina (300 mg, 1, 31 mmol), (4-cloropiridin-2-il)metanamina (281 mg, 1, 97 mmol), Cs_2CO_3 (1283 mg, 3, 94 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0, 13 mmol) en dioxano (7 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml), salmuera saturada (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se

evaporó para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 2:1), para proporcionar N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-2-amina (275 mg, 63 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79—0, 93 (2H, m), 0, 93—1 (2H, m), 1, 54 (3H, s), 4, 69 (2H, d), 6, 74 (1H, d), 7, 36 (1H, d), 7, 40 (1H, m), 7, 87 (1H, t), 8, 07 (1H, d), 8, 49 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 335.

N2-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)piridina-2,3-diamina

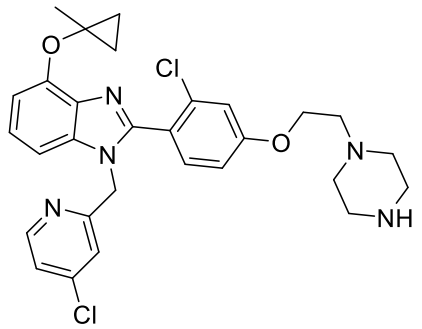


Hierro (307 mg, 5, 50 mmol) se añadió a N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-2-amina (230 mg, 0, 69 mmol) y cloruro de amonio (294 mg, 5, 50 mmol) en EtOH:H_2O (4:1) (8 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el disolvente se eliminó. La mezcla de reacción se

inactivó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 20 ml) y salmuera saturada (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar N2-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)piridina-2,3-diamina (110 mg, 52 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 81—0, 96 (2H, m), 1, 50 (3H, s), 4, 14 (2H, s), 4, 63 (2H, d), 6, 25 (1H, t), 6, 53 (1H, d), 7, 29—7, 42 (3H, m), 8, 48 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 305.

Ejemplo 15

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol

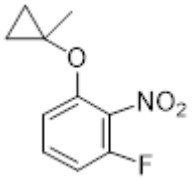


Ácido 2,2,2-trifluoroacético (0, 3 ml, 3, 9 mmol) se añadió a 4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-

il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0, 12 mmol) en DCM (1 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 15*150 mm, 10 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol (28 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 (2H, t), 0, 98 (2H, t), 1, 59 (3H, s), 2, 31—2, 45 (4H, m), 2, 6—2, 76 (6H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 34 (2H, s), 6, 95—7, 02 (2H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 13—7, 19 (2H, m), 7, 21 (1H, d), 7, 37—7, 43 (2H, m), 8, 36 (1H, d) - una H no observada. *m/z*: ES+ [M+H]+ 552.

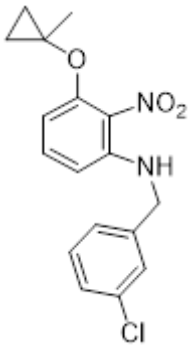
4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

<u>1-fluoro-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitrobenceno</u>



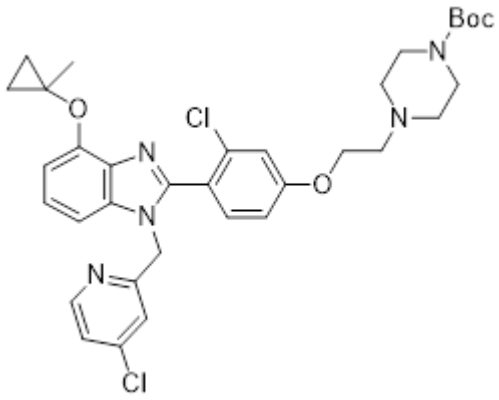
Hidruro de sodio (78 mg, 3, 27 mmol) se añadió a 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (400 mg, 2, 51 mmol) y 1-metilciclopropan-1-ol (181 mg, 2, 51 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 5 ml) seguido de salmuera saturada (3 x 5 ml). La capa superior se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo / EtOAc 2:1), para proporcionar 1-fluoro-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitrobenceno (440 mg, 83 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79—1, 01 (4H, m), 1, 54 (3H, s), 7, 15-7, 19 (1H, m), 7, 35-7, 39 (1H, m), 7, 63-7, 65 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 212.

N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitroanilina



N, N-diisopropiletilamina (826 mg, 6, 39 mmol) se añadió a 1-fluoro-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitrobenceno (270 mg, 1, 28 mmol) y (4-cloropiridin-2-il)metanamina (219 mg, 1, 53 mmol) en DMSO (5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 5 ml) y salmuera saturada (3 x 5 ml). La capa superior se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitroanilina (237 mg, 55 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0, 73 (2H, t), 1, 06 (2H, t), 1, 58 (3H, s), 4, 56 (2H, s), 6, 24 (1H, dd), 6, 68 (1H, dd), 7, 18 (1H, t), 7, 23–7, 26 (1H, m), 7, 27–7, 29 (1H, m), 7, 36 (1H, d), 8, 50 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 334.

4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

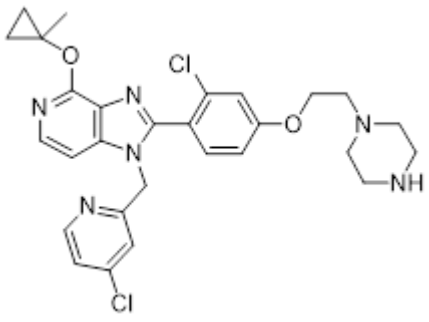


Hidrosulfito de sodio (730 mg, 4, 19 mmol) se añadió a N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-3-(1-metilciclopropoxi)-2-nitroanilina (140 mg, 0, 42 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (2 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 16 horas. Después 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 0, 55 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (87 mg, 0, 50 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc (15 ml). Después, la mezcla bruta se lavó secuencialmente con agua (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc butilo (90 mg, 33 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 (2H, t), 0, 97 (2H, t), 1, 38 (9H, s), 1, 57 (3H, s), 2, 38—2, 47 (4H, m), 2, 72 (2H, t), 3, 25—3, 31 (4H, m), 4, 16 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 93—7, 08 (3H, m), 7, 11—7, 22 (3H, m), 7, 35—7, 42 (2H, m), 8, 35 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 652.

Ejemplo 16

2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

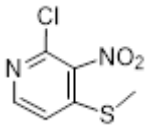


HCl (4M en dioxano, 123 mg, 3, 37 mmol) se añadió a 4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-

il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0, 34 mmol) en diclorometano (1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora, después se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en DMF (2 ml) y se filtró a través de Celite. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (67 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 (2H, t), 0, 93 (2H, t), 1, 69 (3H, s), 2, 34—2, 44 (4H, m), 2, 59—2, 76 (6H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 38 (2H, s), 6, 95—7, 02 (1H, m), 7, 19—7, 24 (3H, m), 7, 34—7, 42 (2H, m), 7, 92 (1H, d), 8, 34 (1H, d) - un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 553

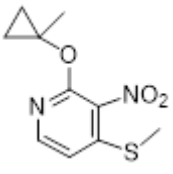
4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

2-cloro-4-(metiltio)-3-nitropiridina



Tiometoxido de sodio (0, 872 g, 12, 4 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-3-nitropiridina (2 g, 10, 4 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 15 ml), salmuera saturada (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-cloro-4-(metiltio)-3-nitropiridina (1, 40 g, 66 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 40 (3H, s), 7, 54 (1H, d), 8, 37 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 205.

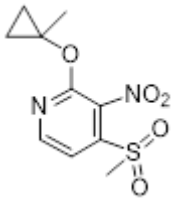
2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metiltio)-3-nitropiridina



Hidruro de sodio (2, 06 g, 86, 0 mmol) se añadió en una porción a 2-cloro-4-(metiltio)-3-nitropiridina (2,

2 g, 10, 7 mmol) y 1-metilciclopropan-1-ol (1, 16 g, 16, 1 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a ta durante 6 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 10 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metiltio)-3-nitropiridina (1, 30 g, 50 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 88 (2H, t), 1, 62 (3H, s), 2, 59 (3H, s), 7, 21 (1H, d), 8, 29 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 241.

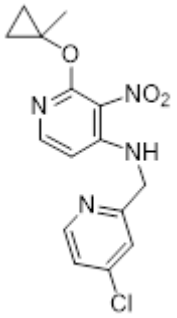
2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metilsulfonil)-3-nitropiridina



Ácido *m*-cloroperbenzoico (2, 05 g, 11, 9 mmol) se añadió a 2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metiltio)-3-nitropiridina (1, 30 g, 5, 41 mmol) en diclorometano (100 ml) y la reacción se agitó a ta durante 6 horas. Después la

mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 25 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metilsulfonil)-3-nitropiridina (720 mg, 49 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 (2H, t), 0, 93 (2H, t), 1, 64 (3H, s), 3, 46 (3H, s), 7, 69 (1H, d), 8, 78 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 273.

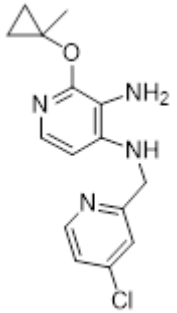
N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-4-amina



Trietilamina (0, 530 ml, 3, 80 mmol) se añadió a 4-cloro-2-piridinometanamina (542 mg, 3, 80 mmol) y 2-(1-metilciclopropoxi)-4-(metilsulfonil)-3-nitropiridina (690 mg, 2, 53 mmol) en DMF (110 ml). La mezcla de reacción

se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó además con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 75 ml) y salmuera saturada (2 x 75 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 30 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-4-amina (260 mg, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 72 (2H, t), 0, 84 (2H, t), 1, 60 (3H, s), 4, 60 (2H, d), 6, 46 (1H, d), 7, 4—7, 6 (2H, m), 7, 86 (1H, d), 7, 98 (1H, t), 8, 44—8, 61 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 335.

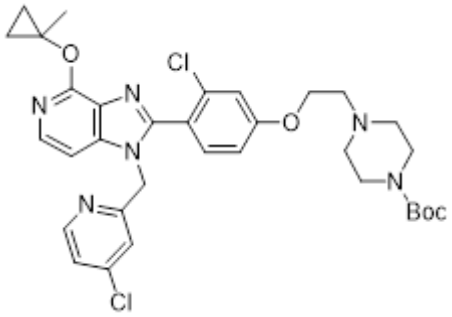
N4-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)piridina-3,4-diamina



Hierro (417 mg, 7, 47 mmol) se añadió a cloruro de amonio (40 mg, 0, 75 mmol) y N-((4-cloropiridin-2-

il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)-3-nitropiridin-4-amina (250 mg, 0, 75 mmol) en etanol/agua (10:1; 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 30 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N4-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)piridina-3,4-diamina (170 mg, 75 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 64 (2H, t), 0, 82 (2H, t), 1, 58 (3H, s), 3, 88—4, 16 (2H, m), 4, 45 (2H, d), 6, 07 (2H, d), 7, 23 (1H, d), 7, 38—7, 53 (2H, m), 8, 42—8, 66 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 305.

4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

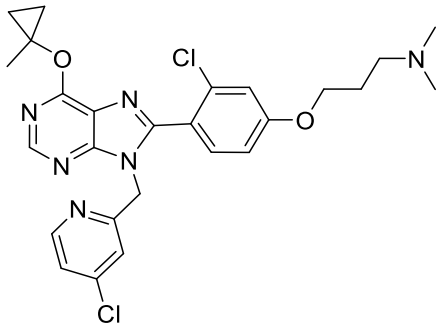


4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (203 mg, 0, 55 mmol) se añadió a N4-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-(1-metilciclopropoxi)piridina-3,4-diamina (140 mg, 0, 46 mmol) en MeOH (20 ml) y ácido acético (1 ml) se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 30 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 77 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 (2H, t), 0, 94 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 70 (3H, s), 2, 41—2, 47 (4H, m), 2, 74 (2H, t), 3, 25—3, 4 (4H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 39 (2H,

s), 6, 97—7, 04 (1H, m), 7, 2—7, 25 (3H, m), 7, 35—7, 43 (2H, m), 7, 93 (1H, d), 8, 35 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 653.

Ejemplo 17

3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

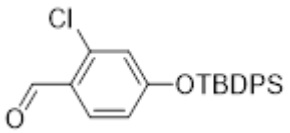


K_2CO_3 (56 mg, 0, 41 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (60 mg, 0, 14 mmol) y 3-bromo-N,N-dimetilpropan-1-amina (45 mg, 0, 27 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(3-

cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (8, 0 mg, 11 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 79–1, 91 (2H, m), 2, 13 (6H, s), 2, 34 (2H, t), 4, 07 (2H, t), 5, 40 (2H, s), 6, 96 (1H, dd), 7, 17 (1H, d), 7, 26 (1H, d), 7, 32–7, 44 (2H, m), 8, 30 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 527.

3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

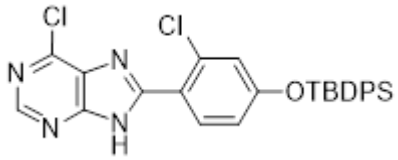
4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorobenzaldehído



Terc-butilclorodifenilsilano (26, 3 g, 95, 8 mmol) se añadió a una mezcla de 1H-imidazol (4, 87 g, 71, 5 mmol) y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 63, 9 mmol) en DMF (200 ml) a ta. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 400 ml) y salmuera saturada (2 x 400 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el

producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorobenzaldehído (13, 0 g, 51 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 01 (9H, dd), 6, 89—6, 95 (1H, m), 7, 33—7, 56 (7H, m), 7, 64—7, 72 (5H, m), 10, 14 (1H, dd). *m/z*: ES+ [M+H]+ 395.

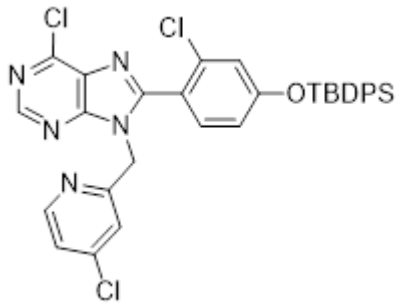
8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina



Solución de cloruro de hierro(III) (51, 3 g, 316 mmol) se añadió a 6-cloropirimidin-4,5-diamina (21, 96 g, 151, 9 mmol) y 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorobenzaldehído (50 g, 126, 6 mmol) en IPA (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con 1 M de NaOH. La mezcla de reacción se vertió en agua (1, 5 l), extraído con EtOAc (3 × 1, 5 l). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (29, 0 g, 44 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 08 (9H, s), 6, 86 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 44—7, 55 (7H, m), 7, 69—7, 75 (4H, m), 8, 74 (1H, s), 14, 06 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 519.

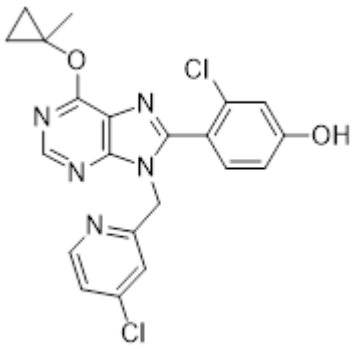
8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purina



DIAD (9, 36 ml, 48, 1 mmol) se añadió a (4-cloropiridin-2-il)metanol (3, 32 g, 23, 1 mmol), 8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (10 g, 19, 2 mmol) y trifenilfosfina (12, 62 g, 48, 1 mmol) en THF (125 ml) a 0 °C durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (750 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para

proporcionar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purina (12, 00 g, 97 %) como un sólido ceroso beige. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 05 (9H, s), 5, 45 (2H, s), 6, 69 (1H, dd), 6, 94 (1H, d), 7, 27—7, 33 (2H, m), 7, 41—7, 55 (7H, m), 7, 63—7, 69 (4H, m), 8, 23 (1H, d), 8, 79 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 644.

3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol

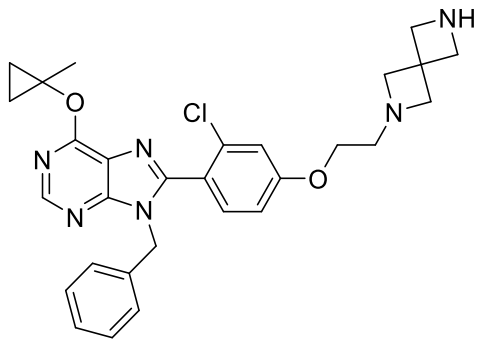


Hidruro de sodio (2, 60 g, 65, 1 mmol) se añadió a la solución de 8-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purina (12 g, 18, 6 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15

minutos y después se añadió 1-metilciclopropan-1-ol (4, 19 g, 46, 5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se vertió en una solución de NH_4Cl acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 50 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (3, 00 g, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 41 (2H, s), 6, 78 (1H, dd), 6, 94 (1H, d), 7, 21—7, 32 (2H, m), 7, 37 (1H, dd), 8, 31 (1H, d), 8, 56 (1H, s), 10, 43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 442.

Ejemplo 18

8-(4-(2-(2,6-diazaespiro[3. 3]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

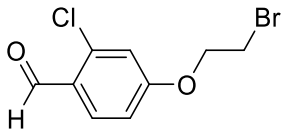


A 6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0, 24 mmol) se añadió TFA (3 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó además con salmuera saturada (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (29, 3 mg, 23 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0, 84 (2H, t), 1, 16 (2H, t), 1, 81 (3H, s), 2, 83 (2H, t), 3, 36—3, 48 (4H, m), 3, 83 (4H, s), 4, 01 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 80 (1H, dd),

6, 91—6, 96 (2H, m), 7, 04 (1H, d), 7, 14—7, 21 (4H, m), 8, 68 (1H, s) - una H no observada. *m/z*: ES+ [M+H]+ 531.

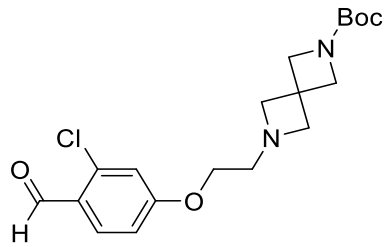
6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído



1,2-dibromoetano (120 g, 639 mmol) se añadió a 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 63, 9 mmol) y K_2CO_3 (22, 07 g, 160 mmol) en MeCN (50 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtración y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (13, 00 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 3, 82 (2H, t), 4, 48 (2H, t), 7, 11 (1H, dd), 7, 23 (1H, d), 7, 83 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 265 ($^{35}Cl^{81}Br$ / $^{37}Cl^{79}Br$ pico).

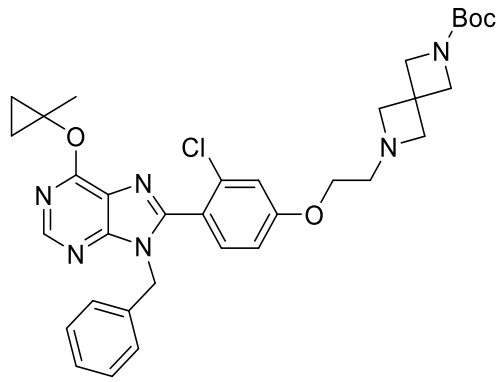
6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (200 mg, 0, 76 mmol) se añadió a 2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (451 mg, 2. 28 mmol), carbonato de potasio (210 mg, 1. 52 mmol) y yoduro de sodio (11. 4 mg, 0. 08 mmol) en DMF (5 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 52 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 36 (9H, s), 2, 7—2, 73 (2H, m), 3, 31—3, 32 (4H, m), 3, 81—3, 92 (4H, m), 4,

03—4, 11 (2H, m), 7, 03—7, 08 (1H, m), 7, 13—7, 18 (1H, m), 7, 79—7, 84 (1H, m), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 381.

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato

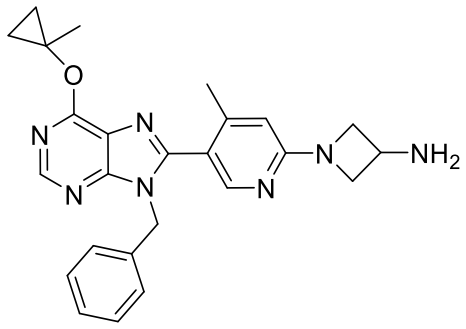


6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0, 37 mmol) se añadió a *N*4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (119 mg, 0, 44 mmol) y cloruro de hierro(III) (89 mg, 0, 55 mmol) en IPA (5 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con 2M de NaOH acuoso, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de

elución de 0 a 20 % de DCM en MeOH. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-diazaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 82 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 36 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 71 (2H, t), 3, 30—3, 35 (4H, m), 3, 81-3, 91 (4H, m), 4, 00—4, 04 (2H, m), 5, 21-5, 31 (2H, m), 6, 87—6, 93 (2H, m), 7, 00-7, 08 (1H, m), 7, 18—7, 22 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 631.

Ejemplo 19

1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina



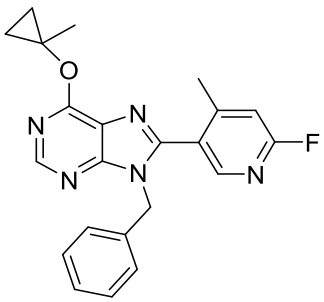
HCl en dioxano (5 ml, 20, 00 mmol) se añadió a (1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0, 37 mmol) en EtOAc (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente se eliminó a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH4HCO3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes.

Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (51 mg, 31 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 92 (2H, m), 0, 94 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 94 (3H, s), 3, 59 (2H, dd), 3, 83 (1H, tt), 4, 15 (2H, dd), 5, 31 (2H, s), 6, 28 (1H, s), 6, 85 – 6, 94 (2H, m), 7, 17 – 7, 28 (3H, m), 7, 97 (1H, s), 8, 58 (1H, s). 2 H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 442.

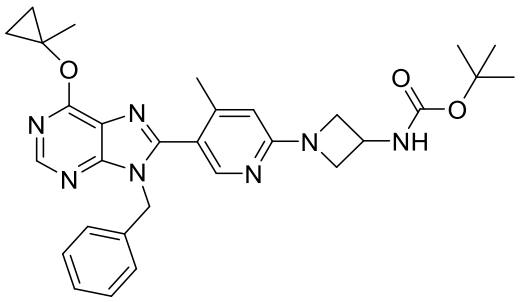
(1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo usado como material de partida se elaboró como material de partida de la siguiente manera:

9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



6-fluoro-4-metilnicotinaldehído (1, 54 g, 11, 10 mmol) se añadió a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (2, 00 g, 7, 40 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en pentano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (1, 90 g, 66 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 -1, 05 (2H, m), 1, 75 (3H, s), 1, 99 (3H, d), 5, 35 (2H, s), 6, 89 (2H, t), 7, 22 (4H, d), 8, 25 (1H, s), 8, 68 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 390.

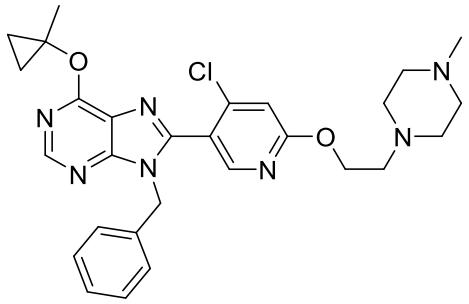
(1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo



Azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, HCl (193 mg, 0, 92 mmol) se añadió a 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (180 mg, 0, 46 mmol) y DIEA (0, 484 ml, 2, 77 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar (1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0, 25 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z:* ES+ [M+H]+ 542.

Ejemplo 20

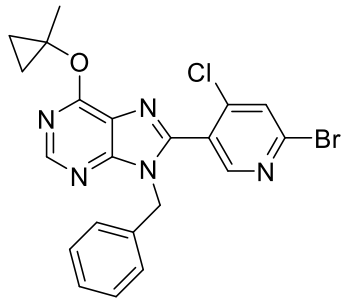
9-bencil-8-(4-cloro-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



RockPhos Pd G3 (18 mg, 0, 02 mmol) se añadió a 9-bencil-8-(6-bromo-4-cloropiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 21 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (30, 6 mg, 0, 21 mmol) y Cs_2CO_3 (208 mg, 0, 64 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 100 % de MeCN en agua 0, 01 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(4-cloro-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (16 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, m), 1, 03 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 2, 16 (3H, s), 2, 25 – 2, 42 (4H, m), 2, 52 (4H, m), 2, 70 (2H, t), 4, 45 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 93 (2H, m), 7, 17 – 7, 27 (4H, m), 8, 28 (1H, s), 8, 65 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 534.

9-bencil-8-(6-bromo-4-cloropiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina usada como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

9-bencil-8-(6-bromo-4-cloropiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

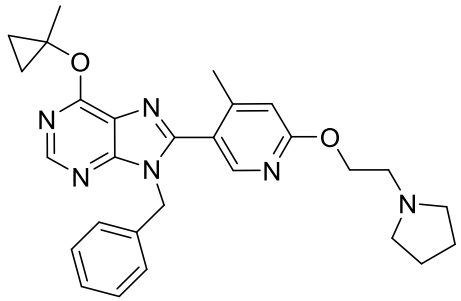


N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (180 mg, 0, 67 mmol, intermedio del Ejemplo 4) se añadió a 6-bromo-4-cloronicotinaldehído (220 mg, 1, 00 mmol) en DMSO (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. AcOH (0, 38 ml, 6, 66 mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash C18 flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de MeCN en agua (que contiene 0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(6-bromo-4-cloropiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (120 mg, 38 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 38 (2H, s), 6, 89 – 6, 99 (2H, m), 7, 15 – 7, 30 (3H, m), 8, 16 (1H, s), 8, 53 (1H, s), 8, 68 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 470.

Ejemplo 21

9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

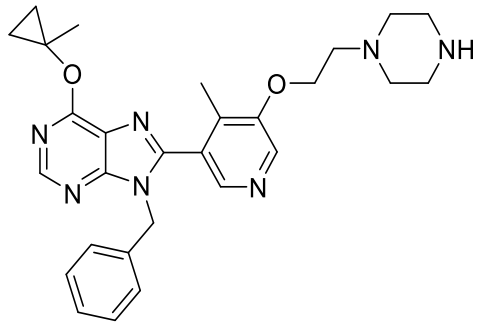


NaH (23 mg, 0, 58 mmol) se añadió a 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol (89 mg, 0, 77 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 minutos. Después 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol, intermedio del Ejemplo 19) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que

contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (47 mg, 25 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 – 1, 03 (2H, m), 1, 68 (4H, p), 1, 73 (3H, s), 1, 92 (3H, s), 2, 78 (2H, t), 4, 40 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 79 (1H, s), 6, 84 – 6, 91 (2H, m), 7, 18 – 7, 25 (3H, m), 8, 12 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 4 H no observado. *m/z:* ES+ [M+H]+ 485.

Ejemplo 22

9-bencil-8-(4-metil-5-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

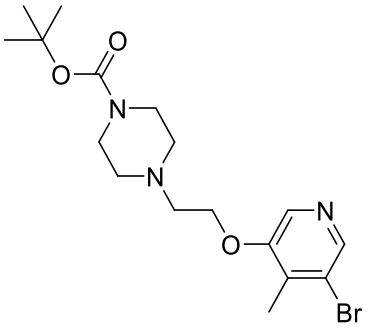


HCl en dioxano (3 ml, 3, 00 mmol) se añadió a 4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0, 25 mmol) en EtOAc (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto

crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(4-metil-5-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (73 mg, 58 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 88 (2H, m), 0, 99 – 1, 08 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 1, 78 (3H, s), 2, 30 -2, 45 (4H, m), 2, 60 – 2, 77 (6H, m), 4, 26 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 74 – 6, 94 (2H, m), 7, 17 – 7, 21 (3H, m), 8, 15 (1H, s), 8, 44 (1H, s), 8, 65 (1H, s). 1 H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 500.

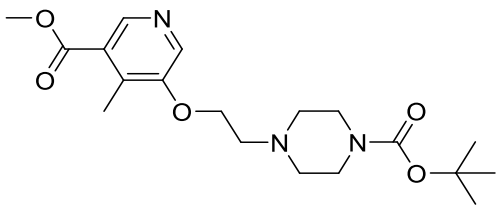
4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como un material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



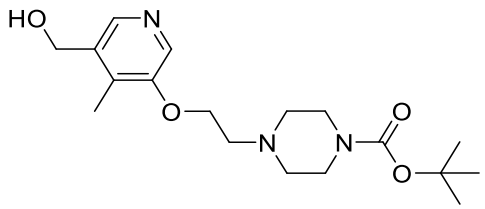
NaH (0, 631 g, 15, 79 mmol) se añadió a 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5, 45 g, 23, 68 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 minutos antes de la adición de 3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina (1, 5 g, 7, 89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0, 840 g, 27 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 39 (9H, s), 2, 26 (3H, s), 2, 43 – 2, 46 (4H, m), 2, 76 (2H, t), 3, 28 – 3, 32 (4H, m), 4, 24 (2H, t), 8, 28 (1H, s), 8, 31 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 400.

4-(2-((5-(metoxicarbonil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



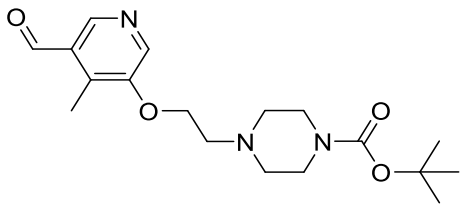
4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 2, 00 mmol), $PdCl_2$(dppf) (146 mg, 0, 20 mmol) y TEA (0, 836 ml, 6, 00 mmol) en MeOH (20 ml) se agitaron bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 10 atm y 100 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-(metoxicarbonil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 92 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 37 (9H, s), 2, 36 (3H, s), 2, 41 – 2, 45 (4H, m), 2, 75 (2H, t), 3, 26 – 3, 30 (4H, m), 3, 84 (3H, s), 4, 24 (2H, t), 8, 44 (1H, s), 8, 51 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 380.

4-(2-((5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



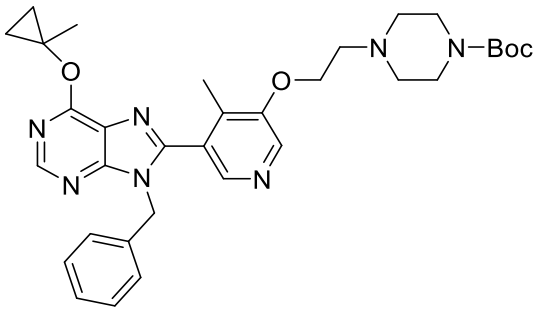
$LiAlH_4$ (1M en THF, 900 µl, 0, 90 mmol) se añadió a 4-(2-((5-(metoxicarbonil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 1, 79 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 15 % de NaOH. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(2-((5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 95 %) como una goma amarilla. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 44 – 2, 47 (4H, m), 2, 76 (2H, t), 3, 30 – 3, 32 (4H, m), 4, 19 (2H, t), 4, 51 (2H, d), 5, 15 (1H, t), 8, 14 (1H, s), 8, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 352.

4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Óxido de manganeso(IV) (866 mg, 5, 78 mmol) se añadió a 4-(2-((5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 1, 65 mmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0, 420 g, 73 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 37 (9H, s), 2, 42 – 2, 49 (7H, m), 2, 76 (2H, t), 3, 22 – 3, 30 (4H, m), 4, 26 (2H, t), 8, 51 (1H, s), 8, 57 (1H, s), 10, 28 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 350.

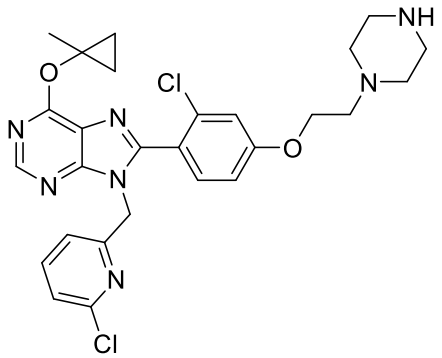
4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (150 mg, 0, 55 mmol, intermedio del Ejemplo 4) y 4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 0, 83 mmol) en DMSO (3 ml) se agitaron a 100 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (que contiene 0, 1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 51 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 85 (2H, m), 0, 99 - 1, 06 (2H, m), 1, 38 (9H, s), 1, 72 (3H, s), 1, 76 (3H, s), 2, 41 – 2, 45 (4H, m), 2, 75 (2H, t), 3, 27 – 3, 31 (4H, m), 4, 26 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 74 – 6, 89 (2H, m), 7, 10 – 7, 27 (3H, m), 8, 14 (1H, s), 8, 42 (1H, s), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 600.

Ejemplo 23

8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0, 38 mmol) se añadió a DMF (1 ml), seguido de Cs_2CO_3 (246 mg, 0, 76 mmol) y 2-cloro-6-(clorometil)piridina (184 mg, 1, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas.

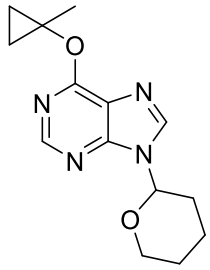
La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. saturado (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Al residuo anterior se le añadió TFA (1 ml) a 25 °C, y la mezcla se agitó durante 0, 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 0 a 100 % de MeCN en agua. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar una mezcla que contiene 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina y 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-7H-purina como un sólido amarillo pálido. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina como un aceite amarillo (9 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 42-2, 51 (4H, m), 2, 65-2, 72 (6H, m), 4, 14 (2H, t), 5, 37 (2H, s), 7, 00 (1H, dd), 7, 08 (1H, d), 7, 19 (1H, d), 7, 34 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 7, 71 (1H, t), 8, 57 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 554.

4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

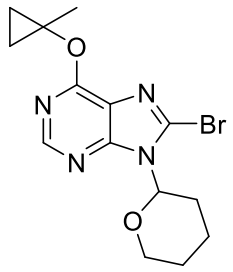
6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



Una solución de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 4, 1 g, 102 mmol) en THF seco (60 ml) se enfrió sobre hielo, después una solución de 1-metilciclopropan-1-ol (7, 21 g, 100 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, bajo N_2, después una solución de 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (11, 94 g, 50, 0 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. A Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con la adición de hielo-agua/ EtOAc y se extrajo la fase acuosa (EtOAc x 2, 100 ml). Los orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación sobre gel de sílice (330 g, 0-50 % de EtOAc en heptanos) produjo 6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (7, 65 g, 56 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0, 79 — 0, 84 (2H, m), 1, 1 — 1, 16 (2H,

m), 1, 62 – 1, 69 (1H, m), 1, 74 – 1, 81 (5H, m), 2, 04 – 2, 14 (3H, m), 3, 78 (1H, td), 4, 13 – 4, 21 (1H, m), 5, 75 (1H, dd), 8, 12 (1H, s), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 275.

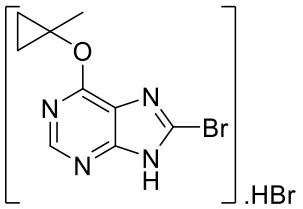
8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



A una solución de diisopropilamina (5, 9 ml, 41, 98 mmol) en THF seco (60 ml) bajo N_2 y enfriado sobre hielo seco/baño de acetona se añadió butillitio (2, 5M en hexano) (15, 6 ml, 39, 0 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después una solución de 6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (7, 65 g, 27, 9 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente. La reacción se agitó durante 15 min. Finalmente, una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (18, 14 g, 55, 7 mmol) en THF (30 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después, la reacción se inactivó con la adición de 5 ml de NH_4Cl ac. sat. y se dejó calentar a TA lentamente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se volvió a disolver en EtOAc (150 ml) y agua (150 ml).

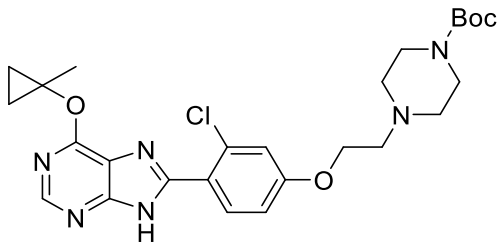
Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con EtOAc (150 ml x 2). Los orgánicos se combinaron vía frita hidrofóbica y se secaron al vacío. El producto crudo 8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina se usó directamente en la siguiente etapa.

8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



A 8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (9, 54 g, 27 mmol) se añadió 1,4-dioxano (40 ml) y bromuro de hidrógeno (33 % en ácido acético, 15 ml, 82, 8 mmol) lentamente sobre hielo. La reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después la mezcla de reacción se diluyó después con TBME y se filtró. Los sólidos se lavaron con TBME y se secaron al vacío durante el fin de semana. 8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina·sal de HBr (9, 18 g, 97 %) se aisló como un sólido beige. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 0, 91 – 0, 97 (2H, m), 1, 16 – 1, 21 (2H, m), 1, 81 (3H, s), 8, 91 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 271 (isótopo ^{81}Br).

4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



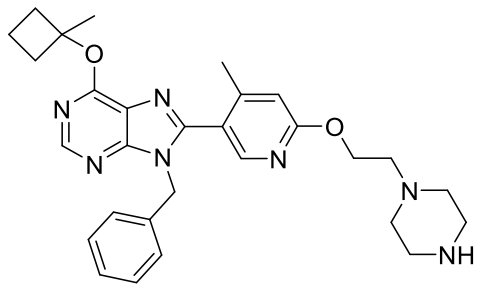
Una mezcla desgasificada de dioxano (42 ml) y agua (8, 4 ml) se añadió a un matraz de cuello múltiple que contenía 8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina·sal de HBr (3, 50 g, 10, 0 mmol), 4-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6, 09 g, 13, 05 mmol, intermedio del Ejemplo 5), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0, 59 g, 0, 51 mmol) y carbonato de cesio (9, 78 g, 30, 0 mmol), bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas y después aumentó a 140 °C. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) adicional (0, 5 g, 0, 43 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 140 °C durante la noche y después se enfrió a TA. Después se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos se combinaron vía una frita hidrofóbica y se concentraron al vacío. La purificación sobre gel de sílice (220 g, 0-100 % de EtOAc en heptanos y después 0-50 % de EtOAc/EtOH 3:1 en EtOAc)

produjo 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3, 61 g, 68 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, s), 1, 01 (2H, s), 1, 39 (9H, s), 1, 72 (3H, s), 2, 43 – 2, 46 (4H, m), 2, 74 (2H, t), 3, 32 (4H, s), 4, 21 (2H, t), 7, 10 (1H, dd), 7, 25 (1H, d), 7, 72 (1H, d), 8, 52 (1H, s), 13, 53 (1H, s).

m/z: ES+ [M+H]+ 529.

Ejemplo 24

9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina

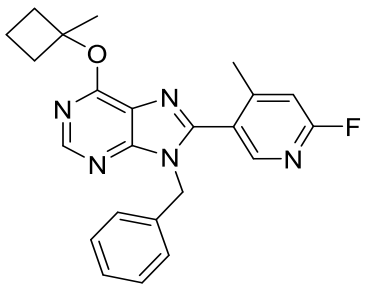


Hidruro de sodio (36 mg, 1, 49 mmol) se añadió en una porción a 2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona (81 mg, 0, 36 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (120 mg, 0, 30 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se

inactivó con NH_4Cl saturado (2 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Xselect CSH C18 OBD, 30 * 150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 05 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (65 mg, 43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 63—1, 88 (5H, m), 1, 92 (3H, s), 2, 25—2, 49 (8H, m), 2, 6—2, 8 (6H, m), 4, 40 (2H, t), 5, 31 (2H, s), 6, 79 (1H, s), 6, 83—7 (2H, m), 7, 11—7, 33 (3H, m), 8, 12 (1H, s), 8, 52 (1H, s). 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 514.

9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera.

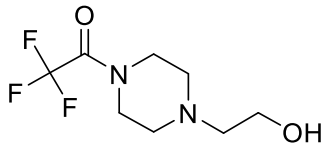
<u>9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina</u>



$Pd(Ph_3P)_4$ (46 mg, 0, 04 mmol) se añadió en una porción a 9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 40 mmol, intermedio del Ejemplo 12), ácido (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)borónico (93 mg, 0, 60 mmol) y carbonato de cesio (262 mg, 0, 80 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (150 mg, 93 %) como un sólido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 67—1, 95 (5H, m), 2, 00 (3H, s), 2, 3—2, 48 (2H, m), 2, 48—2, 73 (2H, m), 5, 30 (2H, s), 6, 75—7, 00 (3H, m), 7, 12—7, 26 (3H, m), 8, 06 (1H, s), 8, 59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 404.

2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona usado como un material de partida se elaboró de la siguiente manera:

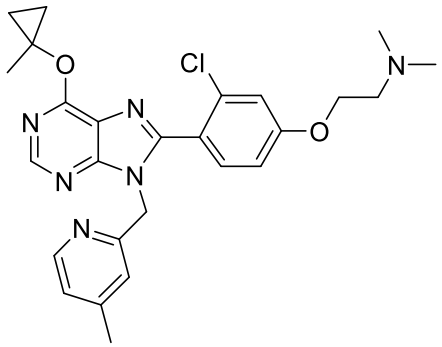
2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona



Anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (7, 74 g, 36, 87 mmol) se añadió gota a gota a 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (4, 00 g, 30, 72 mmol) y trietilamina (4, 66 g, 46, 09 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona (3, 80 g, 55 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2, 45—2, 76 (7H, m), 3, 53—3, 92 (6H, mm). m/z: ES+ [M+H]+ 227.

Ejemplo 25

2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina

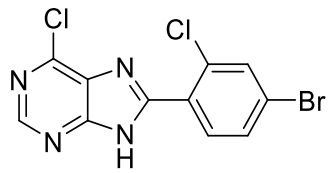


Dimetilamina (0, 48 ml, 2, 84 mmol) se añadió a 8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (150 mg, 0, 28 mmol) y carbonato potásico (196 mg, 1, 42 mmol) en MeCN (2 ml) al aire. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna de XBridge BEH C18 OBD Prep, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 0, 1 % de NH3 ac. NH3 ac. y 10 mmol/l de NH4HCO3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (30 mg, 21 %) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 2, 21 (6H, s), 2, 62 (2H, t), 4, 12 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 86 (1H,

s), 6, 96 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 20 (1H, d), 7, 37 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]+ 493.

8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera.

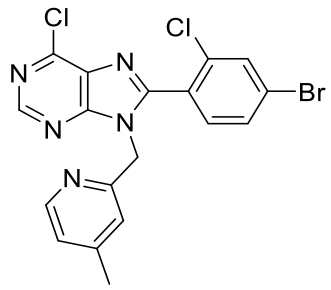
8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina



Cloruro de hierro (III) (112, 0 g, 691, 74 mmol) se añadió a 6-cloropirimidina-4,5-diamina (20, 0 g, 138 mmol) y 4-bromo-2-clorobenzaldehído (29, 8 g, 136 mmol) en IPA (400 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del disolvente, después se diluyó con EtOAc, se vertió en agua helada, y el precipitado formado se aisló por filtración. La torta filtrante se lavó con agua hasta que el pH del agua sea 7. El sólido se disolvió en THF, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (32, 0 g, 67 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6): 7, 68—7, 78 (1H, m), 7, 86—7, 97 (2H, m), 8, 60 (1H, s). 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 343.

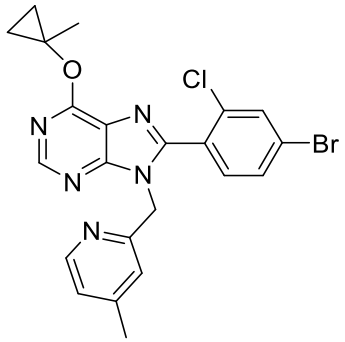
8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina



8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (8, 00 g, 23, 26 mmol) se añadió a 2-(clorometil)-4-metilpiridina (4, 94 g, 34, 88 mmol) y K_2CO_3 (9, 64 g, 69, 77 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), y se lavó secuencialmente con agua (25 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (4, 90 g, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 21 (3H, s), 5, 47 (2H, s), 6, 97 (1H, s), 7, 06

(1H, d), 7, 53 (1H, d), 7, 69 (1H, dd), 7, 96 (1H, d), 8, 16 (1H, d), 8, 85 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 448.

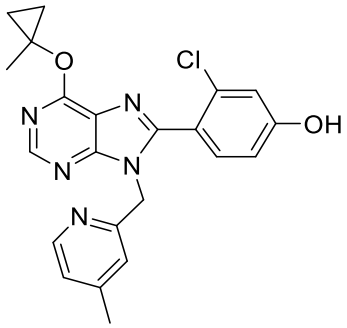
8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina



NaH (2, 45 g, 61, 23 mmol) se añadió a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (5, 50 g, 12, 2 mmol) y 1-metilciclopropan-1-ol (2, 21 g, 30, 6 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (150 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (4, 50 g, 76 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78—0, 89 (2H, m), 1, 00—1, 07 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 5, 37 (2H, s), 6, 90 (1H, d), 7, 04 (1H, dd), 7, 45 (1H, d), 7, 64 (1H, dd), 7, 93 (1H, d), 8, 16 (1H, dd), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 484.

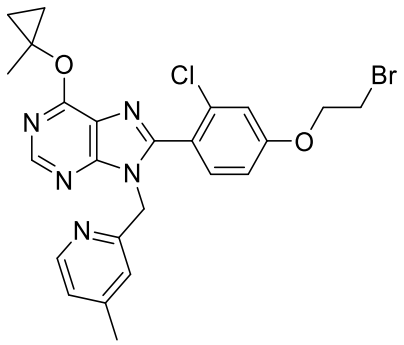
3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol



1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) aducto de diclorometano (253 mg, 0, 31 mmol) se añadió a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (1, 50 g, 3, 09 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (864 mg, 3, 40 mmol) y acetato de potasio (607 mg, 6, 19 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a ta bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se diluyó con THF/agua (10 ml). Perborato de sodio (1, 26 g, 15, 47 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se

diluyó con EtOAc (150 ml), y se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (1, 00 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 75 (1H, dd), 6, 84 (1H, s), 6, 93 (1H, d), 7, 04 (1H, d), 7, 25 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 56 (1H, s). 1H no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 422.

8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina

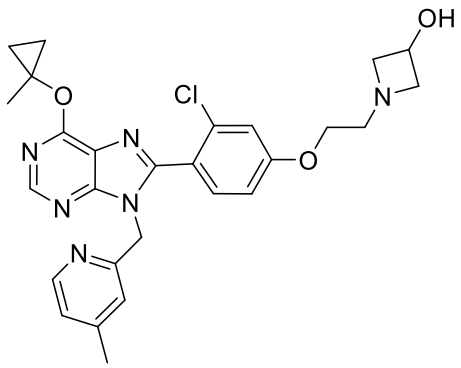


1,2-dibromoetano (891 mg, 4, 74 mmol) se añadió a K_2CO_3 (197 mg, 1, 42 mmol) y 3-cloro-4-(6-(1-

metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (400 mg, 0, 95 mmol) en MeCN (20 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (150 ml), y se lavó secuencialmente con agua (125 ml X 3) y salmuera saturada (100 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 40 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (230 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 5—2, 52 (3H, m), 3, 78—3, 87 (2H, m), 4, 39—4, 45 (2H, m), 5, 35 (2H, s), 6, 87 (1H, d), 6, 97—7, 06 (2H, m), 7, 23 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 528.

Ejemplo 26

1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol



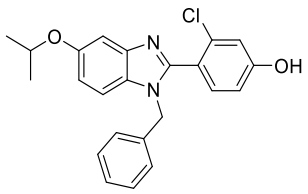
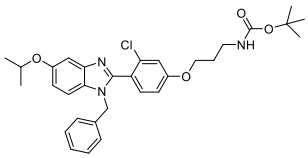
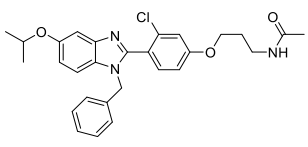
Azetidin-3-ol (276 mg, 3, 78 mmol) se añadió a 8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (400 mg, 0, 76 mmol, intermedio del Ejemplo 25) y K_2CO_3 (523 mg, 3, 78 mmol) en MeCN (2 ml) al aire. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 5 µm de sílice, 30 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 0, 1 % de NH3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol (24 mg, 6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 2, 69—2, 84 (4H, m), 3, 51—3, 59 (2H, m), 4, 00 (2H, t), 4, 12—4, 21 (1H, m), 5, 27 (1H, d), 5, 34 (2H, s), 6, 86 (1H, s), 6,

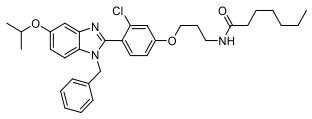
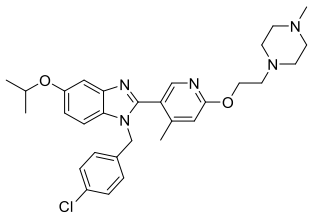
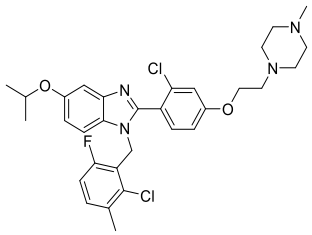
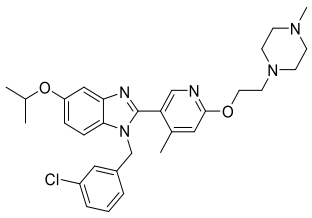
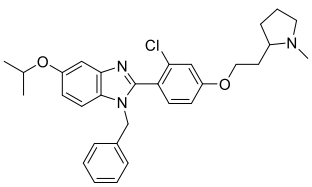
93 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 16 (1H, d), 7, 36 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 521.

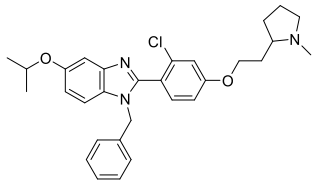
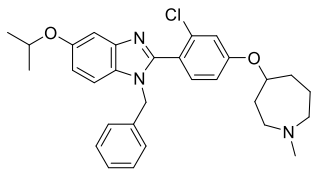
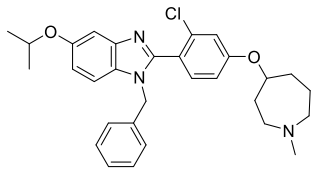
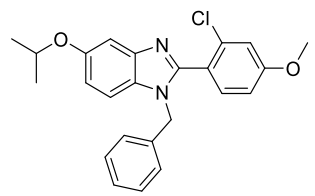
Ejemplo 27: Ejemplos adicionales

Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla A como se indica en las notas que siguen a la Tabla A.

Tabla A

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
A1		4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-3-clorofenol	(300 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (6H, d), 4, 60 (1H, p), 5, 25 (2H, s), 6, 85 (2H, td), 6, 93 – 7, 04 (3H, m), 7, 15 – 7, 30 (4H, m), 7, 30 (1H, t), 7, 37 (1H, d), 10, 41 (1H, s)	393
A2		(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil) carbamato de terc-butilo	(400 MHz, $CDCl_3$): 1, 38 (6H, d), 1, 46 (9H, s), 2, 03 (2H, q), 3, 35 (2H, q), 4, 07 (2H, t), 4, 58 (1H, hept), 4, 74 (1H, s), 5, 22 (2H, s), 6, 87 (2H, ddd), 6, 95 – 7, 02 (2H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 09 (1H, d), 7, 25 (3H, dd), 7, 35 (1H, d), 7, 39 (1H, d)	550
A3		N-(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil) acetamida	(300 MHz, $CDCl_3$): 1, 36 (6H, d), 1, 98 (3H, s), 1, 96 – 2, 09 (2H, m), 3, 44 (2H, q), 4, 04 (2H, t), 4, 56 (1H, p), 5, 20 (2H, s), 5, 99 (1H, s), 6, 85 (2H, ddd), 6, 92 – 7, 00 (2H, m), 7, 02 (1H, d), 7, 07 (1H, d), 7, 23 (3H, dd), 7, 31 (1H, d), 7, 36 (1H, d)	492

A4		N-(3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propil) heptanamida	(300 MHz, $CDCl_3$): 0, 81 – 0, 91 (2H, m), 1, 28 (6H, d), 1, 35 (6H, d), 1, 61 (2H, p), 2, 01 (2H, p), 2, 17 (2H, t), 3, 44 (2H, q), 4, 03 (2H, t), 4, 55 (1H, p), 5, 19 (2H, s), 6, 01 (1H, t), 6, 84 (2H, ddd), 6, 96 (2H, dd), 7, 00 – 7, 11 (2H, m), 7, 22 (3H, dd), 7, 28 – 7, 40 (2H, m) Un protón no observado.	562
A5		1-(4-clorobencil)-5-isopropoxi-2-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-1H-benzo[d] imidazol	(400 MHz, DMSO-d_6): 1, 28 (6H, d), 2, 09 (3H, s), 2, 13 (3H, s), 2, 30 (4H, s), 2, 48 (4H, s),2, 68 (2H, t), 4, 39 (2H, t), 4, 60 (1H, hept), 5, 30 (2H, s), 6, 81 – 6, 90 (2H, m), 6, 93 (2H, d), 7, 23 (1H, d), 7, 28 – 7, 34 (2H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 12 (1H, s).	534
A6		2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-1-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol	No hay NMR disponible	585
A7		1-(3-clorobencil)-5-isopropoxi-2-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-1H-benzo[d] imidazol	(300 MHz, DMSO-d_6): 1, 26 (6H, d), 2, 05 (3H, s), 2, 10 (3H, s), 2, 27 (4H, s), 2, 44 (4H, s), 2, 65 (2H, t), 4, 37 (2H, t), 4, 59 (1H, p), 5, 30 (2H, s), 6, 75 – 6, 89 (3H, m), 6, 93 (1H, s), 7, 17 – 7, 29 (3H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 10 (1H, s).	534
A8	 Isómero 1	1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi) fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol (Isómero 1)	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 36 (6H, d), 1, 52 – 1, 84 (3H, m), 1, 96 – 2, 04 (2H, m), 2, 15 – 2, 22 (2H, m), 2, 23 – 2, 3 (1H, m), 2, 35 (3H, s), 3, 08 (1H, t), 3, 96 – 4, 12 (2H, m), 4, 55 (1H, p), 5, 20 (2H, s), 6, 85 (2H, d), 6, 94 – 7 (2H, m), 7, 04 (1H, d), 7, 06 (1H, d), 7, 18 – 7, 25	504

			(3H, m), 7, 32 (1H, d), 7, 35 (1H, d).	
A9	 Isómero 2	1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi) fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol (Isómero 2)	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 36 (6H, d), 1, 52 – 1, 65 (1H, m), 1, 71 – 1, 83 (3H, m), 1, 98 – 2, 04 (1H, m), 2, 14 – 2, 21 (2H, m), 2, 22 – 2, 29 (1H, m), 2, 34 (3H, s), 3 – 3, 13 (1H, m), 3, 98 – 4, 12 (2H, m), 4, 55 (1H, p), 5, 20 (2H, s), 6, 85 (2H, d), 6, 94 – 7 (2H, m), 7, 04 (1H, d), 7, 06 (1H, d), 7, 19 – 7, 25 (3H, m), 7, 31 (1H, d), 7, 35 (1H, d).	504
A10	 Isómero 1	1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi) fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol (Isómero 1)	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 36 (6H, d), 1, 6 – 1, 7 (1H, m), 1, 82 – 1, 93 (2H, m), 1, 95 – 2, 03 (1H, m), 2, 07 – 2, 25 (2H, m), 2, 37 (3H, s), 2, 49 – 2, 66 (3H, m), 2, 71 (1H, ddd), 4, 51 – 4, 65 (2H, m), 5, 21 (2H, s), 6, 81 (1H, dd), 6, 84 (1H, dd), 6, 95 – 6, 99 (2H, m), 7, 00 (1H, d), 7, 05 (1H, d), 7, 19 – 7, 25 (3H, m), 7, 32 (1H, d), 7, 34 (1H, d).	504
A11	 Isómero 2	1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi) fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol (Isómero 2)	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 36 (6H, d), 1, 63 – 1, 69 (1H, m), 1, 82 – 1, 93 (2H, m), 1, 95 – 2, 03 (1H, m), 2, 08 – 2, 24 (2H, m), 2, 37 (3H, s), 2, 5 – 2, 66 (3H, m), 2, 71 (1H, ddd), 4, 51 – 4, 62 (2H, m), 5, 20 (2H, s), 6, 80 (1H, dd), 6, 84 (1H, dd), 6, 96 – 6, 99 (2H, m), 7, 00 (1H, d), 7, 05 (1H, d), 7, 2 – 7, 25 (3H, m), 7, 31 (1H, d), 7, 34 (1H, d).	504
A12		1-bencil-2-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d] imidazol	(300 MHz, DMSO-d_6): 1, 28 (6H, d), 3, 86 (3H, s), 4, 61 (1H, hept), 5, 26 (2H, s), 6, 84 (1H, dd), 6, 97 (2H, dd), 7, 06 (1H, dd), 7, 15 – 7, 26 (5H, m), 7, 32 (1H, d), 7, 50 (1H, d).	407

[A1] y [A2] sintetizados como se describe en el Ejemplo 3, Intermedios

[A3] 3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina (Ejemplo 3) se aciló usando cloruro de acetilo y DIEA en DCM.

[A4] 3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina (Ejemplo 3) se aciló usando cloruro de heptanoilo y DIEA en DCM.

[A5] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (Ejemplo 2, Intermedio), usando N-(4-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina y 4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) nicotinaldehído como materiales de partida.

4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)nicotinaldehído se sintetizó de la siguiente manera:

Rockphos G3-Pd (113 mg, 0, 12 mmol) se añadió lentamente a 6-bromo-4-metilnicotinaldehído (500 mg, 2, 50 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (433 mg, 3, 00 mmol) y Cs_2CO_3 (1629 mg, 5, 00 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 20 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (0, 05 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)nicotinaldehído (160 mg, 24 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2, 33 (3H, s), 2, 49 – 2, 67 (11H, m), 2, 81 (2H, t), 4, 53 (2H, t), 6, 61 (1H, s), 8, 48 (1H, s), 10, 05 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 264.

N-(4-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina se elaboró a partir de un procedimiento similar a N4-bencil-6-cloropirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 1, Intermedio) usando 1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno y (4-clorofenil)metanamina. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 34 (6H, d), 4, 47 (1H, q), 4, 54 (2H, s), 6, 71 (1H, d), 7, 08 (1H, dd), 7, 34 (3H, t), 7, 70 (1H, d), 8, 31 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 321.

1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno se sintetizó de la siguiente manera:

DIAD (16, 1 ml, 82, 7 mmol) se añadió lentamente a propan-2-ol (4, 97 g, 82, 7 mmol), 4-fluoro-3-nitrofenol (10 g, 63, 6 mmol) y Ph_3P (25, 04 g, 95, 5 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y éter de petróleo (1:20, 100 ml). El sólido se filtró y la capa

orgánica se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (25 ml), $NaHCO_3$ saturado (25 ml) y salmuera saturada (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice de 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno (10, 00 g, 79 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (6H, d), 4, 62 — 4, 76 (1H, m), 7, 31 — 7, 39 (1H, m), 7, 49 (1H, ddd), 7, 57 (1H, dt).

[A6] se elaboró a partir de un procedimiento similar al Ejemplo A5, usando N-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró siguiendo un procedimiento descrito previamente en el Ejemplo 4.

N-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina se elaboró usando una ruta de procedimiento similar a N-(4-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo A5; usando 1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno y (2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)metanamina como materiales de partida. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1, 31 (6H, d), 2, 36 (3H, s), 4, 44 (1H, p), 4, 65 (2H, dd), 6, 94 (1H, t), 7, 06 (1H, d), 7, 11 — 7, 21 (2H, m), 7, 64 (1H, d), 8, 27 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 353.

[A7] se elaboró a partir de un procedimiento similar al del Ejemplo A5, usando N-(3-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina y 4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)nicotinaldehído como materiales de partida.

N-(3-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina se elaboró usando una ruta de procedimiento similar a N-(4-clorobencil)-4-isopropoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo A5; usando (3-clorofenil)metanamina y 1-fluoro-4-isopropoxi-2-nitrobenceno como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 20 (6H, d), 4, 47 (1H, hept), 4, 60 (2H, d), 6, 83 (1H, d), 7, 15-7, 19 (1H, m), 7, 37 (5H, m), 8, 53 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 321.

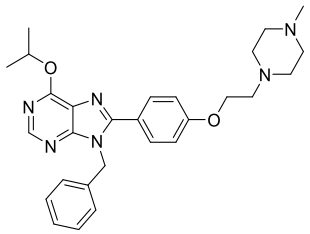
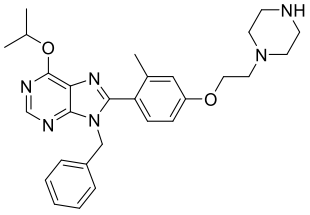
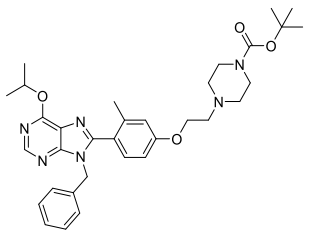
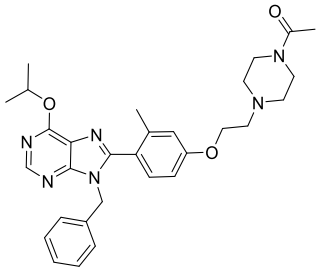
[A8] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 3-(4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina (Ejemplo 3), usando como materiales de partida bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol y (rac)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ol, excepto que se omitió la etapa de desprotección con TFA, para dar una mezcla cruda que contiene (rac)-1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol y (rac)-1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol. Los ejemplos A10 y A11 se obtuvieron a partir de la purificación de esta mezcla cruda mediante SFC quiral (columna YMC SJ, 20*250 mm, 5 micrones) eluyendo con

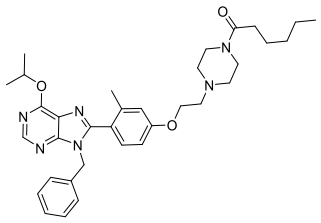
MeOH al 10 % (que contienen 0, 1 % de NH_3) y 90 % de $scCO_2$ (60 ml/min, 120 bar, 40 °C) después de la evaporación de los disolventes de fracciones puras, para proporcionar 1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol, Isómero 2 (Ejemplo A11) (6, 9 mg, 19 %) y 1-bencil-2-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol, Isómero 1 (Ejemplo A10) (6, 2 mg, 17 %). Las fracciones impuras que contienen una mezcla de los Ejemplos A8 y A9 se purificaron adicionalmente mediante SFC quiral (columna ChiralPak IC, 20*250 mm, 5 micrones) eluyendo con 45 % de MeOH (que contienen 0, 1 % de NH_3) y 70 % de $scCO_2$ (60 ml/min, 120 bar, 40 °C) y se evaporó a sequedad para proporcionar 1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol, Isómero 1 (Ejemplo A8) (9, 4 mg, 26 %) y 1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol, Isómero 2 (Ejemplo A9) (13, 6 mg, 38 %).

[A12] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol, Ejemplo A1, usando N-bencil-4-isopropoxi-2-nitroanilina y 2-cloro-4-metoxibenzaldehído como materiales de partida.

Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla B como se indica en las notas que siguen a la Tabla B.

Tabla B

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
B1		9-bencil-6-isopropoxi-8-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 1, 42 (6H, d), 2, 16 (3H, s), 2, 35 (8H, m), 2, 69 (2H, t), 4, 13 (2H, t), 5, 56 – 5, 65 (3H, m), 6, 97 – 7, 02 (2H, m), 7, 03 – 7, 07 (2H, m), 7, 21 – 7, 30 (3H, m), 7, 64 – 7, 69 (2H, m), 8, 50 (1H, s).	487
B2		9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 49 (6H, d), 1, 74 (1H, br s), 1, 98 (3H, s), 2, 51 – 2, 64 (4H, m), 2, 82 (2H, t), 2, 88 – 2, 98 (4H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 5, 69 (1H, hept), 6, 76 (1H, dd), 6, 81 (1H, d), 6, 94 (2H, dd), 7, 12 (1H, d), 7, 15 – 7, 24 (3H, m), 8, 57 (1H, s).	487
B3		4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi) etil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	(300 MHz, $CDCl_3$): 1, 46-1, 53 (15H, m), 2, 00 (3H, s), 2, 58 (4H, s), 2, 88 (2H, d), 3, 50 (4H, s), 4, 17 (2H, t), 5, 26 (2H, s), 5, 70 (1H, p), 6, 72 – 6, 85 (2H, m), 6, 95 (2H, dd), 7, 08 – 7, 24 (4H, m), 8, 58 (1H, s).	587
B4		1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi) etil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, CD_3OD): 1, 40 – 1, 52 (6H, m), 1, 89 (3H, d), 2, 04 – 2, 18 (3H, m), 2, 62 (4H, dt), 2, 87 (2H, dd), 3, 60 (4H, dt), 4, 21 (2H, dd), 5, 31 (2H, d), 5, 70 (1H, ddd), 6, 82 – 6, 95 (4H, m), 7, 13 – 7, 26 (4H, m), 8, 49 – 8, 60 (1H, m).	529

B5		1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il) hexan-1-ona	(300 MHz, $CDCl_3$): 0, 84 – 0, 95 (3H, m), 1, 33 (4H, dt), 1, 49 (6H, d), 1, 64 (2H, t), 1, 99 (3H, s), 2, 25 – 2, 40 (2H, m), 2, 59 (4H, s), 2, 86 (2H, t), 3, 52 (2H, d), 3, 68 (2H, s), 4, 16 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 5, 70 (1H, h), 6, 72 – 6, 83 (2H, m), 6, 90 – 6, 98 (2H, m), 7, 13 (1H, d), 7, 15 – 7, 22 (3H, m), 8, 57 (1H, s)	585

[B1] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (Ejemplo 1), usando 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol y 4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)fenol como materiales de partida.

4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)fenol se elaboró usando un procedimiento similar a 4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenol (Ejemplo 1, Intermedio) usando 4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)fenol como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 42 (6H, d), 1, 99 (1H, s), 5, 56 (2H, s), 6, 83 – 6, 88 (2H, m), 6, 98 – 7, 02 (2H, m), 7, 26 (3H, dddd), 7, 54 – 7, 59 (2H, m), 8, 48 (1H, s), 10, 05 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 361.

4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)fenol se elaboró usando un procedimiento similar a 4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-metilfenol (Ejemplo 1, Intermedio) usando N4-bencil-6-cloropirimidina-4,5-diamina y 4-hidroxibenzaldehído como materiales de partida. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): 5, 64 (2H, s), 6, 87 – 6, 92 (2H, m), 7, 04 – 7, 07 (2H, m), 7, 24 – 7, 31 (3H, m), 7, 63 – 7, 67 (2H, m), 8, 75 (1H, s), 10, 21 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 337.

[B2] se elaboró a partir de 4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0, 07 mmol) usando un procedimiento similar (desprotección de BOC con TFA) como 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purina (Ejemplo 11) para proporcionar 9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (18 mg, 53 %) como película seca incolora.

4-(2-(4-(9-bencil-6-isopropoxi-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo B3) se elaboró usando un procedimiento similar a 4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol (Ejemplo A1, Intermedio en el Ejemplo 3) usando N-bencil-6-isopropoxi-5-nitropirimidin-4-amina y 4-(2-(4-formil-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida.

4-(2-(4-formil-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se elaboró de la siguiente manera:

4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (2, 0 g, 14, 7 mmol), 4-(2-clorotil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4, 38 g, 17, 6 mmol) y carbonato de potasio (4, 06 g, 29, 4 mmol) en MeCN (20 ml) a 25 °C. La mezcla

resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-formil-3-metilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5, 00 g, 98 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 46 (9H, d), 2, 60 (4H, d), 2, 64 (3H, s), 2, 88 (2H, s), 3, 43—3, 52 (4H, m), 4, 21 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 81—6, 87 (1H, m), 7, 75 (1H, d), 10, 12 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 349.

N-bencil-6-isopropoxi-5-nitropirimidin-4-amina se elaboró de la siguiente manera:

Hidruro de sodio (0, 25 g, 6, 35 mmol) se añadió en porciones a propan-2-ol (20 ml, 5, 29 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta durante 30 minutos. Después, la solución se añadió gota a gota en una solución de N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (1, 4 g, 5, 29 mmol) en propan-2-ol (20 ml, 5, 29 mmol) y DMF (5 ml) a ta. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (250 ml), y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (50 ml), $NaHCO_3$ saturado (50 ml), y salmuera saturada (25 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice,

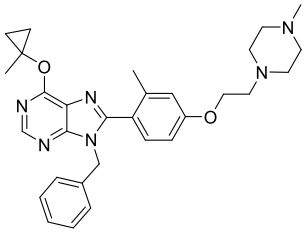
gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-bencil-6-isopropoxi-5-nitropirimidin-4-amina (0, 750 g, 49, 2 %) como un aceite amarillo que se solidificó al estar en pie. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 32 (6H, d), 4, 71 (2H, d), 5, 42 (1H, h), 7, 17 – 7, 29 (1H, m), 7, 32 (4H, d), 8, 28 (1H, s), 8, 89 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 289.

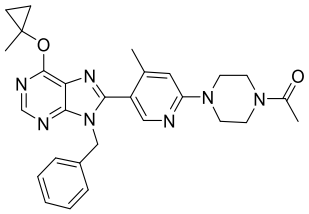
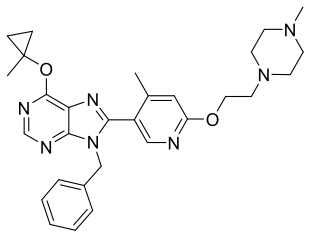
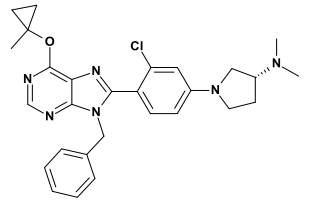
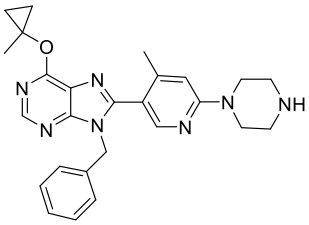
[B4] 9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (Ejemplo B2) se aciló usando cloruro de acetilo y DIEA en DCM.

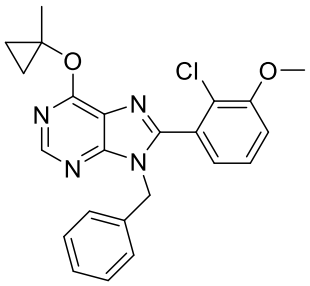
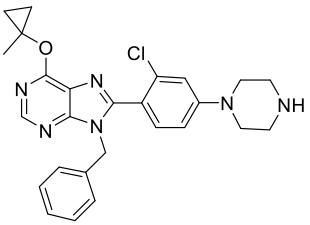
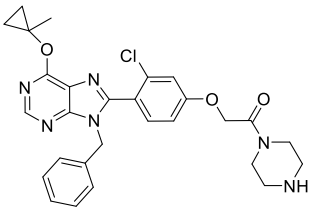
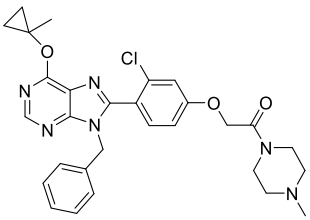
[B5] 9-bencil-6-isopropoxi-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9H-purina (Ejemplo B2) se aciló usando cloruro de heptanoilo y DIEA en DCM.

Los siguientes ejemplos de la Tabla C se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, a menos que se indique de otra manera en las notas que siguen a la Tabla C.

Tabla C

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
C1		9-bencil-8-(2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 85 (2H, m), 0, 97 – 1, 03 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 2, 13 (3H, s), 2, 30 (4H, s), 2, 46 (4H, s), 2, 68 (2H, t), 4, 10 (2H, t), 5, 24 (2H, s), 6, 83 – 6, 89 (3H, m), 6, 91 (1H, d), 7, 17 – 7, 22 (3H, m), 7, 25	513

			(1H, d), 8, 58 (1H, s)	
C2		1-(4-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 86 (2H, m), 1, 00 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 98 (3H, s), 2, 05 (3H, s), 3, 50 – 3, 60 (6H, m), 3, 60 – 3, 70 (2H, m), 5, 33 (2H, s), 6, 82 (1H, s), 6, 88 – 6, 92 (2H, m), 7, 20 – 7, 26 (3H, m), 8, 06 (1H, s), 8, 59 (1H, s)	498
C3		9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 86 (2H, m), 0, 98 – 1, 03 (2H, m), 1, 72 (3H, s), 1, 90 (3H, s), 2, 13 (3H, s), 2, 24 – 2, 36 (4H, m), 2, 44 (4H, br s), 2, 66 (2H, t), 4, 38 (2H, t), 5, 31 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 84 – 6, 89 (2H, m), 7, 18 – 7, 21 (3H, m), 8, 10 (1H, s), 8, 61 (1H, s)	514
C4		(R)-1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 85 (2H, m), 0, 99 (2H, d), 1, 71 (3H, s), 1, 83 (1H, q), 2, 21 (7H, s), 2, 81 (1H, s), 3, 08 (1H, t), 3, 22 – 3, 29 (1H, m), 3, 38 – 3, 55 (2H, m), 5, 28 (2H, s), 6, 56 (1H, dd), 6, 70 (1H, d), 6, 87 – 6, 94 (2H, m), 7, 16 – 7, 27 (4H, m), 8, 55 (1H, s).	503
C5		9-bencil-8-(4-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 77 – 0, 87 (2H, m), 0, 90 -1, 10 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 1, 95 (3H, s), 2, 75 (4H, t), 3, 47 (4H, t), 5, 31 (2H, s), 6, 73 (1H, s), 6, 84 – 6, 93 (2H, m), 7, 17 - 7, 25 (3H, m), 8, 01 (1H, s), 8, 56 (1H, s). 1H no observado.	456

C6		9-bencil-8-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 71 (3H, s), 3, 91 (3H, s), 5, 25 (2H, s), 6, 83 – 6, 93 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 12 – 7, 23 (3H, m), 7, 32 – 7, 46 (2H, m), 8, 61 (1H, s).	421
C7		9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 77 – 0, 87 (2H, m), 0, 90 – 1, 05 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 2, 80 (4H, t), 3, 18 (4H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 85 – 6, 98 (3H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 19 (3H, dd), 7, 26 (1H, d), 8, 57 (1H, s). 1H no observado.	475
C8		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 89 (2H, m), 0, 99 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 65 (2H, d), 2, 71 (2H, s), 3, 37 (4H, s), 4, 97 (2H, s), 5, 28 (2H, s), 6, 85 – 6, 93 (2H, m), 7, 01 (1H, dd), 7, 15 – 7, 28 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). 1H no observado.	533
C9		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 2, 27 (2H, t), 2, 34 (2H, s), 3, 45 (4H, s), 4, 99 (2H, s), 5, 28 (2H, s), 6, 85 – 6, 94 (2H, m), 7, 01 (1H, dd), 7, 16 – 7, 26 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	547

[C1] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando 2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído y N-bencil-6-

(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida. Producto obtenido como un sólido blanco (23 mg, 13 %).

2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5), usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol como materiales de partida. Producto obtenido como una goma amarilla, (0, 23 g, 30 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 12 (3H, s), 2, 23 – 2, 45 (8H, m), 2, 56 (3H, s), 2, 67 (2H, t), 4, 15 (2H, t), 6, 89 (1H, d), 6, 94 (1H, dd), 7, 75 (1H, d), 10, 05 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

[C2] se elaboró de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 usando bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (150 mg, 0, 50 mmol) y 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinaldehído (247 mg, 1, 00 mmol) para proporcionar 1-(4-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (42 mg, 17 %) como un sólido amarillo claro.

6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinaldehído usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinaldehído

6-cloro-4-metilnicotinaldehído (0, 50 g, 3, 21 mmol), 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (0, 824 g, 6, 43 mmol) y K_2CO_3 (1, 33 g, 9, 64 mmol) en DMA (5 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinaldehído (0, 45 g, 57 %) como una goma amarilla. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 03 (3H, s), 2, 45 (3H, s), 3, 49 – 3, 56 (4H, m), 3, 72 (4H, ddd), 6, 73 (1H, s), 8, 46 (1H, s), 9, 84 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 248.

[C3] se elaboró de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (120 mg, 0, 40 mmol) y 4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) nicotinaldehído (210 mg, 0, 80 mmol) para proporcionar bencil-8-(4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (32 mg, 16 %) como un sólido amarillo claro.

[C4] se elaboró mediante un método similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol

(Ejemplo 7), usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Intermedio en el Ejemplo 4) y (R)-2-cloro-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzaldehído.

(R)-2-cloro-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzaldehído se obtuvo de la siguiente manera:

2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0, 3 g, 1, 89 mmol), (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0, 432 g, 3, 78 mmol) y K_2CO_3 (0, 784 g, 5, 68 mmol) en DMA (5 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 253

[C5] se elaboró de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (150 mg, 0, 50 mmol) y 4-(5-formil-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (305 mg, 1, 00 mmol) para proporcionar 9-bencil-8-(4-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (31 mg, 14 %) como un sólido amarillo claro.

4-(5-formil-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(5-formil-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

6-cloro-4-metilnicotinaldehído (0, 5 g, 3, 21 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1, 20 g, 6, 43 mmol) y K_2CO_3 (1, 33 g, 9, 64 mmol) en DMA (5 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(5-formil-4-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0, 60 g, 61 %) como una goma negra. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 43 (9H, s), 1, 96 (3H, s), 2, 36 (2H, t), 3, 30 (2H, t), 3, 41 – 3, 44 (2H, m), 3, 70 – 3, 73 (2H, m), 6, 74 (1H, s), 8, 47 (1H, s), 9, 85 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 306.

[C6] se elaboró de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (150 mg, 0, 50 mmol) y 2-cloro-3-metoxibenzaldehído (256 mg, 1, 50 mmol) para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (43 mg, 20 %) como un sólido amarillo claro.

[C7] se elaboró usando un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol

(Ejemplo 7), usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Intermedio en el Ejemplo 4) y 4-(3-cloro-4-formilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

4-(3-cloro-4-formilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo de la siguiente manera:

2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0, 5 g, 3, 15 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0, 587 g, 3, 15 mmol) y K_2CO_3 (1, 31 g, 9, 46 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. Después el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con NH4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 4-(3-cloro-4-formilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0, 80 g, 78 %) como una goma amarilla. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 325

[C8] se elaboró usando un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Intermedio en el Ejemplo 4) y 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo de la siguiente manera:

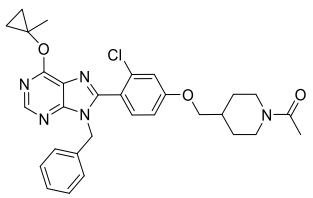
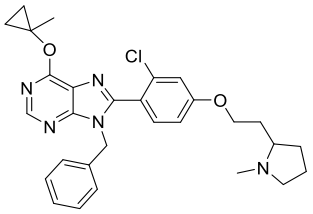
K_2CO_3 (0, 883 g, 6, 39 mmol) se añadió a 4-(2-cloroacetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1, 01 g, 3, 83 mmol) y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0, 5 g, 3, 19 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (1, 2 g, 98 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. m/z: ES+ [M-tBu]+ 327

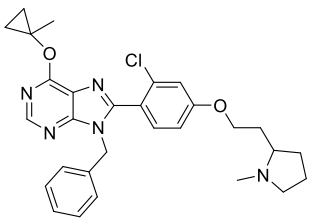
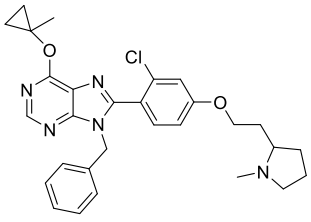
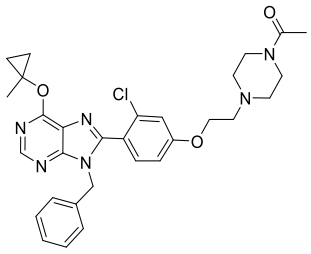
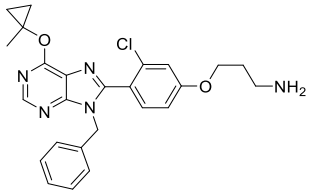
[C9] Triacetoxiborohidruro de sodio (238, 5 mg, 1, 13 mmol) se añadió a 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (Ejemplo C8, 150 mg, 0, 28 mmol) en solución acuosa de formaldehído al 37 % (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 100 % de MeCN en agua (que contiene 0, 1 % de $NaHCO_3$). Las fracciones deseadas se evaporaron a sequedad y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa, columna: Columna XBridge Prep

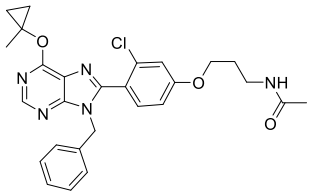
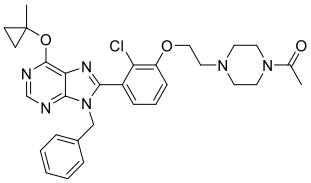
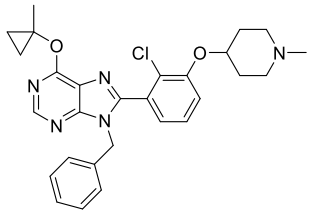
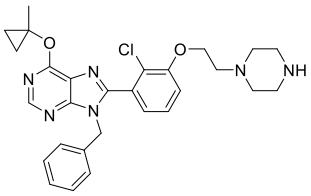
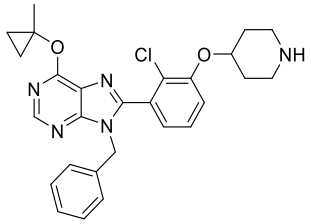
OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; usando mezclas de acetonitrilo en agua decrecientemente polares (0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona (41 mg, 27 %) como un sólido marrón.

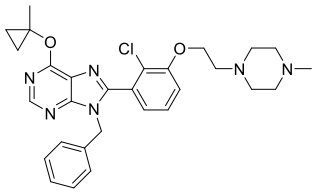
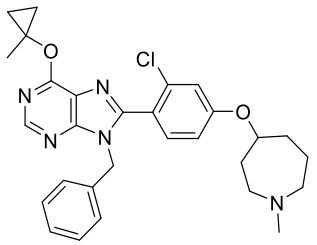
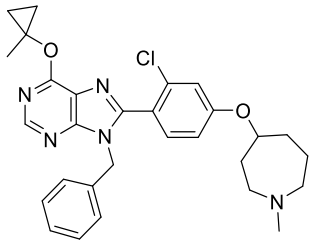
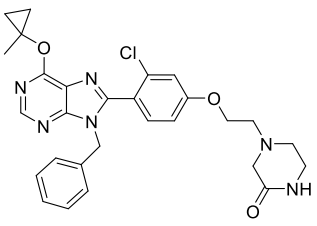
Los siguientes ejemplos de la Tabla D se sintetizaron como se describe en las notas que siguen a la Tabla D.

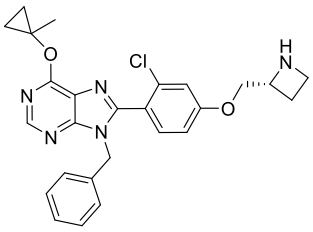
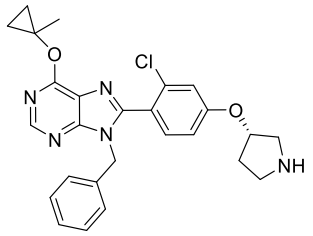
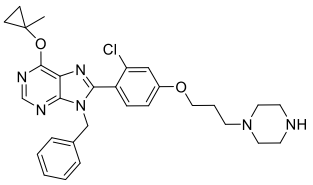
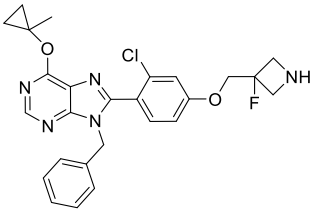
Tabla D

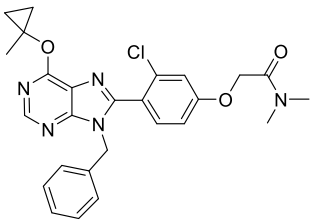
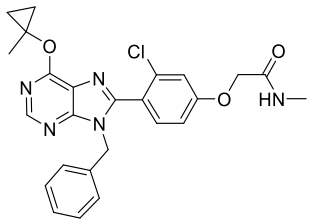
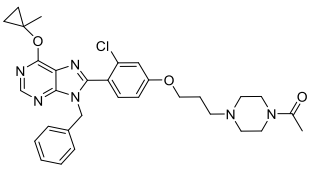
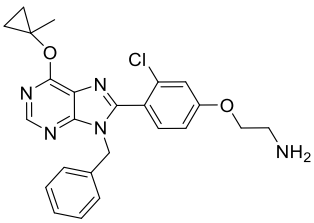
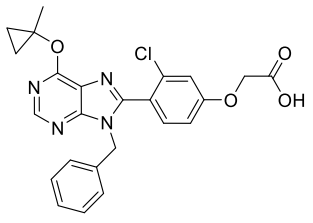
Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
D1		1-(4-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) metil) piperidin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 92 (2H, m), 0, 94 – 1, 10 (2H, m), 1, 07 – 1, 19 (1H, m), 1, 26 (1H, qd), 1, 73 (3H, s), 1, 79 (2H, td), 1, 95-2, 05 (4H, m), 2, 56 (1H, td), 3, 06 (1H, td), 3, 85 (1H, d), 3, 96 (2H, d), 4, 41 (1H, d), 5, 29 (2H, s), 6, 86 – 6, 95 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 16 – 7, 26 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	546
D2		9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 92 (2H, m), 0, 94 – 1, 06 (2H, m), 1, 49 (1H, dtd), 1, 58 – 1, 71 (3H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 86 – 2, 00 (1H, m), 2, 01 – 2, 14 (2H, m), 2, 20 (1H, dt), 2, 24 (3H, s), 2, 95 (1H, ddd), 4, 12 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85 – 6, 94 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 15 – 7,	518

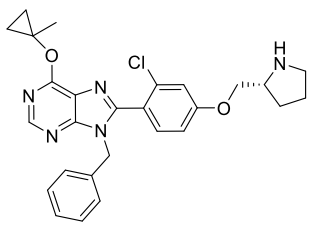
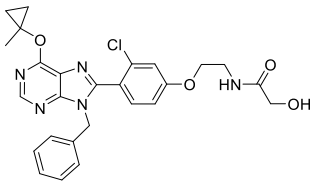
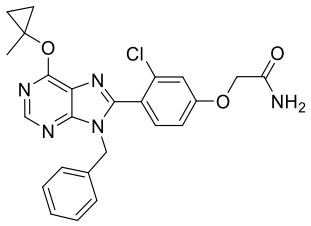
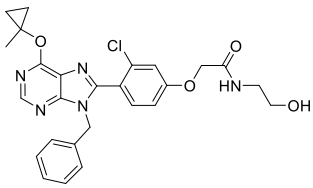
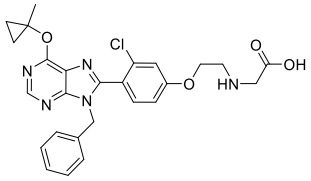
			24 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	
D3	 Isómero 2	9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2)	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 86 (2H, m), 1 – 1, 04 (2H, m), 1, 45 – 1, 54 (1H, m), 1, 59 – 1, 68 (3H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 88 – 1, 96 (1H, m), 2, 03 – 2, 1 (2H, m), 2, 15 – 2, 21 (1H, m), 2, 23 (3H, s), 2, 92 – 2, 97 (1H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88 – 6, 91 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 18 – 7, 23 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	518
D4	 Isómero 1	9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1)	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 86 (2H, m), 0, 99 – 1, 05 (2H, m), 1, 44 – 1, 53 (1H, m), 1, 59 – 1, 67 (3H, m), 1, 72 (3H, s), 1, 88 – 1, 97 (1H, m), 2, 02 – 2, 10 (2H, m), 2, 19 (1H, dq), 2, 23 (3H, s), 2, 9 – 2, 97 (1H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 89 (2H, d), 7, 01 (1H, dd), 7, 16 – 7, 23 (4H, m), 7, 39 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	518
D5		1-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 87 (2H, t), 1, 00 – 1, 05 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 99 (3H, s), 2, 44 (2H, t), 2, 53 (2H, d), 2, 75 (2H, t), 3, 43 (4H, q), 4, 21 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88 – 6, 94 (2H, m), 7, 05 (1H, dd), 7, 18 – 7, 23 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	561
D6		3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) propan-1-amina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 87 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 81 (2H, m), 1, 94 (2H, m), 2, 71 (2H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88 – 6, 94 (2H, m), 7, 03 (1H, m), 7, 21 (4H,	464

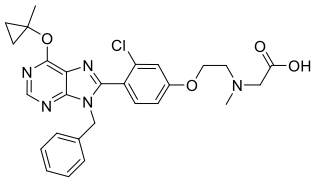
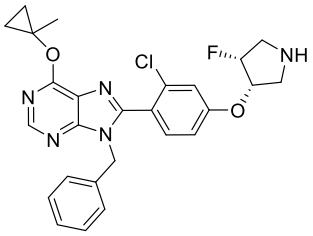
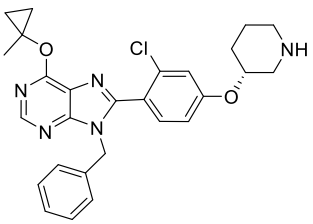
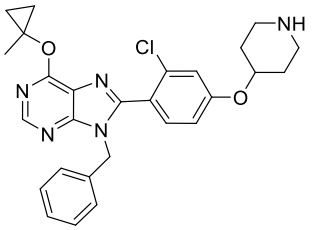
			m), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s)	
D7		N-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) propil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 1, 81 (3H, s), 1, 87 (2H, m), 3, 21 (2H, m), 4, 10 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 91 (2H, m), 7, 03 (1H, m), 7, 21 (4H, m), 7, 43 (1H, d), 7, 93 (1H, t), 8, 62 (1H, s)	506
D8		1-(4-(2-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi) etil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, d), 1, 01 (2H, q), 1, 71 (3H, s), 1, 96 (3H, s), 2, 44 (2H, d), 2, 53 (2H, d), 2, 78 (2H, t), 3, 40 (4H, q), 4, 25 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 83 – 6, 92 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 12 – 7, 22 (3H, m), 7, 35 – 7, 43 (2H, m), 8, 61 (1H, s)	561
D9		9-bencil-8-(2-cloro-3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 87 (2H, m), 1, 00 (2H, d), 1, 72 (5H, s), 1, 91 (2H, s), 2, 16 (3H, s), 2, 21 (2H, s), 2, 59 (2H, s), 4, 55 (1H, s), 5, 25 (2H, s), 6, 86 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 17 (3H, dd), 7, 32 – 7, 45 (2H, m), 8, 61 (1H, s).	504
D10		9-bencil-8-(2-cloro-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 86 (2H, m), 0, 96 – 1, 06 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 2, 41 (4H, s), 2, 67 (6H, dd), 4, 22 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 84 – 6, 92 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 14 – 7, 21 (3H, m), 7, 38 (2H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	519
D11		9-bencil-8-(2-cloro-3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 87 (2H, m), 0, 98 – 1, 05 (2H, m), 1, 53 (2H, dd), 1, 72 (3H, s), 1, 88 (2H, s), 2, 60 (2H, d), 2, 94 (2H, dd), 4, 59 (1H, d), 5, 26 (2H, s), 6, 86	490

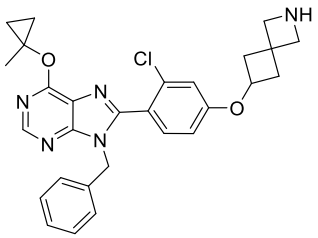
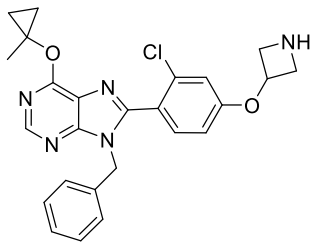
			(2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 17 (3H, dd), 7, 32 – 7, 46 (2H, m), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	
D12		9-bencil-8-(2-cloro-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 87 (2H, m), 0, 97 – 1, 05 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 32 (4H, s), 2, 52 (4H, d), 2, 74 (2H, d), 4, 22 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 84 – 6, 91 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 14 – 7, 21 (3H, m), 7, 38 (2H, d), 8, 61 (1H, s).	533
D13	 Isómero 1	9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 59 (1H, m), 1, 70 – 1, 89 (6H, m), 2, 07 (2H, m), 2, 26 (3H, s), 2, 42 – 2, 49 (2H, m), 2, 53 – 2, 65 (2H, m), 4, 74 (1H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, m), 6, 98 (1H, m), 7, 15 – 7, 22 (4H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 62 (1H, s)	518
D14	 Isómero 2	9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 53 – 1, 64 (1H, m), 1, 69 – 1, 90 (6H, m), 2, 00 – 2, 14 (2H, m), 2, 26 (3H, s), 2, 45 (2H, m), 2, 53 – 2, 65 (2H, m), 4, 75 (1H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 87 – 6, 93 (2H, m), 6, 98 (1H, m), 7, 16 – 7, 22 (4H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 62 (1H, s)	518
D15		4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78–0, 89 (2H, m), 0, 97–1, 07 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 65–2, 73 (2H, m), 2, 80 (2H, t), 3, 06 (2H, s), 3, 11–3, 21 (2H, m), 4, 22 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 97 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 17–7, 24 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41	533

			(1H, d), 7, 75 (1H, s), 8, 61 (1H, s)	
D16		(R)-8-(4-(azetidin-2-ilmetoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 89 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 09 (1H, p), 2, 21 – 2, 34 (1H, m), 3, 19 – 3, 30 (1H, m), 3, 51 (1H, q), 3, 99 – 4, 16 (3H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 91 (2H, dt), 7, 03 (1H, dd), 7, 18 – 7, 27 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	476
D17		(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 09 (1H, s), 2, 20 (1H, s), 3, 25 (3H, m), 3, 39 (2H, m), 5, 22 (1H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 05 (1H, dd), 7, 16 – 7, 22 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	476
D18		9-bencil-8-(2-cloro-4-(3-(piperazin-1-il)propoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 88 (2H, t), 2, 29 (4H, s), 2, 38 (2H, t), 2, 68 (4H, t), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 15 – 7, 25 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	533
D19		9-bencil-8-(2-cloro-4-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 77 – 0, 89 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 3, 51 (2H, dd), 3, 67 (2H, dd), 4, 46 (2H, d), 5, 30 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 10 (1H, dd), 7, 20 (3H, p), 7, 33 (1H, d), 7, 44 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	494

D20		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N,N-dimetilacetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 02 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 86 (3H, d), 3, 00 (3H, d), 4, 98 (2H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 89 (2H, d), 7, 01 (1H, dd), 7, 15 – 7, 27 (4H, m), 7, 41 (1H, dd), 8, 61 (1H, d).	492
D21		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N-metilacetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 68 (3H, d), 4, 60 (2H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 06 (1H, dd), 7, 15 – 7, 30 (4H, m), 7, 45 (1H, d), 8, 11 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	478
D22		1-(4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) propil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 71 – 0, 78 (2H, m), 1, 08 (2H, d), 1, 72 (3H, d), 1, 95 (2H, s), 2, 03 (3H, s), 2, 45 (6H, d), 3, 43 (2H, s), 3, 57 (2H, s), 4, 02 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 73 (1H, dd), 6, 86 (2H, dd), 6, 97 (1H, d), 7, 00-7, 20 (4H, m), 8, 59 (1H, s).	575
D23		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etan-1-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (5H, s), 2, 89 (2H, t), 4, 02 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87 – 6, 95 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 16 – 7, 26 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	450
D24		Ácido 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) acético	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 64–0, 9 (2H, m), 0, 9–1, 09 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 4, 37 (2H, s), 5, 28 (2H, s), 6, 83–6, 94 (3H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 15–7, 26 (3H, m), 7, 36 (1H, d), 8, 60 (1H, s). Un protón no observado.	465

D25		(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 90 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 37 – 1, 51 (1H, m), 1, 59 – 1, 76 (5H, m), 1, 85 (1H, m), 2, 81 (2H, m), 3, 41 (1H, m), 3, 88 – 3, 93 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 21 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	490
D26		N-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-2-hidroxiacetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 89 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 3, 51 (2H, q), 3, 83 (2H, d), 4, 14 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 5, 55 (1H, t), 6, 90 (2H, dd), 7, 04 (1H, dd), 7, 20 (3H, p), 7, 26 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 7, 96 (1H, t), 8, 62 (1H, s).	508
D27		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 02 (2H, s), 1, 73 (3H, s), 4, 57 (2H, s), 5, 28 (2H, s), 6, 86 – 6, 93 (2H, m), 7, 05 (1H, dd), 7, 16 – 7, 27 (4H, m), 7, 41 – 7, 49 (2H, m), 7, 63 (1H, s), 8, 62 (1H, s).	464
D28		2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-N-(2-hidroxietil) acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 3, 23 (2H, q), 3, 45 (2H, q), 4, 62 (2H, s), 4, 75 (1H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dt), 7, 06 (1H, dd), 7, 21 (3H, dq), 7, 27 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 14 (1H, t), 8, 62 (1H, s).	508
D29		(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)glicina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, s), 1, 02 (2H, s), 1, 73 (3H, s), 3, 19 (2H, s), 3, 36 (2H, s), 4, 27 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87 – 6, 94 (2H, m), 7, 06 (1H, dd), 7, 17 – 7, 23 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Dos	508

			protones no observados.	
D30		N-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-N-metilglicina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 72—0, 94 (2H, m), 1—1, 13 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 45 (3H, s), 3, 00 (2H, t), 3, 32 (2H,s), 4, 20 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 77—6, 98 (2H, m), 6, 98—7, 13 (1H, m), 7, 13—7, 3 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	522
D31		9-bencil-8-(2-cloro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 — 0, 87 (2H, m), 0, 99 — 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 85 (1H, d), 2, 98 (1H, dd), 3, 17 (2H, s), 4, 88 (1H, m), 5, 19 — 5, 38 (3H, m), 6, 87 — 6, 93 (2H, m), 7, 12 (1H, dd), 7, 17 — 7, 23 (3H, m), 7, 33 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	494
D32		(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 38 — 1, 59 (2H, m), 1, 64—1, 69 (1H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 02—2, 06 (1H, m), 2, 43-2, 47 (1H, m), 2, 50-2, 56 (1H, m), 2, 68 — 2, 83 (1H, m), 3, 06—3, 13 (1H, m), 4, 26 — 4, 44 (1H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 83 — 6, 95 (2H, m), 7, 02 - 7, 04 (1H, m), 7, 13 — 7, 26 (4H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	490
D33		9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 — 0, 87 (2H, m), 0, 97 — 1, 05 (2H, m), 1, 38 — 1, 53 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 92 - 1, 96 (2H, m), 2, 56 - 5, 62 (2H, m), 2, 95 (2H, m), 4, 56 (1H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 83 — 6, 92 (2H, m), 7, 02 - 7, 05 (1H, m), 7, 16 — 7, 26	490

			(4H, m), 7, 37 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	
D34		8-(4-((2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 09–2, 22 (2H, m), 2, 67–2, 76 (2H, m), 3, 44–3, 56 (3H, m), 3, 71–3, 9 (2H, m), 4, 68–4, 74 (1H, m), 5, 26 (2H, s), 6, 86–6, 93 (3H, m), 7, 10 (1H, d), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	502
D35		8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 3, 52 (2H, t), 3, 81 (2H, t), 5, 05–5, 15 (1H, m), 5, 28 (2H, s), 6, 75–6, 95 (3H, m), 7, 07 (1H, d), 7, 11–7, 26 (3H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	462

[D1] se obtuvo a partir de 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etan-1-ona y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 18 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D2] se obtuvo a partir de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ol y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 18 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-

cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D3] 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2), Ejemplo D3 y 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1), Ejemplo D4 se obtuvieron a partir de 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina racémica [Ejemplo D2] por separación de los dos enantiómeros mediante SFC quiral (columna Phenomenex Lux iC5, 21, 2 * 250 mm, 5 micrones) eluyendo con MeOH/MeCN al 40 % (1:1; que contiene 0, 1 % de NH_3) y 60 % de $scCO_2$ a una velocidad de flujo de 60 ml/min, BRP de 120 bar y temperatura de columna de 40 °C; Ejemplo D4 eluyendo primero y Ejemplo D3 eluyendo segundo en la purificación.

[D5] se obtuvo a partir de 1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (ver el Ejemplo 5) usando una reacción de Mitsunobu llevada a cabo a ta durante 21 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D6] se obtuvo a partir de (3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-

metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (ver el Ejemplo 5) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 18 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5). El grupo BOC de (3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo se eliminó después por reacción de HCl en MeOH.

(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo. *m/z*: ES+ [M+H]+ 464.

[D7] se obtuvo a partir de 3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propan-1-amina (Ejemplo D6) a través de una acilación usando anhídrido acético y trietilamina.

[D8] se obtuvo a partir de 1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etan-1-ona y 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 5 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol se elaboró a partir de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído y N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio) usando un

método similar descrito previamente en la síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (Ejemplo 2, Intermedio). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 0, 71 – 0, 79 (2H, m), 0, 96 – 1, 04 (2H, m), 1, 69 (3H, s), 5, 25 (2H, s), 6, 65 (1H, dd), 6, 80 (2H, dd), 6, 99 – 7, 13 (5H, m), 8, 51 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 407.

[D9] se obtuvo a partir de 1-metilpiperidin-4-ol y 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol (ver el Ejemplo D8, Intermedio) usando una reacción de Mitsunobu realizada a 0 °C durante 5 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D10] se obtuvo a partir de 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol (ver el Ejemplo D8, Intermedio) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 16 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5). El grupo BOC de 4-(2-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en MeOH.

4-(2-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z*: ES+ [M+H]+ 619.

[D11] se obtuvo a partir de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol (ver el Ejemplo D8, Intermedio) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 16 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5). El grupo BOC de 4-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en MeOH.

4-(3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo *m/z*: ES+ [M+H]+ 590.

[D12] se obtuvo a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol y 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2-clorofenol (ver el Ejemplo D8, Intermedio) usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 3 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D13] 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero

1), Ejemplo D13 y 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2), Ejemplo D14 se obtuvieron a partir de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina racémica, que se preparó usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5), excepto que el racemato se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 0 a 100 % de MeCN en agua (0, 5 % de ácido fórmico). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK AD-H, 2 * 25 cm, 5 µm eluyendo con un gradiente de EtOH en hexano (que contienen 0, 5 % de 2M de NH_3 en MeOH) para proporcionar el primer enantiómero eluyente [Ejemplo D13] y el segundo enantiómero eluyente [Ejemplo D14]. Los enantiómeros separados se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes.

[D15] se obtuvo a partir de 2-cloro-4-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) mediante una reacción de ciclación similar al procedimiento descrito anteriormente para formar 9-bencil-8-

(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4).

2-cloro-4-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando clorhidrato de piperazin-2-ona y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 64—2, 71 (2H, m), 2, 80 (2H, t), 3, 05 (2H, s), 3, 11—3, 19 (2H, m), 4, 26 (2H, t), 7, 11 (1H, dd), 7, 24 (1H, d), 7, 75 (1H, s), 7, 83 (1H, d), 10, 20 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 283.

[D16] se obtuvo a partir de (R)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 4 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5). El grupo BOC de (R)-2-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en dioxano.

(R)-2-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)azetidin-1-carboxilato de

terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 87 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 34 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (1H, q), 2, 33 (1H, t), 3, 78 (2H, t), 4, 18 (1H, dd), 4, 32 – 4, 53 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 08 (1H, dd), 7, 20 (3H, qd), 7, 28 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 576.

[D17] se obtuvo a partir de (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 1 hora usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

El grupo BOC de (S)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en dioxano.

(S)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (m, 2H), 1, 01 (d, 2H), 1, 41 (d, 9H), 1, 73 (s, 3H), 2, 13 (d, 2H), 3, 35 – 3, 62 (m, 4H), 5, 15 (s, 1H), 5, 29 (s, 2H), 6, 89 (dd, 2H), 7, 04 (dd, 1H), 7, 15 – 7, 27 (m, 4H), 7, 40 (d, 1H), 8, 62 (s, 1H). *m/z*: ES+ [M+H]+ 576.

[D18] se obtuvo a partir de 4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 1 hora usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

El grupo BOC de 4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en dioxano. 4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 01 (2H, d), 1, 39 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 1, 90 (2H, dd), 2, 33 (4H, t), 2, 44 (2H, t), 3, 26 – 3, 32 (4H, m), 4, 12 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 86 – 6, 95 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 20 (4H, ddd), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

[D19] se obtuvo a partir de 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 4 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-

(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

El grupo BOC de 3-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en dioxano.

3-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 40 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 3, 99 (1H, s), 4, 06 – 4, 18 (3H, m), 4, 47 (1H, s), 4, 55 (1H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 08 (1H, dd), 7, 18 – 7, 23 (3H, m), 7, 30 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 594.

[D20] se obtuvo a partir de 2-hidroxi-N-metilacetamida y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 1 hora usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D21] se obtuvo a partir de 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 1 hora usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-

bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

[D22] se obtuvo a partir de 9-bencil-8-(2-cloro-4-(3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo D18) a través de acilación usando anhídrido acético y trietilamina.

[D23] se obtuvo a partir de (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 3 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

El grupo BOC de (2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo se eliminó después bajo HCl en dioxano.

(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 86 (2H, m), 1, 00 (2H, d), 1, 37 (9H, s), 1, 71 (3H, s), 3, 28 (1H, s), 3, 33 (1H, d), 4, 03 – 4, 10 (2H, m), 5, 27 (2H, s), 6, 86 – 6, 93 (2H, m), 7, 01 (1H, dd), 7, 16 – 7, 22 (4H, m), 7, 39 (1H, d), 8, 60 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 550.

[D24] se obtuvo a partir de la alquilación de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio) con 2-bromoacetato de etilo, usando condiciones similares en la síntesis de ácido 3-(3-cloro-4-formilfenoxi)propanoico (Ejemplo H11, Intermedio). A esto le siguió la hidrólisis éster de 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acetato de etilo con hidróxido de sodio.

2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) acetato de etilo, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 02 (2H, s), 1, 20 – 1, 25 (3H, m), 1, 73 (3H, s), 4, 16 – 4, 25 (2H, m), 4, 95 (2H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 89 (2H, t), 7, 05 (1H, dt), 7, 17 – 7, 24 (3H, m), 7, 27 (1H, t), 7, 37 – 7, 49 (1H, m), 8, 62 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 493.

[D25] se obtuvo a partir de (R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a ta durante 2 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 5).

El grupo BOC de (R)-2-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

se eliminó después bajo HCl en dioxano. (R)-2-((4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 40 (9H, d), 1, 76 (6H, d), 1, 94 (1H, s), 3, 26 (2H, s), 4, 13 (1H, t), 4, 75 – 4, 80 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 86 – 6, 94 (2H, m), 7, 06 (1H, dd), 7, 16 – 7, 23 (3H, m), 7, 26 (1H, s), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 590.

[D26] se obtuvo a partir de 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etan-1-amina (Ejemplo D23) mediante acoplamiento de amida con ácido 2-hidroxiacético de la siguiente manera:

Ácido 2-hidroxiacético (50, 7 mg, 0, 67 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63, 9 mg, 0, 33 mmol), DIEA (194 µl, 1 11 mmol) y HOBt (51, 1 mg, 0, 33 mmol) en DMF (2 ml) se agitaron a TA durante 15 minutos. Después 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etan-1-amina (100 mg, 0, 22 mmol) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1, después mediante cromatografía preparativa sobre sílice (columna: 19*150 mm, 5 µm);

eluyente: gradiente de 5 % a 35 % de EtOH en n-hexano. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar N-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-hidroxiacetamida (19 mg, 17 %) como un sólido blanco.

[D27] se obtuvo a partir del ácido 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acético (Ejemplo D24) mediante acoplamiento de amida con amoniaco de la siguiente manera:

Ácido 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acético (130 mg, 0, 28 mmol), HATU (159 mg, 0, 42 mmol) y DIEA (0, 195 ml, 1, 12 mmol) en DMA (3 ml) se agitó a ta durante 15 minutos. Después se añadió amoniaco conc. ac. (1, 3 ml, 0, 28 mmol) a la mezcla resultante y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (25 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acetamida (26 mg, 20 %) como un sólido blanco.

[D28] se obtuvo a partir del ácido 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acético (Ejemplo D24) mediante acoplamiento de amida con 2-aminoetan-1-ol siguiendo un procedimiento similar a la síntesis de 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)acetamida (Ejemplo D27).

[D29] se obtuvo a partir de 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etan-1-amina (Ejemplo D23) de la siguiente manera:

Hidruro de sodio (28 mg, 0, 70 mmol) se añadió a 2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etan-1-amina (210 mg, 0, 47 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 10 minutos. Después 2-bromoacetato de etilo (78 mg, 0, 47 mmol) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió más hidruro de sodio (18, 7 mg, 0, 47 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y después se añadió MeI (14, 59 µl, 0, 23 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0, 1 ml). (2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)glicina se aisló como un subproducto por purificación mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Fluorofenilo, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 0, 1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones

que contienen el compuesto correspondiente se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)glicina (32 mg, 13 %) como un sólido rosa.

[D30] se obtuvo a partir de la ciclación de (E)-N-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-3-clorofenoxi)etil)-N-metilglicina usando un método similar al Ejemplo 4.

(E)-N-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-3-clorofenoxi)etil)-N-metilglicina se elaboró a partir de la reacción de N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y N-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-N-metilglicina usando un método similar al Ejemplo 4. *m/z*: ES+ [M+H]+ 524.

N-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-N-metilglicina se elaboró a partir de la hidrólisis del éster de N-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-N-metilglicinato de etilo en condiciones básicas de LiOH. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 44 (3H, s), 3, 01 (2H, t), 3, 33 (2H, s), 4, 24 (2H, t), 7, 08 (1H, m), 7, 20 (1H, d), 7, 83 (1H, d), 8, 15 (1H, s), 10, 19 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 272.

N-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-N-metilglicinato de etilo se elaboró a partir de 2-bromoacetato de etilo y 2-cloro-4-(2-(metilamino)etoxi)benzaldehído mediante N-alquilación de la siguiente manera:

2-bromoacetato de etilo (0, 504 g, 3, 02 mmol) se añadió en una porción a 2-cloro-4-(2-(metilamino)etoxi)benzaldehído (0, 43 g, 2, 01 mmol) y trietilamina (0, 611 g, 6, 04 mmol) en THF (20 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-N-metilglicinato de etilo (0, 450 g, 75 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 28 (3H, t), 2, 53 (3H, s), 3, 04 (2H, t), 3, 41 (2H, s), 4, 06—4, 22 (4H, m), 6, 77—7, 04 (2H, m), 7, 88 (1H, d), 10, 33 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 300.

2-cloro-4-(2-(metilamino)etoxi)benzaldehído se obtuvo por N-alquilación de metanamina con 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como sigue.

4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (540 mg, 2, 05 mmol) se añadió en una porción a metanamina (7, 97 g, 102, 5 mmol) solución acuosa y THF (1 ml) se añadió después. La mezcla resultante se agitó a ta durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 2-cloro-4-(2-

(metilamino)etoxi)benzaldehído crudo (0, 43 g), que se usó directamente para la siguiente etapa. *m/z*: ES+ [M+H]+ 214.

[D31] K_2CO_3 (143 mg, 1, 03 mmol) se añadió a 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (140 mg, 0, 34 mmol, intermedio del Ejemplo 5) y (3R,4R)-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg, 0, 41 mmol) en DMA (4 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar (3S,4R)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 73 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

m/z: ES+ [M+H]+ 594

HCl en dioxano (0, 5 ml, 0, 50 mmol) se añadió a (3S,4R)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0, 22 mmol) en EtOAc (1 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, Columna: XSelect CSH Fluoro Fenilo, 30*150 mm, 5 µm; usando mezclas de acetonitrilo en agua decrecientemente polares (0, 1 % de

ácido fórmico). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (13 mg, 12 %) como un sólido blanco.

(3R,4R)-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo de la siguiente manera:

Anhídrido metanosulfónico (509 mg, 2, 92 mmol) se añadió a (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0, 97 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo secuencialmente con DCM (20 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar (3R,4R)-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0, 150 g, 54 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

[D32] se obtuvo a partir de (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a 50 °C durante 3 horas usando un

procedimiento similar usado en la síntesis del Ejemplo 5, seguido de desprotección de BOC con HCl en dioxano.

[D33] se obtuvo a partir de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a 50 °C durante 2 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis del Ejemplo 5, seguido de desprotección de BOC con HCl en dioxano.

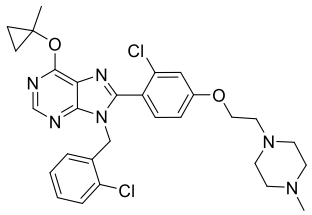
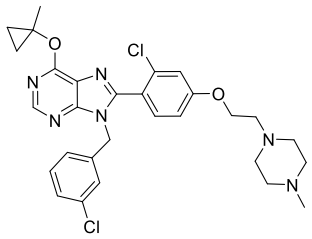
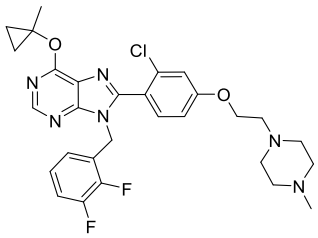
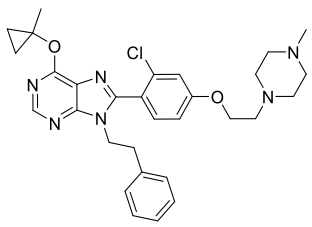
[D34] se obtuvo a partir de 6-hidroxi-2-azaespiro[3. 3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a 50 °C durante 2 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis del Ejemplo 5, seguido de desprotección de BOC con TFA en DCM.

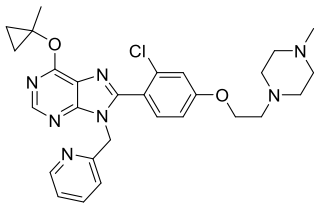
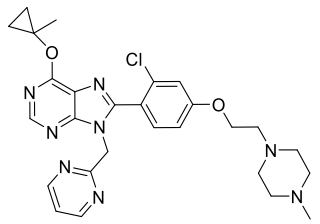
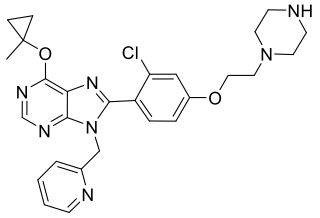
[D35] se obtuvo a partir de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (Ejemplo 5, Intermedio), usando una reacción de Mitsunobu realizada a 70 °C durante 6 horas usando un procedimiento similar usado en la síntesis del Ejemplo 5, seguido de desprotección de BOC con HCl en dioxano.

Los siguientes ejemplos en la Tabla E se sintetizaron usando un procedimiento similar a 4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-

clorofenol (Ejemplo 7), a menos que se especifique de manera diferente en las notas al final de la Tabla

Tabla E

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 90 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 30 (4H, m), 2, 50 (4H, m), 2, 68 (2H, t), 4, 16 (2H, t), 5, 40 (2H, s), 6, 75 (1H, m), 6, 99 (1H, m), 7, 14 (1H, m), 7, 19 – 7, 29 (2H, m), 7, 35 – 7, 43 (2H, m), 8, 61 (1H, s)	567
E2		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi) -9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 32 (4H, m), 2, 42 (4H, m), 2, 71 (2H, t), 4, 19 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 85 (1H, m), 6, 95 (1H, m), 7, 05 (1H, m), 7, 20 – 7, 31 (3H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 64 (1H, s)	567
E3		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 0, 99 – 1, 07 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 32 (4H, m), 2, 42 (4H, m), 2, 71 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 5, 39 (2H, s), 6, 74 (1H, m), 7, 03 (2H, m), 7, 22 (1H, d), 7, 30 (1H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 64 (1H, s)	569
E4		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi) -9-fenetil-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 0, 98 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 32 (4H, s), 2, 54 (4H, s), 2, 71 (2H, t), 2, 98 (2H, t), 4, 19 (2H, t), 4, 25 (2H, t), 6, 82 (2H, dd), 6, 94 – 7, 04	547

			(2H, m), 7, 16 (3H, dd), 7, 26 (1H, d), 8, 61 (1H, s)	
E5		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 75 – 0, 88 (2H, m), 0, 95 – 1, 07 (2H, m), 1, 71 (3H, s), 2, 11 (3H, s), 2, 28 (4H, s), 2, 45 (3H, s), 2, 51 (1H, t), 2, 65 (2H, s),4, 12 (2H, t), 5, 38 (2H, s), 6, 95 (1H, dd), 7, 04 (1H, d), 7, 15 – 7, 22 (2H, m), 7, 37 (1H, d), 7, 63 (1H, td), 8, 31 (1H, dt), 8, 54 (1H, s)	534
E6		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(pirimidin-2-ilmetil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 - 0, 93 (2H, m), 0, 96 - 1, 12 (2H, m), 1, 75 (3H, s), 2, 17 (3H, s), 2, 28 - 2, 41 (4H, m), 2, 41 - 2, 50 (4H, m), 2, 68 (2H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 49 (2H, s), 6, 94 (1H, dd), 7, 21 (1H, d), 7, 33 (1H, d), 7, 36 (1H, t), 8, 20 (1H, s), 8, 55 (1H, s), 8, 64 (2H, d). 1H no observado.	535
E7		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 89 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 42 (4H, s), 2, 66 (2H, t), 2, 73 (4H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 39 (2H, s), 6, 96 (1H, dd), 7, 06 (1H, d), 7, 17 – 7, 23 (2H, m), 7, 37 (1H, d), 7, 65 (1H, td), 8, 31 – 8, 35 (1H, m), 8, 56 (1H, s). Un protón no observado.	520

[E1] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando N-(2-

clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

N-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina se obtuvo siguiendo un procedimiento similar a 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio) usando 6-cloro-N-(2-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 91 (2H, t), 1, 61 (3H, s), 4, 73 (2H, d), 7, 22 – 7, 29 (3H, m), 7, 39 – 7, 47 (1H, m), 8, 29 (1H, s), 8, 84 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 335.

6-cloro-N-(2-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 6-cloro-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 4, 72 (2H, d), 7, 23 – 7, 33 (3H, m), 7, 40 – 7, 49 (1H, m), 8, 42 (1H, s), 9, 00 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 299.

[E2] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando N-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

N-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar al 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 6-cloro-N-(3-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 73—0, 8 (2H, m), 0, 93 (2H, t), 1, 63 (3H, s), 4, 69 (2H, d), 7, 26—7, 4 (4H, m), 8, 34 (1H, s), 8, 88 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 335.

6-cloro-N-(3-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina se elaboró a partir de (3-clorofenil)metanamina y 4,6-dicloro-5-nitropirimidina siguiendo un procedimiento similar a 6-cloro-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 4, 69 (2H, d), 7, 18—7, 51 (4H, m), 8, 46 (1H, d), 9, 02 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 299.

[E3] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando N-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como material de partida.

N-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-

metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 6-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 75 (2H, t), 0, 90 (2H, t), 1, 60 (3H, s), 4, 75 (2H, d), 7, 06 – 7, 19 (2H, m), 7, 22 – 7, 34 (1H, m), 8, 31 (1H, s), 8, 84 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 337.

6-cloro-N-(2,3-difluorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina estaba usando un procedimiento similar a 6-cloro-N-(2-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y (2,3-difluorofenil)metanamina como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 4, 73 (2H, d), 6, 95 – 7, 22 (2H, m), 7, 22 – 7, 42 (1H, m), 8, 45 (1H, s), 8, 82 – 9, 15 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 301.

[E4] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-fenetilpirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-fenetilpirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 6-cloro-5-nitro-N-fenetilpirimidin-

4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 72 – 0, 80 (2H, m), 0, 89 – 0, 96 (2H, m), 1, 62 (3H, s), 2, 86 (2H, t), 3, 71 (2H, dt), 7, 17 – 7, 26 (3H, m), 7, 26 – 7, 33 (2H, m), 8, 36 (1H, s), 8, 41 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 315.

6-cloro-5-nitro-N-fenetilpirimidin-4-amina se elaboró usando un procedimiento similar a 6-cloro-N-(3-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 2-feniletan-1-amina y 4,6-dicloro-5-nitropirimidina como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 86 (2H, t), 3, 67–3, 85 (2H, m), 7, 13–7, 33 (5H, m), 8, 07 (1H, s), 9, 56 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 279.

[E5] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 6-cloro-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 (2H,

dd), 0, 87 – 1, 03 (2H, m), 1, 64 (2H, s), 4, 82 (2H, d), 7, 27 – 7, 43 (2H, m), 7, 75 – 7, 85 (1H, m), 8, 33 (1H, s), 8, 55 (1H, dd), 9, 06 (1H, t). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 302.

6-cloro-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se elaboró usando un procedimiento similar a 6-cloro-N-(3-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), usando 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y piridin-2-ilmetanamina como materiales de partida. *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

[E6] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida y purificados mediante HPLC preparativa (columna Viridis BEH Prep 2-EP OBD, 30 * 150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen ácido fórmico) y MeCN como eluyentes para aislar el compuesto deseado como sal de formiato.

6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 6-(1-metilciclopropoxi)-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo

7, Intermedio) usando 6-cloro-5-nitro-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina y 1-metilciclopropan-1-ol como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 61 – 0, 69 (2H, m), 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 1, 52 (3H, s), 4, 77 (2H, d), 7, 30 (1H, t), 8, 18 (1H, s), 8, 66 (2H, d), 8, 90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 303.

6-cloro-5-nitro-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se elaboró usando un procedimiento similar a 6-cloro-N-(2-clorobencil)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 7, Intermedio), a partir de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y pirimidin-2-ilmetanamina como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 4, 87 (2H, d), 7, 33 (1H, t), 8, 70 (2H, d), 10, 06 (1H, t), 12, 36 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 267.

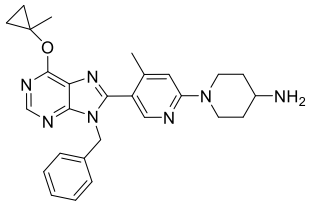
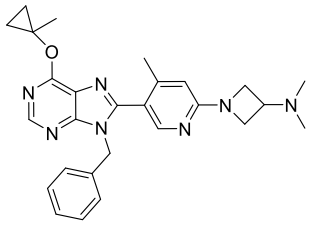
[E7] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purina (Ejemplo 11), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida.

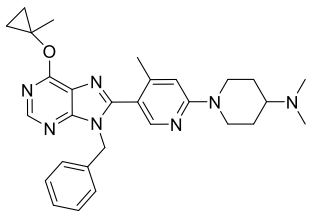
4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando 6-

(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina (descrito anteriormente en el Ejemplo E5) y 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como materiales de partida.

Los siguientes ejemplos de la Tabla F se elaboraron de una manera similar al Ejemplo 19, excepto que se indique de otra manera en las notas al final de la Tabla

Tabla F

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
F1		1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 1, 00 - 1, 03 (2H, m), 1, 19 - 1, 22 (2H, m), 1, 73 – 1, 78 (5H, m), 1, 96 (3H, s), 2, 95 (4H, t), 3, 51 (1H, s), 4, 25 (2H, d), 5, 33 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 17 – 7, 29 (3H, m), 8, 01 (1H, s), 8, 58 (1H, s)	470
F2		1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 87 (2H, m), 0, 99 – 1, 05 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 2, 12 (6H, s), 3, 19 (1H, ddd), 3, 76 (2H, dd), 4, 02 (2H, dd), 5, 31 (2H, s), 6, 31 (1H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 22 (3H, dd), 7, 98 (1H, s), 8, 58 (1H, s)	470

F3		1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 87 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 33 (2H, qd), 1, 73 (3H, s), 1, 80 (2H, d), 1, 95 (3H, s), 2, 18 (6H, s), 2, 26 – 2, 39 (1H, m), 2, 86 (2H, t), 4, 36 (2H, d), 5, 33 (2H, s), 6, 79 (1H, s), 6, 86 – 6, 92 (2H, m), 7, 22 (3H, dd), 8, 01 (1H, s), 8, 58 (1H, s)	498

[F1] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Ejemplo 19), usando piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (185 mg, 0, 92 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (180 mg, 0, 46 mmol) para proporcionar 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-amina (22 mg, 13 %) como un sólido amarillo claro.

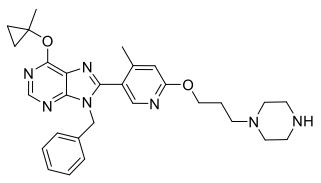
[F2] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Ejemplo 19) usando N, N-dimetil-3-azetidinamina (089 mg, 0, 51 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 g, 0, 26 mmol) para proporcionar 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilazetidin-3-

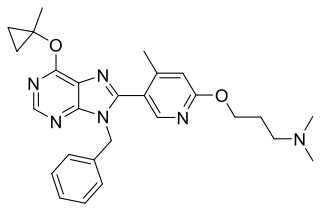
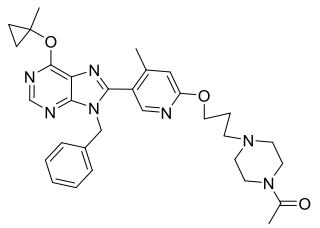
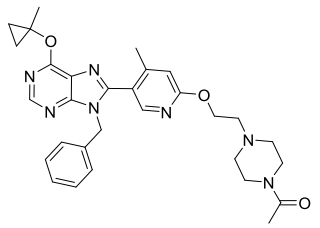
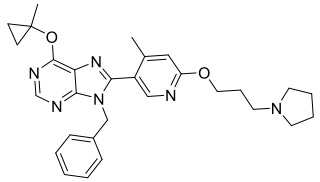
amina (37 mg, 31 %) como un sólido amarillo claro, excepto que se omitió la etapa de desprotección de BOC.

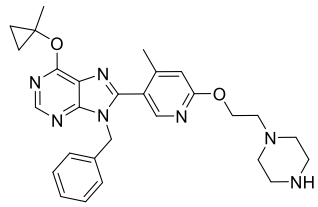
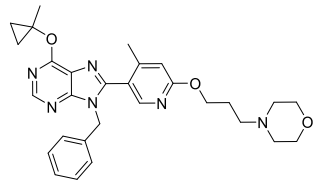
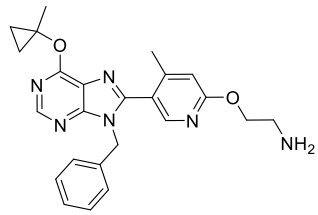
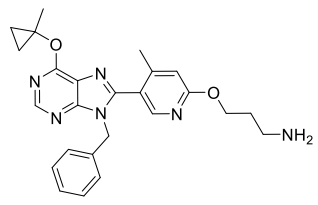
[F3] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Ejemplo 19) usando N, N-dimetilpiperidin-4-amina (66 mg, 0, 51 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 26 mmol) para proporcionar 1-(5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (33 mg, 26 %) como un sólido amarillo claro, excepto que se omitió la etapa de desprotección de BOC

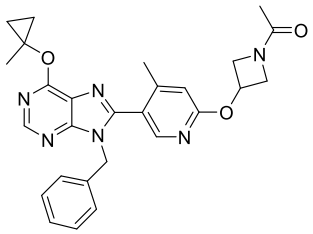
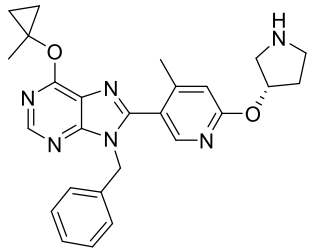
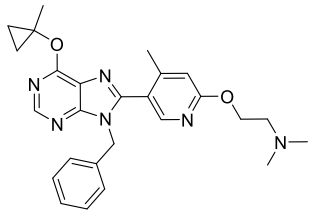
A menos que se indique de otra manera, los siguientes ejemplos en la Tabla G se elaboraron mediante un método similar al Ejemplo 21. Cuando se requirió la desprotección de BOC, esta etapa se realizó mediante un método similar al descrito en el Ejemplo 19.

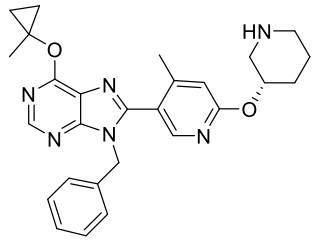
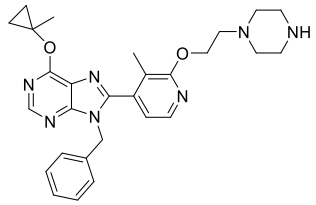
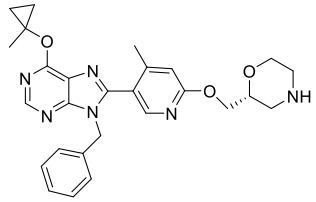
Tabla G

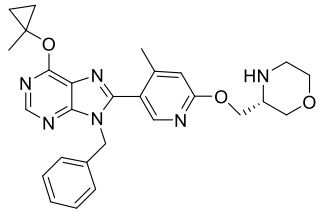
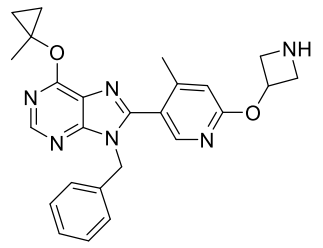
Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
G1		9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 89 (2H, m), 0, 99 – 1, 07 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 87 (2H, p), 1, 92 (3H, s), 2, 29 (4H, br s), 2, 37 (2H, t), 2, 67 (4H, t), 4, 31 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 16 –	514

			7, 26 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	
G2		3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 85 (2H, p), 1, 92 (3H, s), 2, 14 (6H, s), 2, 34 (2H, t), 4, 31 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 21 (3H, p), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	473
G3		1-(4-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 89 (2H, m), 0, 99 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 90 – 1, 93 (5H, m), 1, 98 (3H, s), 2, 31 (2H, br s), 2, 38 (2H, br s), 2, 43 (2H, t), 3, 30 – 3, 50 (4H, m), 4, 33 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 86 – 6, 92 (2H, m), 7, 20 – 7, 22 (3H, m), 8, 12 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	556
G4		1-(4-(2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 89 (2H, m), 0, 97 – 1, 08 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 1, 98 (3H, s), 2, 42 (2H, t), 2, 48 (2H, d), 2, 72 (2H, t), 3, 41 (4H, q), 4, 43 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 80 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 15-7, 26 (3H, m), 8, 12 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	542
G5		9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 89 (2H, m), 0, 98 – 1, 08 (2H, m), 1, 67 (4H, p), 1, 73 (3H, s), 1, 85 – 1, 91 (2H, m), 1, 92 (3H, s), 2, 41 – 2, 44 (4H,	499

			m), 4, 33 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 84 – 6, 93 (2H, m), 7, 19 – 7, 22 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 2H no observado.	
G6		9-bencil-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 92 (3H, s), 2, 39 (4H, t), 2, 61 – 2, 71 (6H, m), 4, 40 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 79 (1H, s), 6, 84 – 6, 92 (2H, m), 7, 17 – 7, 25 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	500
G7		4-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propil)morfolina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 00 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 85 – 1, 96 (5H, m), 2, 28 – 2, 46 (6H, m), 3, 55 – 3, 58 (4H, m), 4, 33 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 20 – 7, 22 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	515
G8		2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etan-1-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 89 (2H, m), 0, 98 – 1, 07 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 80 (2H, br s), 1, 93 (3H, s), 2, 88 (2H, t), 4, 24 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 79 (1H, s), 6, 85 – 6, 98 (2H, m), 7, 14 – 7, 30 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	431
G9		3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propan-1-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 99 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 79 (2H, p), 1, 93 (3H, s), 2, 69 (2H, t), 4, 35 (2H, t), 5, 33	445

			(2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 84 – 6, 93 (2H, m), 7, 17 – 7, 26 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 62 (1H, s), 2H no observado.	
G10		1-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 93 (2H, m), 1, 01 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 80 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 3, 78 – 3, 86 (1H, m), 4, 07 – 4, 15 (1H, m), 4, 23 – 4, 27 (1H, m), 4, 50 – 4, 58 (1H, m), 5, 32 (2H, s), 5, 37 (1H, tt), 6, 85 – 6, 88 (3H, m), 7, 17 – 7, 25 (3H, m), 8, 13 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	485
G11		(S)-9-bencil-8-(4-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 74-1, 80 (1H, m), 1, 92 (3H, s), 2, 01 – 2, 05 (1H, m), 2, 76 – 2, 87 (2H, m), 2, 88 - 2, 93 (1H, m), 3, 08 (1H, dd), 5, 32 (2H, s), 5, 36 – 5, 45 (1H, m), 6, 74 (1H, s), 6, 83 – 6, 92 (2H, m), 7, 15 – 7, 26 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	457
G12		2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletan-1-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 92 (3H, s), 2, 21 (6H, s), 2, 62 (2H, t), 4, 38 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 78 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 21 (3H, q), 8, 12 (1H, s), 8, 63 (1H, s).	459

G13		(S)-9-bencil-8-(4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 07 (2H, m), 1, 37 – 1, 61 (2H, m), 1, 63 – 1, 72 (1H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 2, 02 – 2, 10 (1H, m), 2, 26 (1H, br s), 2, 52 - 2, 55 (1H, m), 2, 67 - 2, 77 (1H, m), 3, 13 (1H, dd), 4, 93 – 4, 96 (1H, m), 5, 33 (2H, s), 6, 73 (1H, s), 6, 84 – 6, 93 (2H, m), 7, 16 – 7, 28 (3H, m), 8, 09 (1H, s), 8, 62 (1H, s). 1H no observado.	471
G14		9-bencil-8-(3-metil-2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 74 (3H, s) 2, 39 (4H, br s), 2, 65 - 2, 68 (6H, m), 4, 43 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 83 – 6, 90 (2H, m), 6, 98 (1H, d), 7, 20 (3H, dd), 8, 10 (1H, d), 8, 65 (1H, s). 1H no observado.	500
G15		(R)-2-(((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)metil) morfolina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 88 (2H, m), 0, 99 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 92 (3H, s), 2, 46 – 2, 47 (1H, m), 2, 65 (2H, dd), 2, 84 (1H, dd), 3, 45 (1H, td), 3, 64 – 3, 80 (2H, m), 4, 17 – 4, 31 (2H, m), 5, 32 (2H, s), 6, 81 (1H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 15 – 7, 27 (3H, m), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	487

G16		(R)-3-(((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)metil) morfolina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 92 (2H, m), 1, 00 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 93 (3H, s), 2, 56 (1H, s), 2, 69 – 2, 83 (2H, m), 3, 05 (1H, dtd), 3, 22 (1H, dd), 3, 38 (1H, td), 3, 66 (1H, dt), 3, 79 (1H, dd), 4, 09 – 4, 24 (2H, m), 5, 33 (2H, s), 6, 80 (1H, s), 6, 84 – 6, 92 (2H, m), 7, 21 (3H, ddt), 8, 11 (1H, s), 8, 63 (1H, s)	487
G17		8-{6-[(azetidin-3-il)oxi]-4-metilpiridin-3-il}-9-bencil-6- [(1-metilciclopropil)oxi]-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 91 (3H, s), 3, 52 (2H, dd), 3, 71 – 3, 80 (2H, m), 5, 31 (2H, s), 5, 37 (1H, p), 6, 80 (1H, s), 6, 82 – 6, 89 (2H, m), 7, 15 – 7, 25 (3H, m), 8, 09 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	443

[G1] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando 4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 0, 39 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol), excepto que la reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 0, 22 g de sólido amarillo que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G3] se elaboró a través de acetilación de 9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo G1)

Ac_2O (24 µl, 0, 25 mmol) se añadió a 9-bencil-8-(4-metil-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo G1, 130 mg, 0, 25 mmol) y DIEA (133 µl, 0, 76 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD, 30 * 150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(4-(3-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)etan-1-ona (45 mg, 32 %) como un sólido amarillo claro.

[G6] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0, 77 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol), excepto que la reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 0, 22 g de sólido

amarillo que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G8] se elaboró mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 21 usando (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (248 mg, 1, 54 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (300 mg, 0, 77 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar 0, 4 g de sólido amarillo que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G9] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando (3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (135 mg, 0, 77 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 22 g como un sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G11] se elaboró mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 21 (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (48, 1 mg, 0, 26 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

(100 mg, 0, 26 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 15 g de sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G12] se elaboró a partir de 2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etan-1-amina (Ejemplo G8) de la siguiente manera:

Formaldehído (4 ml, 0, 33 mmol. de solución acuosa al 37 %) se añadió a 2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etan-1-amina (140 mg, 0, 33 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (414 mg, 1, 95 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (31 mg, 21 %) como un sólido amarillo claro.

[G13] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg, 0, 58 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 20 g de sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

[G14] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg, 1, 03 mmol) y 9-bencil-8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (200 mg, 0, 51 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 30 g de sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

9-bencil-8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina usado como un material de partida se obtuvo a partir de un procedimiento similar al descrito para 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (intermedio del Ejemplo

19) usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (200 mg, 0, 74 mmol) y 2-fluoro-3-metilisonicotinaldehído (124 mg, 0, 89 mmol) para proporcionar 9-bencil-8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (0, 160 g, 55 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 84 (3H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 87 (2H, dd), 7, 20 (3H, dd), 7, 43 (1H, d), 8, 20 (1H, d), 8, 68 (1H, d). *m/z:* ES+ [M+H]+ 390.

[G15] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando (R)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (117 mg, 0, 54 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (150 mg, 0, 39 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 15 g como un sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

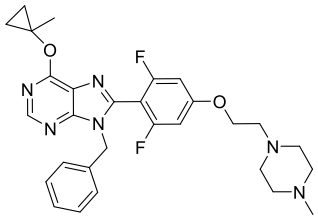
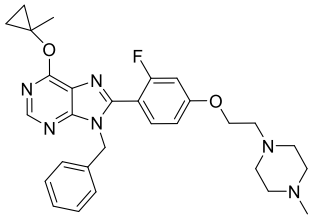
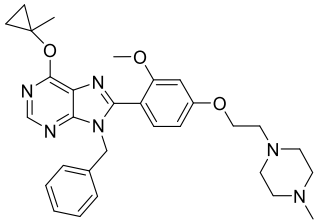
[G16] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando (S)-3-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (669 mg, 3, 08 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (300 mg, 0, 77 mmol) como material de partida. Después de la etapa de desprotección de BOC, el compuesto se purificó

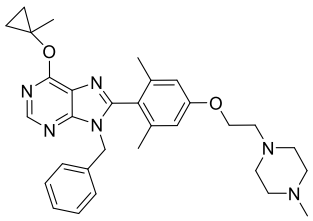
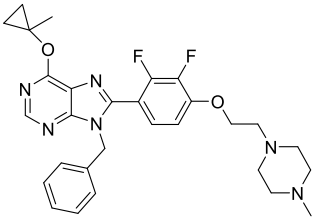
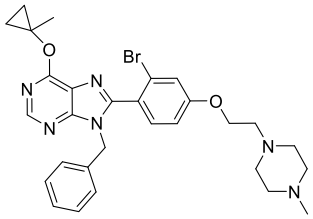
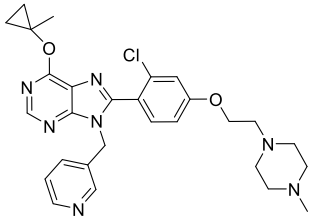
mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 80 % de MeCN en agua (que contienen 0, 1 % de NH_4HCO_3), seguido de HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el producto desprotegido de BOC se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-3-(((5-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)metil)morfolina (21, 0 mg, 5, 6 %) como un sólido amarillo claro.

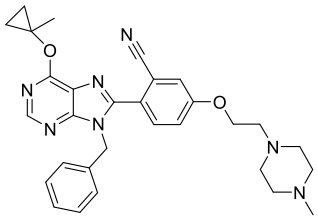
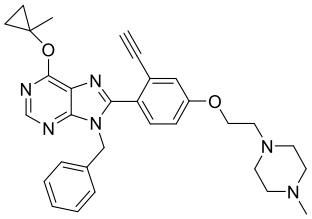
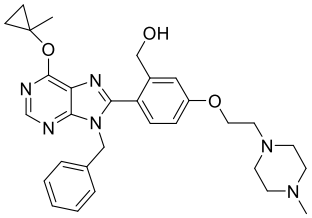
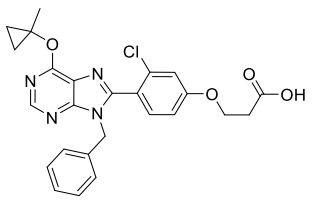
[G17] se elaboró mediante un procedimiento similar al Ejemplo 21 usando 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (67 mg, 0, 39 mmol) y 9-bencil-8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 26 mmol), excepto que la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar crudo 0, 12 g de sólido amarillo, que se usó en la etapa de desprotección de BOC directamente sin purificación adicional.

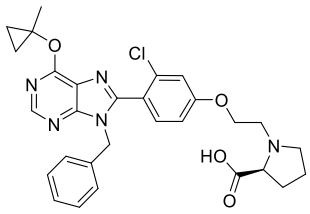
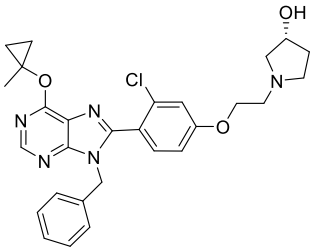
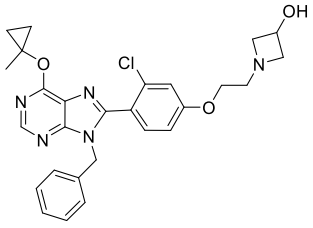
Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla H como se indica en las notas al final de la Tabla.

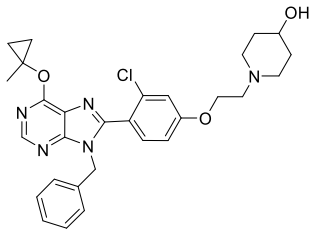
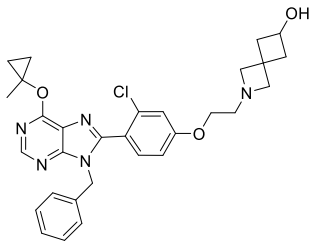
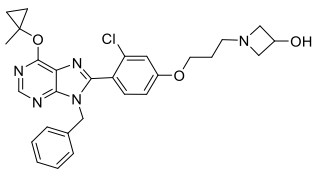
Tabla H

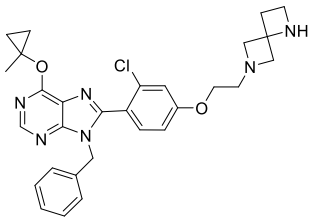
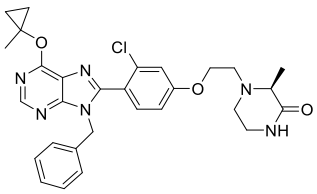
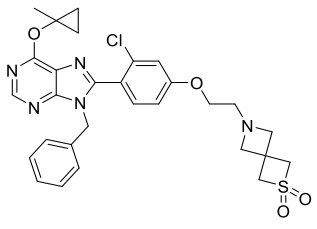
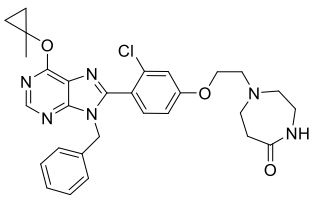
Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
H1		9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, t), 1, 00 – 1, 07 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 23 – 2, 39 (4H, m), 2, 49 (4H, m), 2, 70 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 89 – 7, 00 (4H, m), 7, 19 – 7, 24 (3H, m), 8, 64 (1H, s)	535
H2		9-bencil-8-(2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, s), 1, 03 (2H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 22 – 2, 38 (4H, m), 2, 42 (4H, m), 2, 71 (2H, m), 4, 17 (2H, s), 5, 38 (2H, s), 6, 91 (3H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 21 (3H, s), 7, 47 (1H, t), 8, 60 (1H, s).	517
H3		9-bencil-8-(2-metoxi-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, s), 1, 01 (2H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 16 (3H, s), 2, 22 – 2, 40 (4H, m), 2, 67 – 2, 74 (2H, m), 3, 67 (3H, s), 4, 16 (2H, s), 5, 26 (2H, s), 6, 62 – 6, 67 (1H, d), 6, 72 (1H, s), 6, 87 – 6, 94 (2H, m), 7, 20 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 8, 55 (1H, s) 4H no observado	529

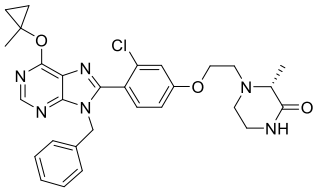
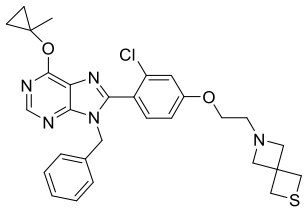
H4		9-bencil-8-(2,6-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 08 (2H, m), 1, 70 (6H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 23 – 2, 41 (4H, m), 2, 54 (4H, s), 2, 70 (2H, t), 4, 12 (2H, t), 5, 09 (2H, s), 6, 75 (2H, s), 6, 85 – 6, 93 (2H, m), 7, 14 – 7, 28 (3H, m), 8, 65 (1H, s).	527
H5		9-bencil-8-(2,3-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 88 (2H, m), 0, 99 – 1, 06 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 30 (4H, s), 2, 47-2, 52 (4H, m), 2, 73 (2H, t), 4, 27 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 6, 88 – 6, 95 (2H, m), 7, 21 (4H, td), 7, 33 (1H, td), 8, 62 (1H, s).	535
H6		9-bencil-8-(2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 33 (4H, dt), 2, 48 (4H, s), 2, 70 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 91 (2H, dd), 7, 06 (1H, dd), 7, 20 (3H, ddt), 7, 32 – 7, 42 (2H, m), 8, 61 (1H, s).	577
H7		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-3-ilmetil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 0, 98 – 1, 07 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 25 – 2, 38 (4H, m), 2, 45 (4H, d), 2, 70 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 7, 06 (1H, dd), 7, 19 – 7, 28 (2H, m), 7, 34 (1H, dt), 7, 45 (1H, d), 8,	534

			16 (1H, d), 8, 41 (1H, dd), 8, 62 (1H, s)	
H8		2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) benzonitrilo	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, d), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 23 – 2, 37 (4H, m), 2, 47 (4H, d), 2, 70 (2H, t), 4, 22 (2H, t), 5, 43 (2H, s), 6, 88 (2H, dd), 7, 17 – 7, 27 (3H, m), 7, 39 (1H, dd), 7, 62 (1H, d), 7, 67 (1H, d), 8, 65 (1H, s).	524
H9		9-bencil-8-(2-etinil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 0, 98 – 1, 05 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 31 (4H, s), 2, 49 (4H, d), 2, 69 (2H, t), 4, 17 (2H, t), 4, 22 (1H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 85 – 6, 90 (2H, m), 7, 09 (1H, dd), 7, 18 (3H, ddt), 7, 24 (1H, d), 7, 35 (1H, d), 8, 59 (1H, s).	523
H10		(2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)metanol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 89 (2H, m), 0, 98 – 1, 09 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 32 (4H, s), 2, 47 (4H, d), 2, 71 (2H, t), 4, 14 (2H, t), 4, 26 (2H, s), 5, 19 (1H, s), 5, 30 (2H, s), 6, 86 – 6, 97 (3H, m), 7, 15 – 7, 27 (5H, m), 8, 58 (1H, s).	529
H11		Ácido 3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propanoico	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 92 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 68 (2H, t), 4, 27 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6,	479

			90 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 16 – 7, 25 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	
H12		(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-L-prolina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 73 (2H, t), 0, 88 (2H, t), 1, 56-1, 64 (4H, m), 1, 7–1, 85 (2H, m), 1, 98–2, 1 (1H, m), 2, 7–2, 83 (1H, m), 3, 08–3, 19 (1H, m), 3, 24–3, 34 (2H, m), 3, 45–3, 52 (1H, m), 4, 19 (2H, t), 5, 17 (2H, s), 6, 77 (2H, dd), 6, 92 (1H, dd), 7, 06–7, 13 (4H, m), 7, 30 (1H, d), 8, 48 (1H, s). Un protón no observado.	548
H13		(R)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)pirrolidin-3-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 48–1, 58 (1H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 91–2, 03 (1H, m), 2, 37-2, 43 (1H, m), 2, 51–2, 55 (1H, m), 2, 61–2, 7 (1H, m), 2, 73–2, 82 (3H, m), 4, 12–4, 23 (3H, m), 4, 69 (1H, d), 5, 29 (2H, s), 6, 85–6, 92 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 18–7, 22 (3H, m), 7, 24 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	520
H14		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)azetidin-3-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 68–2, 86 (4H, m), 3, 51–3, 62 (2H, m), 4, 03 (2H, t), 4, 11–4, 23 (1H, m), 5, 21–5, 34 (3H, m), 6, 86–6, 94 (2H, m), 6, 97–7, 05 (1H, m), 7, 15–7, 26	506

			(4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	
H15		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperidin-4-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 34–1, 43 (2H, m), 1, 67–1, 75 (5H, m), 2, 08–2, 18 (2H, m), 2, 68 (2H, t), 2, 74–2, 83 (2H, m), 3, 38–3, 5 (1H, m), 4, 16 (2H, t), 4, 54 (1H, d), 5, 29 (2H, s), 6, 89–6, 92 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 18–7, 22 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	534
H16		2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 81–1, 91 (2H, m), 2, 27–2, 35 (2H, m), 2, 69 (2H, t), 3, 09–3, 17 (4H, m), 3, 89–3, 95 (1H, m), 4, 00 (2H, t), 4, 92 (1H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 85–6, 93 (2H, m), 6, 99 (1H, dd), 7, 17–7, 22 (4H, m), 7, 39 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	546
H17		1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)azetidin-3-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 70–1, 77 (5H, m), 2, 46–2, 5 (2H, m), 2, 59–2, 73 (2H, m), 3, 43–3, 56 (2H, m), 4, 07 (2H, t), 4, 10–4, 21 (1H, m), 5, 12–5, 39 (3H, m), 6, 86–6, 92 (2H, m), 7, 00–7, 08 (1H, m), 7, 16–7, 23 (4H, m), 7, 39 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	520

H18		8-(4-(2-(1,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, CD_3OD): 0, 87 (2H, t), 1, 12 (2H, t), 1, 81 (3H, s), 2, 55 (2H, t), 2, 90 (2H, t), 3, 33–3, 36 (2H, m), 3, 44 (2H, t), 3, 62–3, 73 (2H, m), 4, 10 (2H, t), 5, 39 (2H, s), 6, 87–6, 94 (2H, m), 6, 91-6, 99 (1H, m), 7, 16–7, 21 (4H, m), 7, 24 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	531
H19		(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 24 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 58–2, 66 (1H, m), 2, 77–2, 83 (1H, m), 2, 94–3, 03 (2H, m), 3, 09–3, 17 (3H, m), 4, 18–4, 23 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 93 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 19–7, 22 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 7, 69 (1H, s), 8, 62 (1H, s).	547
H20		6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3.3]2,2-dióxido de heptano	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 78 (2H, t), 3, 39–3, 45 (4H, m), 4, 05 (2H, t), 4, 32 (4H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 88–6, 92 (2H, m), 6, 98-7, 04 (1H, m), 7, 19–7, 22 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	580
H21		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-1,4-diazepan-5-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 38–2, 44 (2H, m), 2, 6–2, 68 (4H, m), 2, 85 (2H, t), 3, 07–3, 17 (2H,	547

			m), 4, 19 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 89–6, 93 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 17–7, 23 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 7, 54 (1H, t), 8, 61 (1H, s).	
H22		(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 24 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 57–2, 67 (1H, m), 2, 76–2, 84 (1H, m), 2, 93–3, 03 (2H, m), 3, 06–3, 16 (3H, m), 4, 17–4, 23 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 92 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 18–7, 21 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 7, 67 (1H, s), 8, 61 (1H, s)	547
H23		6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 70 (2H, t), 3, 23–3, 29 (8H, m), 4, 03 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 93 (2H, m), 6, 98–7, 03 (1H, m), 7, 17–7, 24 (4H, m), 7, 37-7, 44 (1H, m), 8, 61 (1H, s)	548

[H1] se preparó de la siguiente manera:

2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (126 mg, 0, 44 mmol) se añadió a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (100 mg, 0, 37 mmol, intermedio del Ejemplo 4) en DMSO (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó a presión reducida. El

producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa; Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm, usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco conc. acuoso) y MeCN. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (27 mg, 14 %) como un sólido rojo.

2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído usado como material de partida se elaboró de la siguiente manera:

4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 4, Intermedio), usando 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 43 (4H, t), 2, 73 (2H, t), 4, 23 (2H, t), 6, 91 (2H, d), 10, 07 (1H, s). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 371.

2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo 4, Intermedio), usando 4-

(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 12 (3H, s), 2, 28 (4H, s), 2, 43 (4H, s), 2, 66 (2H, t), 4, 19 (2H, t), 6, 85 – 6, 93 (2H, m), 10, 05 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 285.

[H2] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1), usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo 4, Intermedio), usando 4-(2-(3-fluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 12 (3H, s), 2, 29 (4H, s), 2, 47 (4H, s), 2, 68 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 6, 93 (1H, m), 7, 00 (1H, m), 7, 75 (1H, t), 10, 05 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 267.

4-(2-(3-fluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 4, Intermedio), usando 2-fluoro-4-

hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 44 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 4, 23 (2H, t), 6, 96 (1H, m), 7, 03 (1H, m), 7, 78 (1H, t), 10, 08 (1H, s). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 353.

[H3] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1) usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2-metoxoxi y-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2-metoxi-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído elaborado a partir de un procedimiento similar a 2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-(2-(4-formil-3-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 13 (3H, s), 2, 30 (4H, s), 2, 47 (4H, s), 2, 68 (2H, t), 3, 89 (3H, s), 4, 18 (2H, t), 6, 63 (1H, m), 6, 68 (1H, d), 7, 63 (1H, d), 10, 16 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 279.

4-(2-(4-formil-3-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

(Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 45 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 3, 91 (3H, s), 4, 22 (2H, t), 6, 64 – 6, 68 (1H, m), 6, 70 (1H, d), 7, 65 (1H, d), 10, 18 (1H, s). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 365.

[H4] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1) usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2,6-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2,6-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-(2-(4-formil-3,5-dimetilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 12 (3H, s), 2, 29 (4H, s), 2, 44 (4H, s), 2, 52 (6H, s), 2, 66 (2H, t), 4, 12 (2H, t), 6, 72 (2H, s), 10, 35 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 277.

4-(2-(4-formil-3,5-dimetilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 44 (4H, t), 2, 55 (6H, s), 2, 72 (2H, t), 4, 17 (2H, t), 6, 74 (2H, s), 10, 38 (1H, s). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 363.

[H5] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1) usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2,3-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2,3-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-(2-(2,3-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 14 (3H, s), 2, 30 (4H, s), 2, 50 (4H, s), 2, 74 (2H, t), 4, 32 (2H, t), 7, 26 (1H, m), 7, 67 (1H, m), 10, 05 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 285.

4-(2-(2,3-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo H1, Intermedio), usando 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 39 (9H, s), 2, 44 (4H, s), 2, 78 (2H, m), 4, 34 (2H, m), 7, 26 (1H, t), 7, 67 (1H, t), 10, 04 (1H, s). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 371.

[H6] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1) usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído como materiales de partida.

2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído elaborado a partir de un procedimiento similar a 2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo H1, Intermedio), usando 4-(2-(3-bromo-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 12 (3H, s), 2, 29 (4H, s), 2, 45 (4H, s), 2, 67 (2H, t), 4, 20 (2H, t), 7, 11 (1H, m), 7, 36 (1H, d), 7, 79 (1H, d), 10, 07 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 327.

4-(2-(3-bromo-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un

procedimiento similar a 4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo H1, Intermedio), usando 2-bromo-4-hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 44 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 4, 24 (2H, t), 7, 14 (1H, m), 7, 38 (1H, d), 7, 81 (1H, d), 10, 09 (1H, m). 4 protones no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 413.

[H7] se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo H1), usando 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina (Ejemplo E5, Intermedio) y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida.

[H8] se sintetizó de la siguiente manera:

Triacetoxiborohidruro de sodio (46, 6 mg, 0, 22 mmol) se añadió a 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzonitrilo, sal de clorhidrato (30 mg, 0, 05 mmol) en solución acuosa de formaldehído al 37 % (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18,

30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzonitrilo (12, 0 mg, 42 %) como un sólido amarillo claro.

2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzonitrilo, la sal de clorhidrato se elaboró a partir de un procedimiento similar al del Ejemplo 16, usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cianofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida y EtOAc como disolvente. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 510.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cianofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar al del Ejemplo H1 usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 4-(2-(3-ciano-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 87 (2H, d), 1, 04 (2H, d), 1, 40 (9H, s), 1, 75 (3H, s), 2, 45 (4H, t), 2, 75 (2H, t), 3, 30 (4H, s), 4, 24 (2H, t), 5, 44 (2H, s), 6, 89 (2H, dd), 7,

17 – 7, 25 (3H, m), 7, 41 (1H, dd), 7, 57 – 7, 79 (2H, m), 8, 66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 610.

4-(2-(3-ciano-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3,5-difluoro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo H1, Intermedio), usando 2-formil-5-hidroxibenzonitrilo y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 45 (4H, d), 2, 76 (2H, t), 3, 31 (4H, s), 4, 29 (2H, t), 7, 48 (1H, dd), 7, 66 (1H, d), 8, 04 (1H, d), 10, 01 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

[H9] se sintetizó de la siguiente manera:

TBAF (353 µl, 0, 35 mmol, 1M en THF) se añadieron a 9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-8-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)fenil)-9H-purina (200 mg, 0, 29 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-

etinil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (0, 024 g, 15 %) como un sólido marrón.

9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-8-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)fenil)-9H-purina se elaboró a partir de un procedimiento similar al del Ejemplo H1 usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)benzaldehído como materiales de partida. *m/z*: ES+ [M+H]+ 679.

4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)benzaldehído se sintetizó de la siguiente manera:

Bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (644 mg, 0, 92 mmol) se añadió a 2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (Ejemplo H6 Intermedio, 300 mg, 0, 92 mmol), yoduro cuproso (175 mg, 0, 92 mmol) y (triisopropilsilil)acetileno (334 mg, 1, 83 mmol) en TEA (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)benzaldehído (0, 300 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 11 (21H, s), 2, 16 (3H, s), 2, 34 (5H, s), 2, 51 (3H, s), 2, 69 (2H, s), 4, 22 (2H, s), 7, 14 (2H, s), 7, 78 (1H, s), 10, 31 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 429.

[H10] se sintetizó de la siguiente manera:

$LiAlH_4$ (2, 4 M en THF, 0, 037 ml, 0, 09 mmol) se añadió a 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoato de metilo (0, 1 g, 0, 18 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)metanol (0, 031 g, 32 %) como un sólido blanco.

2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoato de metilo se sintetizó de la siguiente manera:

CH_3OH (5, 0 ml) se añadió al ácido 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoico (700 mg, 1, 29 mmol), HATU (736 mg, 1, 93 mmol) y DIEA (676 µl, 3, 87 mmol) en DMA (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml x3) y salmuera saturada (100 ml x1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoato de metilo (0, 600 g, 84 %) como una goma marrón. *m/z*: ES+ [M+H]+ 557.

El ácido 2-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoico se elaboró a partir de un procedimiento similar al del Ejemplo H1 usando N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) y 2-formil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoato de metilo como materiales de partida. *m/z*: ES+ [M+H]+ 543.

2-formil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzoato de metilo se sintetizó de la siguiente manera:

$PdCl_2$(dppf) (335 mg, 0, 46 mmol), 2-bromo-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (300 mg, 0, 92 mmol; Ejemplo H6, Intermedio) y TEA (383 µl, 2, 75 mmol) en CH_3OH (5 ml) se agitaron bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 10 atm y 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-formil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi) benzoato de metilo (0, 200 g, 71 %) como una goma marrón. *m/z*: ES+ [M+H]+ 307.

[H11] se obtuvo a partir de la ciclización de ácido 3-(3-cloro-4-formilfenoxi)propanoico y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, síntesis intermedia), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 9-bencil-8-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo H1).

El ácido 3-(3-cloro-4-formilfenoxi)propanoico se elaboró mediante una síntesis de éter Williamson de ácido 3-bromopropanoico y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído de la siguiente manera:

2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1, 0 g, 6, 39 mmol), ácido 3-bromopropanoico (1, 47 g, 9, 58 mmol) y K_2CO_3 (2, 65 g, 19, 2 mmol) en MeCN (10 ml) se agitaron a 80 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 5 a 100 % de MeCN en agua 0, 05 % de ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 3-(3-cloro-4-formilfenoxi)propanoico (0, 40 g, 27 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 72 (2H, t), 4, 30 (2H, t), 7, 08 (1H, dd), 7, 19 (1H, d), 7, 81 (1H, d), 10, 18 (1H, d), 12, 44 (1H, s). *m/z*: ES— [M—H]— 227.

[H12] se obtuvo a partir de la ciclización de (2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-L-prolina y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-L-prolina se elaboró a partir de (2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-L-prolinato de metilo mediante una reacción de hidrólisis de éster similar a la reacción usada para hacer ácido (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenilo)acrílico (Ejemplo M4). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6): 1, 5–1, 79 (3H, m), 1, 88–2, 07 (1H, m), 2, 5–2, 64 (1H, m), 2, 88–3, 01 (1H, m), 3, 04–3, 2 (2H, m), 3, 22–3, 34 (1H, m), 4, 16 (2H, t), 6, 96 (1H, dd), 7, 07 (1H, d), 7, 72 (1H, d), 10, 08 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 298.

(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-L-prolinato de metilo se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando clorhidrato de L-prolinato de metilo y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 79–1, 99 (1H, m), 1, 99–2, 1 (2H, m), 2, 36–2, 48 (1H, m), 3, 23–3, 5 (1H, m), 3, 58–3, 78 (7H, m), 4, 46–4, 54 (2H, m), 7, 11 (1H, dd), 7, 24 (1H, d), 7, 89 (1H, d), 10, 23 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 312.

[H13] se obtuvo a partir de la ciclización de (R)-2-cloro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

(R)-2-cloro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo

R3), usando (R)-pirrolidin-3-ol y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 49—1, 57 (1H, m), 1, 90—2, 01 (1H, m), 2, 38-2, 42 (1H, m), 2, 61—2, 70 (1H, m), 2, 74—2, 84 (3H, m), 3, 17 (1H, s), 4, 14—4, 24 (3H, m), 4, 71 (1H, s), 7, 09 (1H, dd), 7, 19 (1H, d), 7, 82 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 270.

[H14] se obtuvo a partir de la ciclización de 2-cloro-4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

2-cloro-4-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etoxi)benzaldehído se obtuvo por N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando azetidin-3-ol y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2, 80—2, 94 (4H, m), 3, 61—3, 65 (2H, m), 4, 10 (2H, t), 4, 16—4, 20 (1H, m), 7, 02-7, 11 (1H, m), 7, 17 (1H, d), 7, 82 (1H, d), 10, 19 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 256.

[H15] se obtuvo a partir de la ciclización de 2-cloro-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina

(Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

2-cloro-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (R)-1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol (Ejemplo R2), usando piperidin-4-ol y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 35—1, 92 (4H, m), 2, 02—2, 14 (2H, m), 3, 02—3, 2 (2H, m), 3, 5—3, 7 (2H, m), 4, 28-4, 32 (2H, m), 7, 11 (1H, d), 7, 23 (1H, s), 7, 83 (1H, d), 8, 19 (1H, s), 10, 19 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 284.

[H16] se obtuvo a partir de la ciclización de 2-cloro-4-(2-(6-hidroxi-2-azaespiro[3. 3]heptan-2-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

2-cloro-4-(2-(6-hidroxi-2-azaespiro[3. 3]heptan-2-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin (Ejemplo R3), usando 2-azaespiro[3. 3]heptan-6-ol y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio)

como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 80—1, 93 (2H, m), 2, 28—2, 37 (2H, m), 2, 78-2, 82 (2H, m), 3, 17-3, 30 (4H, m), 3, 88—3, 96 (1H, m), 4, 08 (2H, t), 4, 95 (1H, d), 7, 06-7, 12 (1H, m), 7, 14-7, 20 (1H, m), 7, 79-7, 83 (1H, m), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 296.

[H17] se obtuvo a partir de la ciclización de 2-cloro-4-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)propoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

2-cloro-4-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)propoxi) benzaldehído se elaboró en una N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando azetidin-3-ol y 4-(3-bromopropoxi)-2-clorobenzaldehído como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 68—1, 81 (2H, m), 2, 62 (2H, t), 2, 77—2, 99 (2H, m), 3, 5-3, 65 (2H, m), 3, 99—4, 28 (4H, m), 7, 01-7, 11 (1H, m), 7, 14-7, 23 (1H, m), 7, 79-7, 83 (1H, m), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 270.

4-(3-bromopropoxi)-2-clorobenzaldehído se formó de manera similar a 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) usando 1,3-dibromopropano y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2, 18—2, 33 (2H, m), 3, 65 (2H,

t), 4, 20 (2H, t), 7, 08 (1H, dd), 7, 17 (1H, d), 7, 81 (1H, d), 10, 17 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 276, 9.

[H18] se obtuvo a partir de 6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-1,6-diazaespiro[3. 3]heptan-1-carboxilato de terc-butilo a través de una desprotección de BOC similar al procedimiento descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina.

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-1,6-diazaespiro[3. 3]heptano-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró mediante ciclización de 6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-1,6-diazaespiro[3. 3]heptano-1-carboxilato de terc-butilo y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78—0, 86 (2H, m), 0, 97—1, 04 (2H, m), 1, 41 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 36—2, 4 (2H, m), 2, 77—2, 82 (2H, m), 3, 42—3, 45 (2H, m), 3, 59—3, 69 (4H, m), 4, 02—4, 08 (2H, m), 5, 28 (2H, s), 6, 82—6, 94 (2H, m), 6, 94—7, 03 (1H, m), 7, 17—7, 24 (4H, m), 7, 27—7, 33 (1H, m), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 631.

6-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)-1,6-diazaespiro[3. 3]heptano-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-

metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando 1,6-diazaespiro[3. 3]heptan-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 40 (9H, s), 2, 31—2, 39 (2H, m), 2, 74—2, 87 (2H, m), 3, 41—3, 5 (2H, m), 3, 5—3, 77 (4H, m), 4, 04—4, 16 (2H, m), 7, 07 (1H, dd), 7, 18 (1H, d), 7, 82 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 381.

[H19] se obtuvo a partir de la ciclización de (S)-2-cloro-4-(2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

(S)-2-cloro-4-(2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-purina (Ejemplo R3), usando (S)-3-metilpiperazin-2-ona y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 22 (3H, d), 2, 55—2, 65 (1H, m), 2, 72—2, 84 (1H, m), 2, 93—3, 04 (2H, m), 3, 13-3, 18 (3H, m), 4, 19—4, 3 (2H, m), 7, 07—7, 13 (1H, m), 7, 22 (1H, d), 7, 67 (1H, s), 7, 83 (1H, d), 10, 20 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 297.

[H20] se obtuvo a partir de la oxidación de 6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptano (Ejemplo H23) de la siguiente manera:

Peróxido de hidrógeno (30 % acuoso, 807 mg, 23, 72 mmol) se añadió en porciones a una solución de 6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptano (130 mg, 0, 24 mmol, Ejemplo H23) en ácido acético seco (1, 42 g, 23, 72 mmol) a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm x 150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el Ejemplo H20 (4, 0 mg, 3 %) como un sólido blanco.

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptano (Ejemplo H23) se formó a partir de la ciclización de (E)-5-((4-(2-(2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorobencilideno)amino)-N-bencil-6-(1-

metilciclopropoxi)pirimidin-4-amina en un procedimiento similar a (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio).

(E)-5-((4-(2-(2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorobencilideno)amino)-N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4-amina se elaboró usando un método similar a (E)-4-(2-(3-cloro-4-(((4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo J13, Intermedio), usando 4-(2-(2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorobenzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio). *m/z*: ES+ [M+H]+ 550.

4-(2-(2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorobenzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando 2-tia-6-azaespiro[3. 3]heptano, sal de hemioxalato y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 70 (2H, t), 3, 23—3, 27 (8H, m), 4, 07 (2H, t), 7, 06 (1H, dd), 7, 17 (1H, d), 7, 82 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 298.

[H21] se obtuvo a partir de la reacción de 2-cloro-4-(2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

2-cloro-4-(2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etoxi)benzaldehído mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3), usando 1,4-diazepan-5-ona y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2, 39—2, 46 (2H, m), 2, 59—2, 71 (4H, m), 2, 84—2, 92 (2H, m), 3, 12 (2H, s), 4, 24 (2H, t), 7, 05—7, 13 (1H, m), 7, 22 (1H, d), 7, 54 (1H, s), 7, 83 (1H, d), 10, 20 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 297.

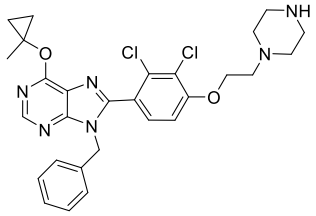
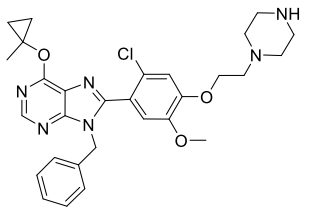
[H22] se obtuvo a partir de la ciclización de (R)-2-cloro-4-(2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) en un procedimiento similar al Ejemplo P2.

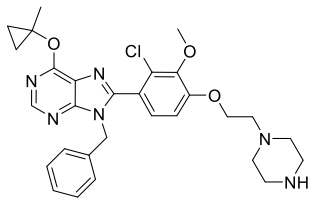
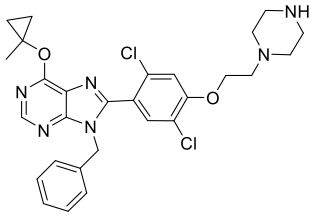
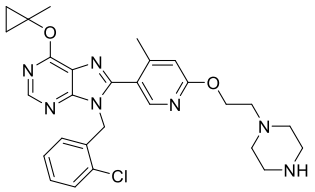
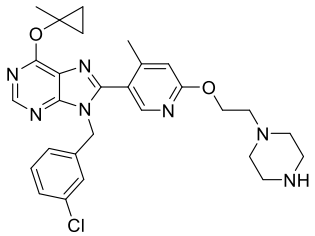
(R)-2-cloro-4-(2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído se elaboró mediante N-alquilación usando un procedimiento similar usado en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

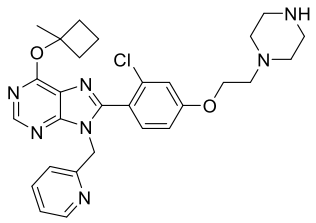
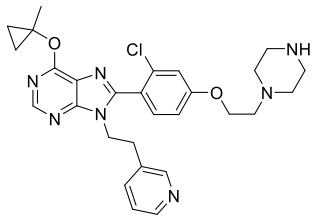
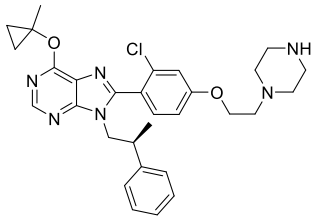
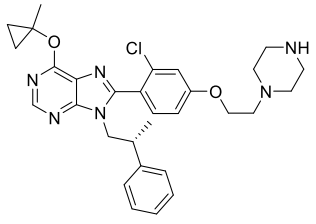
(Ejemplo R3), usando (R)-3-metilpiperazin-2-ona y 4-(2-bromoetoxi)-2-clorobenzaldehído (Ejemplo 18, Intermedio) como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 23 (3H, d), 2, 56—2, 66 (1H, m), 2, 74—2, 87 (1H, m), 2, 92—3, 04 (2H, m), 3, 06—3, 17 (3H, m), 4, 21—4, 29 (2H, m), 7, 10 (1H, dd), 7, 22 (1H, d), 7, 66 (1H, s), 7, 83 (1H, d), 10, 20 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 297.

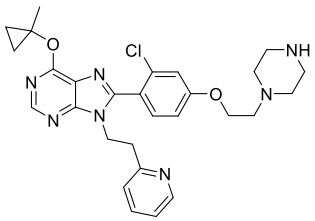
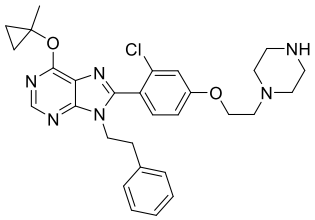
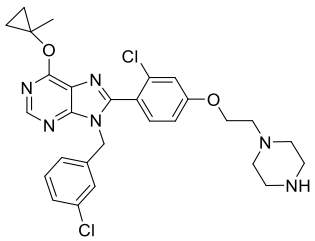
Los siguientes ejemplos de la Tabla J se sintetizaron como se indica en las notas al final de la Tabla J.

Tabla J

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
J1		9-bencil-8-(2,3-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 04 (2H, t), 1, 67 (3H, s), 1, 94-2, 30 (1H, m), 2, 49-2, 51 (4H, m), 2, 65-2, 74 (6H, m), 4, 28 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 88-6, 92 (2H, m), 7, 19-7, 28 (3H, m), 7, 31 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 63 (1H, s).	553
J2		9-bencil-8-(2-cloro-5-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 35—2, 48 (4H, m), 2, 64—2, 72 (6H, m), 3, 61 (3H, s), 4, 17 (2H, t), 5, 31 (2H, s), 6, 9—6, 96 (3H, m), 7, 2—7, 27 (4H, m), 8, 63 (1H, s). Un protón no visto.	549

J3		9-bencil-8-(2-cloro-3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 65—0, 94 (2H, m), 0, 94—1, 13 (2H, m), 1, 72 (3H, s), 2, 21—2, 46 (4H, m), 2, 58—2, 86 (6H, m), 3, 81 (3H, s), 4, 21 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 71—7 (2H, m), 7—7, 47 (5H, m), 8, 61 (1H, s). Un protón no visto.	549
J4		9-bencil-8-(2,5-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 71 (3H, s), 2, 39-2, 45 (4H,m), 2, 68 (6H, m), 4, 27 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 91 (2H, m), 7, 19 (3H, m), 7, 48 (1H, s), 7, 57 (1H, s), 8, 62 (1H, s). Un protón no visto.	553
J5		9-(2-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 1, 99 (3H, s), 2, 36—2, 40 (4H, m), 2, 60—2, 71 (6H, m), 4, 38 (2H, t), 5, 44 (2H, s), 6, 73—6, 81 (2H, m), 7, 16 (1H, t), 7, 27 (1H, td), 7, 38 (1H, dd), 8, 12 (1H, s), 8, 62 (1H, s). 1H no observado.	534
J6		9-(3-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi) piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 1, 02 (4H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 95 (3H, s), 2, 31-2, 40 (4H, m), 2, 57 – 2, 79 (6H, m), 4, 30 – 4, 51 (2H, m), 5, 33 (2H, s), 6, 73 – 7, 05 (3H, m), 7, 25-7, 27 (2H, m), 8, 10 (1H, s), 8, 63 (1H, s). 1H no observado.	534

J7		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 1, 77 (5H, m), 2, 28 – 2, 43 (6H, m), 2, 46-2, 49 (2H, m), 2, 66-2, 71 (6H, m), 4, 14 (2H, t), 5, 38 (2H, s), 6, 97 (1H, dd), 7, 05 (1H, d), 7, 21 (2H, m), 7, 38 (1H, d), 7, 60 – 7, 70 (1H, m), 8, 34 (1H, d), 8, 45 (1H, s). 1H no observado.	534
J8		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina	(300 MHz, $CDCl_3$): 0, 71 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 68 (3H, s), 2, 39–2, 52 (4H, m), 2, 71 (2H, t), 2, 76–2, 9 (4H, m), 3, 16 (2H, t), 4, 02 (2H, t), 4, 43 (2H, t), 6, 62–6, 69 (2H, m), 6, 79 (1H, d), 6, 89 (1H, d), 6, 92–6, 99 (1H, m), 7, 28–7, 36 (1H, m), 8, 23 (1H, d), 8, 54 (1H, s). Un protón no observado.	534
J9		(S)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-fenilpropil)-9H-purina	(400 MHz, $CDCl_3$): 0, 83 (2H, t), 1, 13–1, 26 (5H, m), 1, 82 (3H, s), 2, 58–2, 72 (4H, m), 2, 87 (2H, t), 3, 02 (4H, t), 3, 4–3, 49 (1H, m), 4, 02–4, 12 (1H, m), 4, 17 (2H, t), 4, 36–4, 43 (1H, m), 6, 61–6, 92 (4H, m), 7, 02 (1H, d), 7, 11–7, 18 (3H, m), 8, 69 (1H, s). Un protón no observado.	547
J10		(R)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-fenilpropil)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 0, 99 (2H, t), 1, 10 (3 H, d), 1, 72 (3H, s), 2, 39–2, 47 (4H, m), 2, 61 – 2, 79 (6 H, m),	547

			3, 09 – 3, 25 (2 H, m), 4, 01 – 4, 39 (4 H, m), 6, 79 – 6, 89 (2 H, m), 6, 99–7, 05 (2H, m), 7, 09 – 7, 20 (3 H, m), 7, 26 – 7, 29 (1 H, m), 8, 62 (1 H, s).	
J11		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-2-il)etil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 72 (3H, s), 2, 38-2, 43 (4H, m), 2, 67-2, 70 (6H, m), 3, 15 (2H, t), 4, 19 (2H, t), 4, 42 (2H, t), 6, 94-7, 02 (2H, m), 7, 13-7, 18 (2H, m), 7, 26 (1H, s), 7, 55-7, 59 (1H, m), 8, 31 (1H, d), 8, 60 (1H, s). Un protón no observado.	534
J12		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-fenetil-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 35 - 2, 46 (4H, m), 2, 60 - 2, 75 (7H, m), 2, 98 (2H, t), 4, 14 - 4, 31 (4H, m), 6, 79 - 6, 84 (2H, m), 6, 93 - 7, 02 (2H, m), 7, 13 - 7, 19 (3H, m), 7, 27 (1H, s), 8, 61 (1H, s).	533
J13		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 39–2, 43 (4H, m), 2, 64–2, 73 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85 (1H, dt), 6, 95 (1H, t), 7, 05 (1H, dd), 7, 19–7, 32 (3H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón no observado.	553

[J1] se elaboró a partir de un procedimiento similar (desprotección de BOC con TFA) a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purina (Ejemplo 11) usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2,3-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2,3-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando (E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-2,3-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 73 (2H, t), 0, 90 (2H, t), 1, 27 (9H, s), 1, 61 (3H, s), 2, 34—2, 38 (4H, m), 2, 69 (2H, t), 3, 09—3, 2 (4H, m), 4, 17 (2H, t), 5, 16 (2H, s), 6, 67—6, 89 (2H, m), 7, 02—7, 16 (3H, m), 7, 17 (1H, d), 7, 35 (1H, d), 8, 51 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 653.

(E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-2,3-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo elaborado a partir de un procedimiento similar a (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-

il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio), usando 4-(2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 77 (2H, t), 0, 94 (2H, t), 1, 39 (9H, s), 1, 65 (3H, s), 2, 50 (4H, d), 2, 78—2, 87 (2H, m), 3, 24—3, 32 (4H, m), 4, 11 (1H, s), 4, 24—4, 43 (2H, m), 4, 67 (2H, d), 7, 21—7, 31 (4H, m), 7, 71—7, 85 (1H, m), 8, 02—8, 18 (1H, m), 8, 3—8, 56 (1H, m), 9, 35 (1H, s), 12, 00 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 655.

4-(2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo elaborado a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 4, Intermedio), usando 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (9H, s), 2, 34-2, 40 (4H, m), 2, 68 (2H, t), 3, 16-3, 21 (4H, m), 4, 22 (2H, t), 7, 24 (1H, d), 7, 72 (1H, d), 10, 08 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 403.

[J2] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,3-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo J1) usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-

purin-8-il)-5-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

Los Intermedios en la síntesis se elaboraron siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo J1:

4-(2-(5-cloro-4-formil-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo elaborado a partir de 2-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (9H, s), 2, 25-2, 34 (4H, m), 2, 61-2, 65 (2H, m), 3, 17-3, 21 (4H, m), 3, 70 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 7, 06 (1H, s), 7, 19 (1H, s), 10, 06 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 399.

(E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-5-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de 4-(2-(5-cloro-4-formil-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 74 (2H, d), 0, 90 (2H, d), 1, 38 (12H, s), 2, 45 (4H, s), 2, 80 (2H, d), 3, 15 (4H, s), 3, 85 (3H, s), 4, 09 (2H, s), 4, 19 (2H, q), 7, 16 (1H, s), 7, 17—7, 32 (5H, m), 7, 83 (1H, s), 9, 24 (1H, s), 11, 94 (2H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 651.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-

carboxilato de terc-butilo a partir de (E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-5-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 0, 99 (2H, t), 1, 39 (9H, s), 1, 72 (3H, s), 2, 33—2, 49 (10H, m), 3, 60 (3H, s), 4, 1—4, 35 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 73—7 (3H, m), 7, 1—7, 3 (4H, m), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 649.

[J3] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,3-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo J1) usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8il)-3-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio) seguido de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando 4-(2-(3-cloro-4-formil-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina

(Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 73 (2H, t), 0, 89 (2H, t), 1, 27 (9H, s), 1, 61 (3H, s), 2, 28—2, 36 (4H, m), 2, 67 (2H, t), 3, 14—3, 2 (4H, m), 3, 69 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 16 (2H, s), 6, 75—6, 8 (2H, m), 7, 04—7, 13 (5H, m), 8, 50 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 649.

4-(2-(3-cloro-4-formil-2-metoxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 4, Intermedio), usando 2-cloro-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 39 (9H, s), 2, 46 (4H, t), 2, 78 (2H, t), 3, 30 (4H, t), 3, 82 (3H, s), 4, 27 (2H, t), 7, 27 (1H, d), 7, 66 (1H, d), 10, 19 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 399.

[J4] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2,3-dicloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo J1) usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2,5-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-2,5-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-

il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando (E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-2,5-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(E)-4-(2-(4-(((4-(bencilamino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-2,5-diclorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo elaborado a partir de un procedimiento similar a (E)-N-bencil-5-((2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)bencilideno)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio), usando 4-(2-(2,5-dicloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 75 (2H, t), 0, 91 (2H, t), 1, 38 (9H, s), 1, 63 (3H, s),3, 25-3, 32 (6H,m) 3, 13—3, 18 (4H, m), 4, 29 (2H, t), 4, 66 (2H, d), 7, 29 (5H, d), 7, 38 (1H, s), 8, 03 (1H, s), 8, 54 (1H, s), 9, 29 (1H, s), 11, 94 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 655.

4-(2-(2,5-dicloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo elaborado a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-

butilo (Ejemplo 4, Intermedio), usando 2,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 27 (9H, s), 2, 31—2, 37 (4H, m), 2, 67 (2H, t), 3, 13—3, 19 (4H, m), 4, 23 (2H, t), 7, 35 (1H, s), 7, 73 (1H, s), 10, 03 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 403.

[J5] 9-(2-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se elaboró mediante la siguiente secuencia de múltiples etapas:

Hierro (334 mg, 5, 97 mmol) se añadió a cloruro de amonio (32 mg, 0, 60 mmol) y N-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (200 mg, 0, 60 mmol, Ejemplo E1 Intermedio) en etanol: H_2O (10:1; 0, 40 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de 4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (251 mg, 0, 72 mmol) en MeOH: ácido acético (20:1; 4 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (E)-4-(2-((5-(((4-((2-clorobencil)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directa sin purificación adicional.

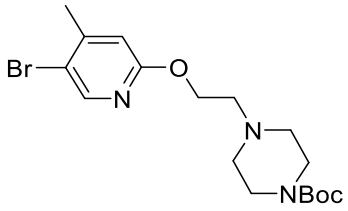
4-(2-((5-(9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando (E)-4-(2-((5-(((4-((2-clorobencil)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0, 55 mmol) para proporcionar 4-(2-((5-(9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 29 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 87 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 75 (3H, s), 1, 99 (3H, s), 2, 42 (4H, t), 2, 70 (2H, t), 3, 27—3, 32 (4H, m), 4, 40 (2H, t), 5, 43 (2H, s), 6, 74—6, 81 (2H, m), 7, 13—7, 18 (1H, m), 7, 24—7, 28 (1H, m), 7, 36—7, 4 (1H, m), 8, 12 (1H, s), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 634.

4-(2-((5-(9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se sometió a desprotección de BOC como se describe para la síntesis de 8-(4-(2-(2,6-diazaespiro[3. 3]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 18) para proporcionar 9-(2-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-

il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (28 mg, 33 %) como un sólido amarillo.

4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo usado como un material de partida se obtuvo como se describe a continuación:

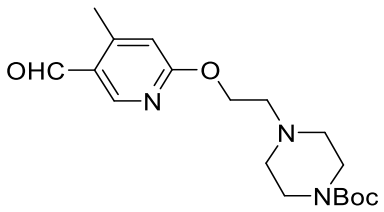
4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Hidruro de sodio (144 mg, 3, 60 mmol) se añadió en porciones a 5-bromo-2-fluoro-4-metilpiridina (570 mg, 3, 00 mmol) y 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (829 mg, 3, 60 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

sílice, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 83 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 48 (9H, s), 2, 35 (3H, s), 2, 56 (4H, t), 2, 83 (2H, t), 3, 49 (4H, t), 4, 44 (2H, t), 6, 68 (1H, s), 8, 17 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 400.

4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de butillitio (0, 96 ml, 2, 40 mmol, 2, 5 M) en hexano se añadieron en porciones a una solución agitada de 4-(2-((5-bromo-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2, 00 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C durante un periodo de 2 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 18 minutos, seguido de la adición de N,N-dimetilformamida (438 mg, 6, 00 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml).

La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones que contienen el producto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (300 mg) como un sólido incoloro que se usó directamente sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 350.

[J6] se obtuvo de manera similar a la descrita para 9-(2-clorobencil)-8-(4-metil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo J5) excepto que la etapa de formación de imina se llevó a cabo directamente entre N4-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (200 mg, 0, 66 mmol) y 4-(2-((5-formil-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0, 79 mmol, Ejemplo J5 Intermedio) de una manera similar a la descrita en la síntesis de 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4).

N4-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5 -diamina, usada como un material de partida, se elaboró de manera similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo 4, Intermedio) a partir de (3-clorofenil)metanamina

y 4,6-dicloro-5-nitropirimidina, excepto que DIEA se usó en lugar de TEA para la primera etapa.

Después de tres etapas, esto proporcionó N4-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina como un aceite marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 68 (2H, t), 0, 86 (2H, t), 1, 60 (3H, s), 4, 10 (2H, s), 4, 59 (2H, d), 6, 75 (1H, t), 7, 24—7, 38 (4H, m), 7, 72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 305.

[J7] A una solución agitada de 6-(1-metilciclobutoxi)-N4-(piridin-2-ilmetil)pirimidina-4,5-diamina (150 mg, 0, 53 mmol), 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (160 mg, 0, 60 mmol, intermedio del Ejemplo 14) en EtOH (3 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (136 mg, 0, 79 mmol) a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió $NaHCO_3$ ac. saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna: YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5 µm; eluyendo con mezclas decrecientemente polares de acetonitrilo en agua (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-

il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9-(piridin-2-ilmetil)-9H-purina (4 mg, 1 %) como un sólido blanco.

6-(1-metilciclobutoxi)-N4-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-4,5-diamina se obtuvo de la siguiente manera:

Hierro (531 mg, 9, 51 mmol) se añadió a cloruro de amonio (51 mg, 0, 95 mmol) y 6-(1-metilciclobutoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina (300 mg, 0, 95 mmol) en etanol/agua (10:1; 10 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(1-metilciclobutoxi)-N4-(piridin-2-ilmetil)pirimidina-4,5-diamina (170 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 61 (3H, s), 1, 58 – 1, 82 (2H, m), 2, 11 – 2, 22 (2H, m), 2, 31-2, 39 (2H, m), 4, 14 (2H, s), 4, 65 (2H, d), 6, 76-6, 79 (1H, m), 7, 19 – 7, 31 (2H, m), 7, 61 (1H, s), 7, 69-7, 73 (1H, m), 8, 46 – 8, 53 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 286.

6-(1-metilciclobutoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se obtuvo de la siguiente manera:

LHMDS (1M en THF, 9, 4 ml, 9, 4 mmol) se añadió gota a gota a 6-cloro-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina (1 g, 3, 76 mmol) y 1-metilciclobutan-1-ol (0, 648 g, 7, 53 mmol) en THF (20 ml)

a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (100 ml * 3) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(1-metilciclobutoxi)-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina (300 mg, 25 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 63 – 1, 84 (5H, m), 2, 21-2, 26 (2H, m), 2, 32-2, 39 (2H, m), 4, 80 (2H, d), 7, 23 – 7, 37 (2H, m), 7, 74-7, 78 (1H, m), 8, 22 (1H, s), 8, 53 (1H, dd), 9, 06 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 316.

6-cloro-5-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-4-amina se elaboró a través de un procedimiento similar a N-bencil-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina(intermedio del Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y piridin-2-ilmetanamina. *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

[J8] se obtuvo mediante un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-(piridin-3-

il)etil)pirimidina-4,5-diamina, seguido de desprotección de BOC con t-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (ver el Ejemplo 6 para tal desprotección).

6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-(piridin-3-il)etil)pirimidina-4,5-diamina se elaboró en un método similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (ver Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y 2-(piridin-3-il)etan-1-amina.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 54 (2H, t), 0, 72 (2H, t), 1, 47 (3H, s), 2, 87 (2H, t), 3, 52—3, 63 (2H, m), 3, 88 (2H, s), 6, 13 (1H, t), 7, 06—7, 17 (2H, m), 7, 53—7, 67 (2H, m), 8, 38 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 286.

[J9] se obtuvo mediante un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina (Ejemplo J8), a partir de 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y (S)-6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-fenilpropil)pirimidin-4,5-diamina.

(S)-6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-fenilpropil)pirimidina-4,5-diamina se elaboró en un método similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (ver el Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y (2S)-2-fenil-1-propanamina.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 54 (2H, t), 0, 71 (2H, t), 1, 09 (3H, d), 1, 46 (3H, s), 2, 88—2, 99 (1H,

m), 3, 25—3, 5 (2H, m), 3, 92 (2H, s), 6, 05 (1H, t), 7, 02—7, 23 (5H, m), 7, 63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 299.

[J10] se obtuvo a través de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina (Ejemplo J8), a partir de 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-fenilpropil)pirimidina-4,5-diamina.

(R)-6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-fenilpropil)pirimidin-4,5-diamina se elaboró en un método similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (ver Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y (2R)-2-fenil-1-propanamina.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 66 (2H, t), 0, 84 (2H, t), 1, 21 (3H, d), 1, 58 (3H, s), 3, 00 — 3, 10 (1H, m), 3, 39 — 3, 47 (1H, m), 3, 50 — 3, 59 (1H, m), 4, 02 (2H, s), 6, 17 (1H, t), 7, 16 — 7, 21 (1H, m), 7, 23 — 7, 32 (4H, m), 7, 74 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 299.

[J11] se obtuvo a través de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina (Ejemplo J8), a partir de 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-(piridin-2-il)etil)pirimidina-4,5-diamina.

6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(2-(piridin-2-il)etil)pirimidina-4,5-diamina se elaboró en un método similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (ver Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y 2-(piridin-2-il)etan-1-amina.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 67 (2H, t), 0, 83 (2H, t), 1, 59 (3H, s), 2, 95-3, 10 (2H, m), 3, 69-3, 74 (2H, m), 3, 90-3, 99 (2H, m), 6, 21-6, 28 (1H, m), 7, 13-7, 34 (2H, m), 7, 61-7, 82 (2H, m), 8, 50 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 286.

[J12] se obtuvo mediante un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina (Ejemplo J8), a partir de 6-(1-metilciclopropoxi)-N4-fenetilpirimidina-4,5-diamina y 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

6-(1-metilciclopropoxi)-N4-fenetilpirimidina-4,5-diamina se elaboró en un método similar a N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (ver Ejemplo 4), partiendo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y 2-feniletan-1-amina. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 53—0, 74 (4H, m), 1, 47 (3H, s), 2, 72 (2H, t), 3, 38—3, 49 (2H, m), 3, 81—4, 00 (2H, m), 6, 13 (1H, t), 7, 07—7, 21 (5H, m), 7, 64 (1H, s).

[J13] se obtuvo a partir de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purina

(Ejemplo J8) a partir de una ciclización de (E)-4-(2-(3-cloro-4-(((4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-5-il)imino)metil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, seguido de una desprotección de BOC de 4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilpropoproxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 45 (4H, t), 2, 74 (2H, t), 3, 16—3, 19 (4H, m), 4, 20 (2H, t), 5, 30 (2H, s), 6, 85 (1H, dt), 6, 9—7 (1H, m), 7, 06 (1H, dd), 7, 18—7, 34 (3H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 653.

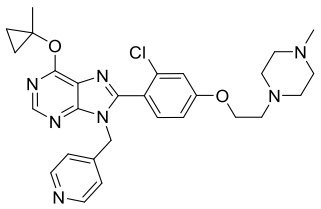
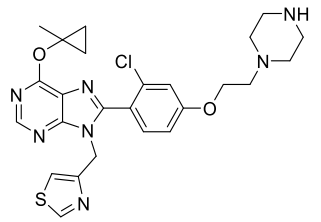
(E)-4-(2-(3-cloro-4-(((4-((3-clorobencil)amino)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidin-5-il)imino)metil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró de la siguiente manera:

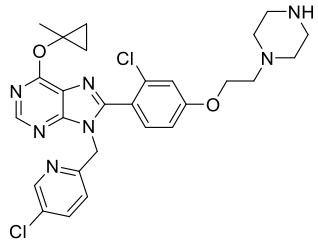
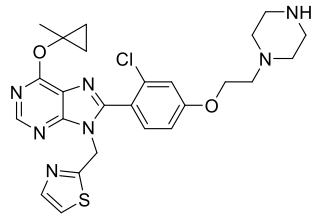
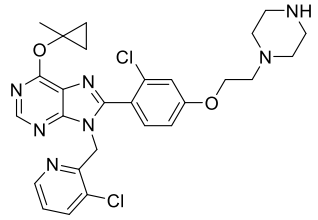
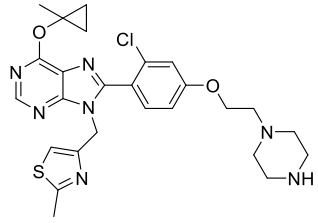
4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 4, Intermedio; 1017 mg, 2, 76 mmol) se añadió a N4-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (Ejemplo J6 Intermedio; 700 mg, 2, 30 mmol) en MeOH:ácido acético (20:1; 15 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión

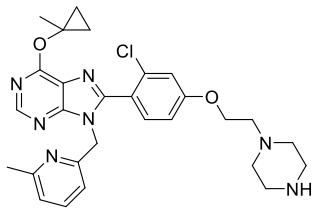
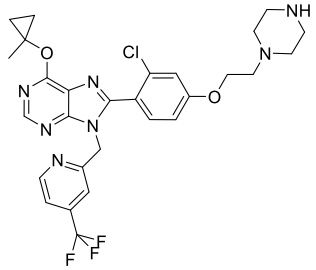
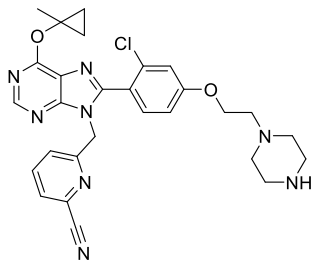
reducida para proporcionar un aceite amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 94 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 65 (3H, s), 2, 41—2, 47 (4H, m), 2, 73 (2H, t), 3, 32 (4H, t), 4, 14—4, 27 (2H, m), 4, 65 (2H, d), 7, 01—7, 06 (1H, m), 7, 16 (1H, d), 7, 24—7, 38 (4H, m), 8, 06 (1H, s), 8, 43 (1H, d), 9, 33 (1H, s). Un protón no observado. m/*z*: ES+ [M+H]+ 655.

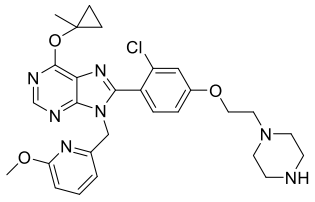
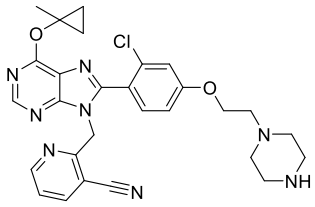
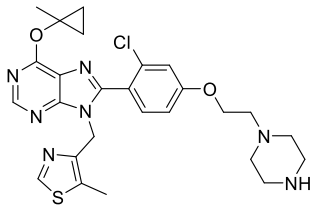
Los siguientes ejemplos de la Tabla K se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 23 a menos que se indique de otra manera en las notas al final de la Tabla K.

Tabla K

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
K1		8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 14 (3H, s), 2, 15-2, 36 (4H, m), 2, 36-2, 50 (4H, m), 2, 69 (2H, t), 4, 16 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 85 – 6, 98 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 24 (1H, d), 7, 45 (1H, d), 8, 30 – 8, 48 (2H, m), 8, 60 (1H, s).	534
K2		4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	(400 MHz DMSO-d_6): 0, 72 – 0, 87 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 40 (4H, s), 2, 67 (6H, d), 4, 16 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 6, 99 – 7, 04 (1H, m), 7, 16 – 7, 33 (2H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 59 (1H,	526

			s), 8, 91 (1H, d). Un protón no observado.	
K3		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 34–2, 45 (4H, m), 2, 62–2, 78 (6H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 39 (2H, s), 6, 98 (1H, dd), 7, 16 (2H, d), 7, 37 (1H, d), 7, 80 (1H, dd), 8, 39 (1H, d), 8, 56 (1H, s). Un protón no observado.	554
K4		2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 38–2, 44 (4H, m), 2, 66–2, 72 (6H, m), 4, 17 (2H, t), 5, 61 (2H, s), 7, 04 (1H, dd), 7, 26 (1H, d), 7, 43 (1H, d), 7, 63 (2H, s), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	526
K5		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 34-2, 42 (4H, m), 2, 62-2, 70 (6H, m), 4, 13 (2H, t), 5, 54 (2H, s), 6, 92 (1H, dd), 7, 20 (1H, d), 7, 26 – 7, 32 (2H, m), 7, 86 (1H, dd), 8, 25 (1H, dd), 8, 54 (1H, s). Un protón no observado.	554
K6		4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 79 -0, 84 (2H, m), 1, 13 – 1, 17 (2H, m), 1, 79 (3H, s), 2, 57 (7H, br s), 2, 81 (2H, t), 2, 93 (4H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 6, 57 (1H, s), 6, 85 (1H, dd), 7, 03	540

			(1H, d), 7, 24 – 7, 36 (1H, m), 8, 65 (1H, s). Un protón no observado.	
K7		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((6-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 81 – 0, 85 (2H, m), 1, 14 – 1, 19 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 40 (3H, s), 2, 55 (4H, s), 2, 80 (2H, t), 2, 92 (4H, t), 4, 12 (2H, t), 5, 42 (2H, s), 6, 62 (1H, d), 6, 80 (1H, dd), 6, 95 (1H, d), 7, 01 (1H, d), 7, 27 – 7, 33 (1H, m), 7, 39 (1H, t), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	534
K8		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 04 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 38-2, 44 (4H, m), 2, 61-2, 75 (6H, m), 4, 05–4, 24 (2H, m), 5, 48 (2H, s), 6, 91–7, 00 (1H, m), 7, 11-7, 22 (1H, m), 7, 28–7, 35 (1H, m), 7, 48-7, 53 (1H, m), 7, 61 (1H, s), 8, 53–8, 69 (2H, m). Un protón no observado.	588
K9		6-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)picolinonitrilo	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 81 – 0, 86 (2H, m), 1, 13 – 1, 2 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 56 (4H, br s), 2, 81 (2H, t), 2, 92 (4H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 48 (2H, s), 6, 87 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 27 (1H, d), 7, 35 (1H, d), 7, 53 (1H, d), 7, 72 (1H, t), 8, 60 (1H, s). Un protón no observado.	545

K10		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 78 – 0, 86 (2H, m), 1, 12 – 1, 2 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 55 (4H, s), 2, 80 (2H, t), 2, 92 (4H, t), 3, 63 (3H, s), 4, 12 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 51 (2H, dd), 6, 80 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 32 (1H, d), 7, 36 – 7, 41 (1H, m), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	550
K11		2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)nicotinonitrilo	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 86 (2H, m), 1, 13 – 1, 19 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 64 (4H, br s), 2, 82 (2H, t), 2, 96 – 3, 05 (4H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 69 (2H, s), 6, 77 (1H, dd), 7, 01 (1H, d), 7, 23 – 7, 26 (1H, m), 7, 30 (1H, d), 7, 86 (1H, dd), 8, 53 (1H, dd), 8, 59 (1H, s). Un protón no observado.	545
K12		4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 76 – 0, 85 (2H, m), 1, 09 – 1, 18 (2H, m), 1, 78 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 2, 68 (4H, br s), 2, 84 (2H, t), 3, 05 (4H, br s), 4, 13 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 6, 82 (1H, dd), 7, 02 (1H, d), 7, 24 (1H, d), 8, 36 (1H, s), 8, 66 (1H, s). Un protón no observado.	540

[K1] NaH (65 mg, 2, 71 mmol) se añadió a 8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-7H-purina (600 mg, 1, 35 mmol) en DMF

(10 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 minutos. Después 4-(clorometil)piridina (259 mg, 2, 03 mmol). Finalmente trietilamina (283 µl, 2, 03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (100 ml x 3) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; usando mezclas decrecientemente polares de acetonitrilo en agua (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron para proporcionar 8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(piridin-4-ilmetil)-9H-purina (7, 9 mg, 11 %) como un sólido blanco.

8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-7H-purina se elaboró mediante un método similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (ver Ejemplo 7), partiendo de 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (ver Ejemplo K5) y 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (ver Ejemplo 4). m/*z*: ES+ [M+H]+ 443

[K2] se obtuvo a través de un procedimiento similar a 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (Ejemplo 12), usando 4-((8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol y 4-(2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección de BOC usando TFA.

4-((8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol se elaboró de la siguiente manera:

Carbonato de cesio (726 mg, 2, 23 mmol) se añadió gota a gota a clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (316 mg, 1, 86 mmol) y 8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (500 mg, 1, 86 mmol, obtenidos a través de la base libre de la sal HBr, ver Ejemplo 23) en DMF (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un líquido marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 50 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol (90 mg, 13 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 71 (2H, t), 0, 86 (2H, t), 1, 58 (3H, s), 5, 45 (2H, d), 7, 49 (1H, d), 8, 43 (1H, s), 8, 91 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 366.

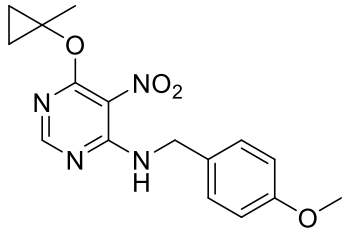
[K3] se obtuvo a través de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 23), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 5-cloro-2-(clorometil)piridina

[K4] se obtuvo a través de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 23), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi))-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 2-(clorometil)tiazol

[K5] se obtuvo mediante una secuencia similar a 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-3-((4-cloropiridin-2-il)metil)-7-(1-metilciclopropoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 14), partiendo de N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina.

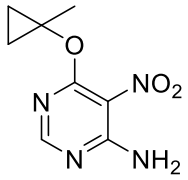
N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina usada al inicio de la secuencia se elaboró de la siguiente manera:

N-(4-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina



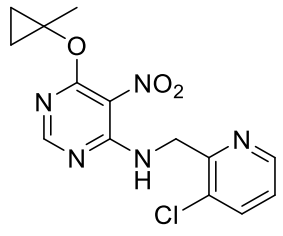
LHMDS (75 ml, 75 mmol) se añadió gota a gota a 6-cloro-N-(4-metoxibencil)-5-nitropirimidin-4-amina (10 g, 33, 9 mmol; Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 3885-3897) y 1-metilciclopropan-1-ol (3, 67 g, 50, 9 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (100 ml * 3) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-(4-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (9, 0 g, 80 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 70 — 0, 80 (2H, t), 0, 91 (2H, t), 1, 61 (3H, s), 3, 71 (3H, s), 4, 61 (2H, d), 6, 82 — 6, 92 (2H, m), 7, 19 — 7, 31 (2H, m), 8, 33 (1H, s), 8, 78 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 331.

6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina



N-(4-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (8, 5 g, 25, 7 mmol) se añadió a DCM (50 ml) y ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a TA y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 0 a 100 % de MeCN en agua (que contiene 0, 05 % de TFA). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (4, 25 g, 79 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76 (2H, t), 0, 91 (2H, t), 1, 62 (3H, s), 8, 01 (2H, s), 8, 25 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 211.

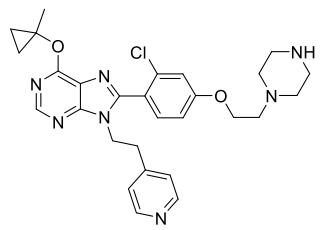
N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina

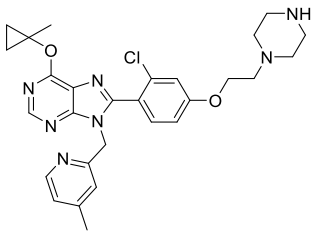
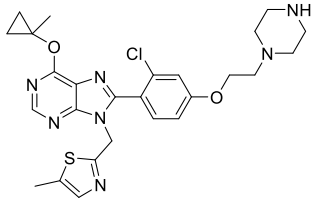
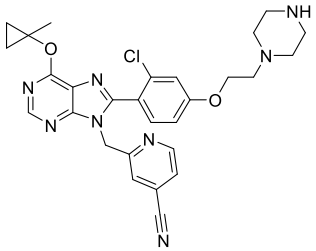


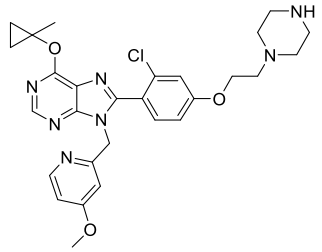
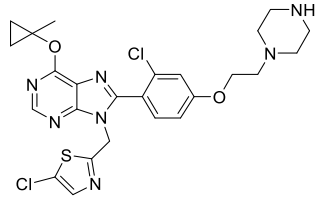
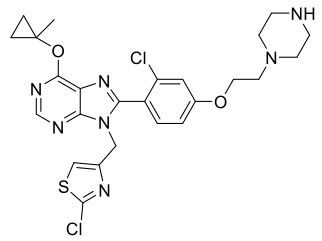
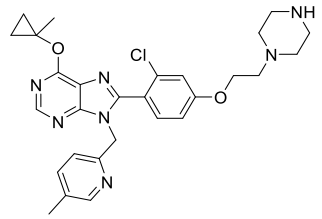
6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (300 mg, 1, 43 mmol) y 3-cloro-2-(clorometil)piridina (347 mg, 2, 14 mmol) se añadió a DMF (6 ml) y Cs_2CO_3 (930 mg, 2, 85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 0 a 100 % de MeCN en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (255 mg, 53 %) como un sólido amarillo pálido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 336.

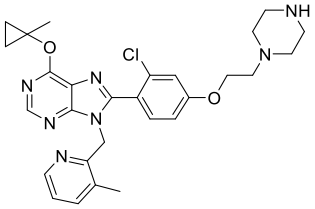
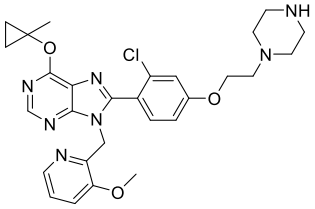
Los siguientes ejemplos de la Tabla L se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo L1 a menos que se indique de otra manera en las notas al final de la Tabla L.

Tabla L

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
L1		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina	(400 MHz, CD_3OD): 0, 87 (2H, t), 1, 10 (2H, t), 1, 80 (3H, s), 2, 61–2, 68 (4H, m), 2, 87 (2H, t), 2, 93 (4H, t), 3, 14 (2H, t),	534

			4, 25 (2H, t), 4, 48 (2H, t), 6, 9–6, 94 (2H, m), 6, 98 (2H, d), 7, 22 (1H, t), 8, 27–8, 3 (2H, m), 8, 60 (1H, s). 1 H no observado;	
L2		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 86 (2H, m), 1, 13 – 1, 2 (2H, m), 1, 81 (3H, s), 2, 21 (3H, s), 2, 55 (4H, br s), 2, 79 (2H, t), 2, 86 – 2, 97 (4H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 43 (2H, s), 6, 65 (1H, s), 6, 77 (1H, dd), 6, 91 (1H, d), 7, 01 (1H, d), 7, 24 (1H, d), 8, 24 (1H, d), 8, 64 (1H, s). 1 H no observado;	534
L3		2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 79 – 0, 85 (2H, m), 1, 15 (2H, t), 1, 79 (3H, s), 2, 35 (3H, s), 2, 56 (4H, s), 2, 81 (2H, t), 2, 93 (4H, t), 4, 14 (2H, t), 5, 55 (2H, s), 6, 87 (1H, dd), 7, 05 (1H, d), 7, 24 (1H, s), 7, 35 (1H, d), 8, 67 (1H, s). 1 H no observado;	540
L4		2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 87 (2H, m), 1, 15 – 1, 19 (2H, m), 1, 81 (3H, s), 2, 49 – 2, 62 (4H, m), 2, 81 (2H, t), 2, 9 – 2, 96 (4H, m), 4, 12 (2H, t), 5, 50 (2H, s), 6, 82 (1H, dd), 7, 02 (1H, d), 7, 12 – 7, 16 (1H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 35 (1H, dd), 8, 59 (1H, dd),	545

			8, 62 (1H, s). 1H no observado.	
L5		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 86 (2H, m), 1, 14 – 1, 19 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 51 – 2, 58 (4H, m), 2, 79 (2H, t), 2, 9 – 2, 93 (4H, m), 3, 72 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 6, 36 (1H, d), 6, 62 (1H, dd), 6, 79 (1H, dd), 7, 01 (1H, d), 7, 26 – 7, 28 (1H, m), 8, 23 (1H, d), 8, 64 (1H, s). 1H no observado.	550
L6		5-cloro-2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 87 (2H, m), 0, 99 – 1, 04 (2H, m), 1, 72 (3H, s), 2, 37 – 2, 46 (4H, m), 2, 68 (2H, t), 2, 7 – 2, 75 (4H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 54 (2H, s), 7, 06 (1H, dd), 7, 25 (1H, d), 7, 44 (1H, d), 7, 64 (1H, s), 8, 61 (1H, s). 1H no observado.	560
L7		2-cloro-4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 85 (2H, m), 1, 13 – 1, 18 (2H, m), 1, 79 (3H, s), 2, 59 (4H, s), 2, 82 (2H, t), 2, 95 (4H, t), 4, 15 (2H, t), 5, 38 (2H, s), 6, 75 (1H, s), 6, 88 (1H, dd), 7, 04 (1H, d), 7, 35 (1H, d), 8, 64 (1H, s). 1H no observado.	560
L8		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 79 – 0, 85 (2H, m), 1, 14 – 1, 18 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 24 (3H, s), 2, 55 (4H, s), 2, 80 (2H, t), 2, 93	534

			(4H, t), 4, 11 (2H, t), 5, 42 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 78 (1H, dd), 7, 01 (1H, d), 7, 25 (1H, s), 7, 30 (1H, d), 8, 23 (1H, s), 8, 63 (1H, d). 1H no observado.	
L9		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((3-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 87 – 0, 92 (2H, m), 1, 06 – 1, 11 (2H, m), 1, 78 (3H, s), 2, 38 – 2, 44 (4H, m), 2, 60 (3H, s), 2, 66 (2H, t), 2, 68 – 2, 73 (4H, m), 4, 13 (2H, t), 5, 84 (2H, s), 6, 98 (1H, dd), 7, 07 (1H, d), 7, 22 (1H, dd), 7, 67 (1H, d), 7, 94 (1H, d), 8, 22 (1H, d), 8, 87 (1H, s). 1H no observado.	534
L10		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 78 – 0, 85 (2H, m), 1, 13 – 1, 19 (2H, m), 1, 80 (3H, s), 2, 56 (4H, s), 2, 79 (2H, t), 2, 9 – 2, 97 (4H, m), 3, 72 (3H, s), 4, 09 (2H, t), 5, 50 (2H, s), 6, 72 (1H, dd), 6, 97 (1H, d), 7, 00 (1H, dd), 7, 06 (1H, dd), 7, 28 (1H, d), 7, 90 (1H, dd), 8, 60 (1H, s). 1H no observado.	550

[L1] 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina se elaboró de la siguiente manera:

Azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (344 mg, 1, 70 mmol) se añadió gota a gota a 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-

metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0, 28 mmol), 2-(piridin-4-il)etan-1-ol (52, 4 mg, 0, 43 mmol) y trifenilfosfina (223 mg, 0, 85 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), y se lavó secuencialmente con agua (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 50 %) como un aceite amarillo. TFA (0, 5 ml) se añadió después a 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0, 11 mmol) en DCM (2 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad

para proporcionar 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina (21 mg, 36 %) como un sólido blanco.

[L2] se obtuvo de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina (Ejemplo L1), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y (4-metilpiridin-2-il) metanol, excepto que la reacción de Mitsunobu se lleve a cabo a 60 °C.

[L4] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina (Ejemplo L1), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 0, 30 mmol) y 2-(hidroximetil)isonicotinonitrilo (80 mg, 0, 59 mmol), excepto que los reactivos se hayan combinado a temperatura ambiente y la reacción se haya agitado después a 60 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, y después la purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto protegido de BOC. La desprotección de BOC se llevó a cabo usando HCl (1N en EtOAc) en EtOAc, seguido de adición de HCl (6N en IPA) y DCM, para proporcionar 2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-

il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo (46 mg, 58 %) como un sólido.

[L5] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo (Ejemplo L4) usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (145 mg, 0, 27 mmol) y (4-metoxipiridin-2-il)metanol (76 mg, 0, 55 mmol), excepto que la desprotección de BOC se haya llevado a cabo en DCM usando 6N de HCl en iPrOH.

[L6] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo (Ejemplo L4) usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (151 mg, 0, 29 mmol) y (5-clorotiazol-2-il)metanol (85 mg, 0, 57 mmol), excepto que la desprotección de BOC se haya llevado a cabo en DCM usando 6N de HCl en iPrOH.

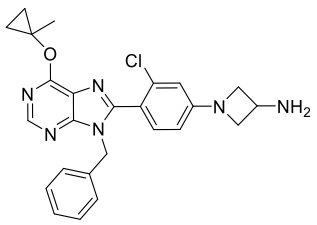
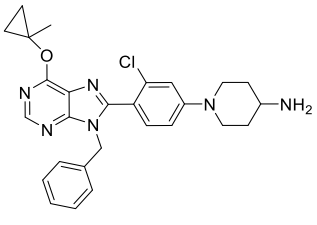
[L9] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)isonicotinonitrilo (Ejemplo L4) usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

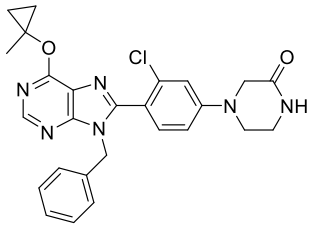
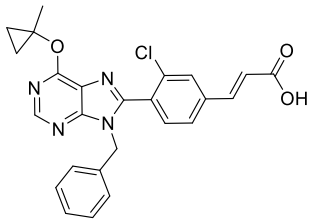
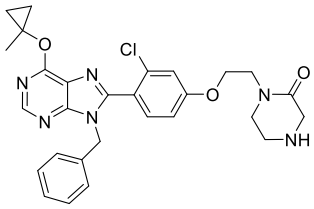
(148 mg, 0, 28 mmol) y (3-metilpiridin-2-il)metanol (69 mg, 0, 56 mmol), excepto que la desprotección de BOC se haya llevado a cabo en DCM usando 6N de HCl en iPrOH.

[L10] se obtuvo a partir de un procedimiento similar a 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina [Ejemplo L1], usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y (3-metoxipiridin-2-il) metanol, excepto que la reacción de Mitsunobu se haya llevado a cabo a 60 °C.

Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla M de acuerdo con las notas al final de la Tabla M.

Tabla M

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
M1		1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) azetidin-3-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 0, 98 – 1, 05 (2H, m), 1, 72 (3H, s), 2, 23 (2H, s), 3, 49 (2H, dd), 3, 82 (1H, p), 4, 12 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 42 (1H, dd), 6, 57 (1H, d), 6, 90 (2H, dd), 7, 16 – 7, 27 (4H, m), 8, 58 (1H, s).	461
M2		1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) piperidin-4-amina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 88 (2H, m), 0, 98 – 1, 06 (2H, m), 1, 23 – 1, 37 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 75 – 1, 85 (2H, m), 2, 81 – 2, 93 (3H, m), 3, 80 (2H, dd), 5, 30 (2H, s), 6, 87 – 7, 00 (3H, m), 7, 09 (1H, d), 7, 17 – 7,	489

			29 (4H, m), 8, 59 (1H, s). Dos protones no observados.	
M3		4-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) piperazin-2-ona	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 8 – 0, 85 (m, 2H), 1, 13 – 1, 18 (m, 2H), 1, 80 (s, 3H), 3, 57 (s, 4H), 3, 98 (s, 2H), 5, 35 (s, 2H), 6, 70 (dd, 1H), 6, 92 (d, 1H), 6, 93 – 6, 96 (m, 2H), 7, 14 – 7, 21 (m, 4H), 8, 65 (s, 1H). Un protón no observado.	489
M4		Ácido (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) acrílico	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 90 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 5, 33 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 90 (2H, dd), 7, 12 – 7, 26 (3H, m), 7, 49 – 7, 61 (2H, m), 7, 76 (1H, dd), 7, 99 (1H, d), 8, 65 (1H, s). Un protón no observado.	461
M5		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil) piperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 0, 99 – 1, 05 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 85 (2H, t), 3, 22 (2H, s), 3, 39 (2H, t), 3, 65 (2H, t), 4, 23 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 90 (2H, dd), 7, 05 (1H, dd), 7, 16 – 7, 23 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). Un protón no observado.	533

[M1] se sintetizó a partir de (1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo a través de una desprotección de BOC usando un procedimiento similar al usado en la síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol (Ejemplo 2).

(1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo se elaboró siguiendo una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, usando 9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina y azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo como materiales de partida, de la siguiente manera:

9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (300 mg, 0, 64 mmol), azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (165 mg, 0, 96 mmol), Cs_2CO_3 (624 mg, 1, 92 mmol) y rac-BINAP Pd G3 (127 mg, 0, 13 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en pentano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0, 220 g, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 — 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 40 (9H, s), 1, 72 (3H, s), 3, 71 (2H, dd), 4, 17 (2H, t), 4, 43 (1H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 43 (1H, dd),

6, 60 (1H, d), 6, 87 – 6, 93 (2H, m), 7, 17 – 7, 24 (4H, m), 7, 45 – 7, 70 (1H, m), 8, 58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 561.

9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 4-((8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol (Ejemplo 7), usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio) y 4-bromo-2-clorobenzaldehído como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 77 – 0, 90 (2H, m), 0, 90 – 1, 12 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 5, 32 (2H, s), 6, 87 – 6, 96 (2H, m), 7, 15 – 7, 26 (3H, m), 7, 48 (1H, d), 7, 70 (1H, dd), 7, 96 (1H, d), 8, 65 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 469.

[M2] se sintetizó a partir de (1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo mediante una desprotección de BOC similar al procedimiento usado en el Ejemplo S1 para elaborar 1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazin-2-ona.

(1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de 9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina y piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo por un acoplamiento cruzado catalizado por

paladio similar a la síntesis de *terc*-butilo (1-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo M1, Intermedio). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 89 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 39 (9H, s), 1, 47 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 80 (2H, d), 2, 91 (2H, t), 3, 50 (1H, s), 3, 82 (2H, d), 5, 29 (2H, s), 6, 92 (4H, ddt), 7, 09 (1H, d), 7, 18 – 7, 27 (4H, m), 8, 58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 589.

[M3] se sintetizó a través de un acoplamiento cruzado catalizado por paladio de la siguiente manera:

9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 21 mmol), piperazin-2-ona (32, 0 mg, 0, 32 mmol), carbonato de cesio (208 mg, 0, 64 mmol) y rac-BINAP-Pd-G3 (44 mg, 0, 04 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y los disolventes se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)piperazin-2-ona (22, 9 mg, 22 %) como una goma de color amarillo pálido.

[M4] se sintetizó usando una hidrólisis de éster a partir de (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrilato de metilo de la siguiente manera:

Una solución de LiOH (65, 5 mg, 2, 74 mmol) en agua (1 ml) se añadió a (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrilato de metilo (130 mg, 0, 27 mmol) en EtOH (3 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH=3 con 3 M de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa; Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrílico (33 mg, 26 %) como un sólido blanco.

(E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrilato de metilo se elaboró a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de la siguiente manera:

$PdCl_2(PPh_3)_2$ (37, 4 mg, 0, 05 mmol) se añadió a tri (o-tolil)fosfina (16, 2 mg, 0, 05 mmol), 9-bencil-8-

(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (250 mg, 0, 53 mmol, Ejemplo M1), acrilato de metilo (55, 0 mg, 0, 64 mmol) y K_2CO_3 (81 mg, 0, 59 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (3 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 2: 1), para proporcionar (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrilato de metilo (0, 14 g, 55 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, d), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 3, 76 (3H, s), 5, 33 (2H, s), 5, 76 (1H, s), 6, 90 (2H, q), 7, 15 – 7, 24 (3H, m), 7, 57 (1H, d), 7, 73 (1H, d), 7, 83 (1H, d), 8, 09 (1H, s), 8, 65 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 475.

[M5] se elaboró a partir de 9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina a través de un acoplamiento RockPhos y posterior desprotección de BOC.

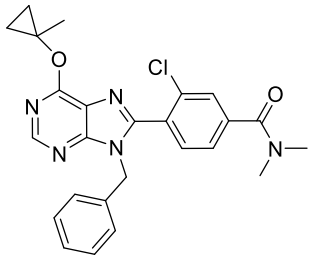
El acoplamiento RockPhos para formar 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo a partir de 9-bencil-8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo M1 Intermedio) y 4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo siguieron un procedimiento similar a la síntesis de

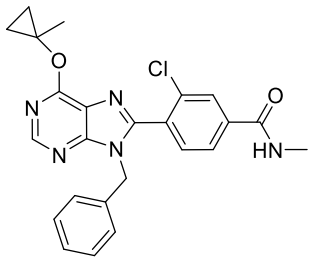
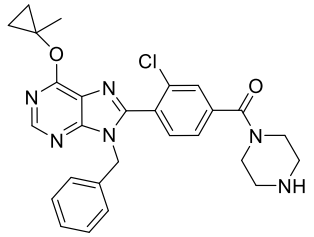
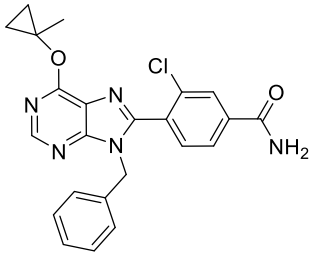
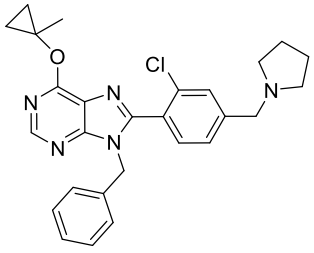
4-metil-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)nicotinaldehído (Ejemplo A5, Intermedio). El producto de esta reacción se usó directamente en la desprotección sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

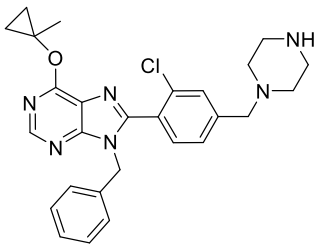
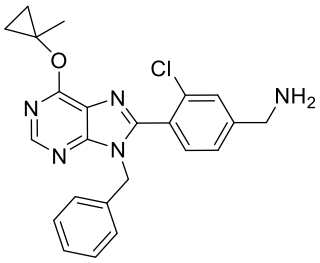
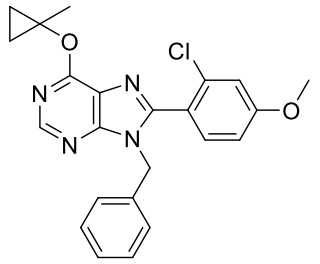
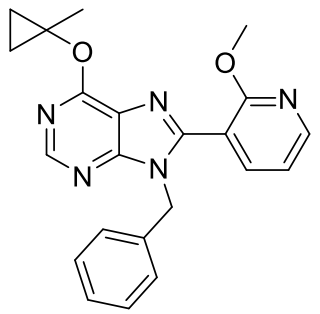
La desprotección de BOC de 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se elaboró usando condiciones similares descritas anteriormente en 4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo S1, Intermedio).

Los siguientes ejemplos de la Tabla N se sintetizaron de acuerdo con las notas en la parte inferior de la Tabla N.

Tabla N

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
N1		4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 79 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 93 (3H, s), 3, 01 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 18 (3H, dd), 7, 45 (1H, dd), 7, 55 (1H, d), 7, 66 (1H, d), 8, 66 (1H, s)	462

N2		4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N-metilbenzamida	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, d), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 82 (3H, d), 5, 32 (2H, s), 6, 83 – 6, 93 (2H, m), 7, 19 (3H, m), 7, 63 (1H, d), 7, 88 (1H, dd), 8, 04 (1H, d), 8, 66 (1H, s), 8, 73 (1H, d)	448
N3		(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)(piperazin-1-il)metanona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 87 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 72 (4H, d), 3, 24 (2H, s), 3, 57 (2H, s), 5, 33 (2H, s), 6, 83 – 6, 91 (2H, m), 7, 11 – 7, 22 (3H, m), 7, 41 (1H, dd), 7, 53 (1H, d), 7, 61 (1H, d), 8, 64 (1H, s). Un protón no observado.	503
N4		4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzamida	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 32 (2H, s), 6, 88-6, 90 (2H, m), 7, 18-7, 21 (3H, m), 7, 62 (1H, d), 7, 72 (1H, s), 7, 91-7, 93 (1H, m), 8, 09 (1H, d), 8, 24 (1H, s), 8, 66 (1H, s).	434
N5		9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 89 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 73 (7H, d), 2, 46 (4H, d), 3, 66 (2H, s), 5, 30 (2H, s), 6, 76 – 6, 97 (2H, m), 7, 12 – 7, 25 (3H, m), 7, 37 (1H, dd), 7, 42 (1H, d), 7, 55 (1H, d), 8, 64 (1H, s)	474

N6		9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 34 (4H, s), 2, 75 (4H, t), 3, 53 (2H, s), 5, 30 (2H, s), 6, 80 – 6, 89 (2H, m), 7, 13 – 7, 22 (3H, m), 7, 33 – 7, 46 (2H, m), 7, 54 (1H, d), 8, 64 (1H, s). Un protón no observado.	489
N7		(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanamina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 72 (3H, s), 3, 96 (2H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 89 (2H, t), 7, 20 (3H, t), 7, 47-7, 54 (2H, m), 7, 72 (1H, s), 8, 63 (1H, s). Dos protones no observados.	420
N8		9-bencil-8-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 87 (2H, m), 0, 99 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 3, 86 (3H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 87 – 6, 92 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 18 – 7, 22 (3H, m), 7, 23 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	421
N9		9-bencil-8-(2-metoxipiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 79 – 0, 86 (2H, m), 1, 12 – 1, 18 (2H, m), 1, 79 (3H, s), 3, 86 (3H, s), 5, 39 (2H, s), 6, 89 – 6, 96 (3H, m), 7, 16 (3H, dd), 7, 66 (1H, dd), 8, 30 (1H, dd), 8, 66 (1H, s).	388

[N1] se sintetizó mediante reacción de acoplamiento de amida a partir del ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico y dimetilamina mediante el siguiente procedimiento:

T3P (658 mg, 1, 03 mmol) se añadió al ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico (150 mg, 0, 34 mmol), dimetilamina (345 µl, 0, 69 mmol, 2M en THF) y DIEA (181 µl, 1, 03 mmol) en DMA (2 ml) a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida (0, 042 g, 26 %) como un sólido blanco.

El ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico se elaboró siguiendo un procedimiento de hidrólisis de éster similar al ácido (E)-3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acrílico (Ejemplo M4), usando 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoato de metilo como material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 – 0, 90 (2H, m), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 5, 33 (2H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 19 (3H, dd), 7, 66 (1H, d), 7, 96 (1H, dd), 8, 07 (1H, d), 8, 67 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 435.

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoato de metilo se elaboró a través de una reacción de ciclización similar a un procedimiento descrito anteriormente en la síntesis de 4-(1-bencil-5-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenol (Ejemplo A1), usando N-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-5-nitropirimidin-4-amina (Ejemplo 4, Intermedio) y 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 — 0, 92 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 3, 92 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 80 — 6, 95 (2H, m), 7, 19 (3H, m), 7, 69 (1H, d), 7, 99 (1H, dd), 8, 09 (1H, d), 8, 68 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 449.

[N2] se sintetizó mediante reacción de acoplamiento de amida similar a procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida, usando ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico (Ejemplo N1, Intermedio) y metanamina como materiales de partida.

[N3] se sintetizó mediante reacción de acoplamiento de amida similar a procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida, usando ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico (Ejemplo N1, Intermedio) y piperazina como material de partida.

[N4] se sintetizó mediante reacción de acoplamiento de amida similar al procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida, usando ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoico (Ejemplo N1, Intermedio) y cloruro de amonio como material de partida.

[N5] se realizó a través de una reacción de sustitución a partir de metanosulfonato de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobencilo y pirrolidina de la siguiente manera:

Pirrolidina (34). 2 mg, 0, 48 mmol) se añadió a metanosulfonato de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobencilo (120 mg, 0, 24 mmol) y K_2CO_3 (100 mg, 0, 72 mmol) en DMA (2 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), y se lavó secuencialmente con EtOAc (3 x 25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-

ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (0, 012 g, 10, 88 %) como un sólido blanco.

El metanosulfonato de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobencilo se elaboró de la siguiente manera:

Ms_2O (149 mg, 0, 86 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota en la solución de (4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanol (300 mg, 0, 71 mmol) y TEA (216 mg, 2, 14 mmol) en DCM (10 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se volvió a disolver en DCM (50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar metanosulfonato de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobencilo crudo (300 mg). El producto crudo se usó para siguiente directamente sin purificación futura.

(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanol se elaboró mediante una reducción éster de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoato de metilo de la siguiente manera:

Una solución de $LiAlH_4$ (0, 61 ml, 1, 23 mmol, 2, 4 M en THF) se añadió gota a gota a 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzoato de metilo (Ejemplo N1, Intermedio; 1, 1 g, 2, 45 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó

a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y 15 % de NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar (4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanol (0, 90 g, 87 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 — 0, 90 (2H, m), 0, 97 — 1, 08 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 4, 61 (2H, d), 5, 30 (2H, s), 5, 50 (1H, t), 6, 90 (2H, dt), 7, 20 (3H, ddt), 7, 40 (1H, dd), 7, 48 (1H, d), 7, 58 (1H, d), 8, 63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 421.

[N6] se elaboró a través de una aminación reductora a partir de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído de la siguiente manera:

Piperazina (103 mg, 1, 19 mmol) se añadió a 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído (100 mg, 0, 24 mmol) en DCM (4 ml) a ta. Después de 30 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (253 mg, 1, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivo con MeOH (2 ml), se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las

fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (10 mg, 9 %) como un sólido blanco.

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído se formó mediante la oxidación de (4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanol (Ejemplo N5, Intermedio) de la siguiente manera:

Óxido de manganeso(IV) (640 mg, 4, 28 mmol) se añadió a (4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)metanol (600 mg, 1, 43 mmol) en EtOAc (15 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en pentano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído (0, 450 g, 75 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 89 (2H, m), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 85 – 6, 93 (2H, m), 7, 14 – 7, 24 (3H, m), 7, 77 (1H, d), 7, 97 (1H, dd), 8, 14 (1H, d), 8, 68 (1H, s), 10, 09 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 419.

[N7] se obtuvo a través de la reducción de la oxima de (E)-4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído de la siguiente manera:

Zinc (24, 9 mg, 0, 38 mmol) se añadió a la oxima de (E)-4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído (55 mg, 0, 13 mmol) en ácido acético (0, 5 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna Xselect CSH C18 OBD; 30 * 150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 0, 1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil) metanamina (14 mg, 26 %) como un sólido blanco.

La oxima de (E)-4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído se elaboró de la siguiente manera:

Na_2CO_3 (29, 6 mg, 0, 28 mmol) se añadió a 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído (Ejemplo N6, Intermedio) (65 mg, 0, 16 mmol) y solución de cloruro de hidroxilamonio (16, 2 mg, 0, 23 mmol) en agua (1 ml)/MeOH (0, 400 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. El disolvente se

eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 5 ml) y salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar la oxima de (E)-4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorobenzaldehído (0, 060 g, 89 %) como goma amarilla, que se usó sin ninguna purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 85—6, 96 (3H, m), 7, 18-7, 24 (3H, m), 7, 9—8, 3 (2H, m), 8, 66 (1H, s), 10, 09 (1H, s), 11, 72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 434.

[N8] 9-bencil-8-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se elaboró de la siguiente manera:

9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (123 mg, 0, 34 mmol, ver intermedio del Ejemplo 5), ácido (2-cloro-4-metoxifenil)borónico (70 mg, 0, 38 mmol), carbonato de cesio (223 mg, 0, 68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19, 8 mg, 0, 02 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0, 2 ml) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 110 °C durante 2 h en el reactor de microondas y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La muestra cruda se disolvió en DMSO, después se purificó

mediante HPLC preparativa (Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm), usando mezclas de H_2O decrecientemente polares (que contienen 0, 3 % de hidróxido de amonio (ac.)) y MeCN como eluyentes. Después de la cromatografía, las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para proporcionar 9-bencil-8-(2-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (106 mg, 74 %) como una película incolora. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 87 (2H, m), 0, 99 – 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 3, 86 (3H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 87 – 6, 92 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 18 – 7, 22 (3H, m), 7, 23 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 421.

[N9] 9-bencil-8-(2-metoxipiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se elaboró de la siguiente manera:

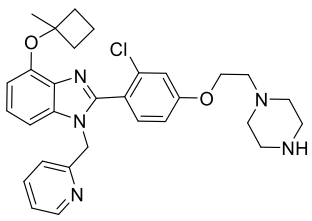
A una solución agitada de 3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)piridin-2 (1H)-ona (38, 7 mg, 0, 10 mmol) y carbonato de potasio (28, 2 mg, 0, 20 mmol) en DMF (0, 5 ml), se añadió yodometano (17, 2 mg, 0, 12 mmol). La reacción se agitó a TA durante 21 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 1 % de amoniaco ac.)) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que

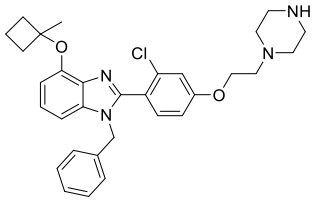
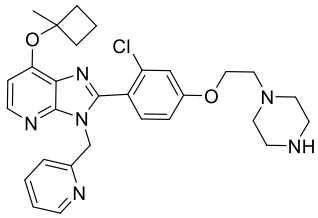
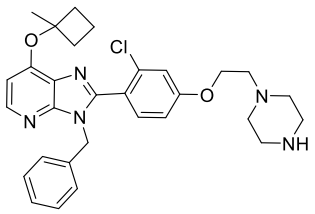
contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para producir 9-bencil-8-(2-metoxipiridin-3-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (1, 2 mg, 3 %).

3-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)piridin-2(1H)-ona se elaboró partiendo de 9-bencil-8-bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (intermedio del Ejemplo 5) y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico en un procedimiento similar al descrito para el ácido 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (ver Ejemplo 5). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81 – 0, 86 (2H, m), 0, 98 – 1, 03 (2H, m), 1, 72 (3H, s), 5, 54 (2H, s), 6, 30 (1H, t), 6, 9 – 6, 96 (2H, m), 7, 13 – 7, 21 (3H, m), 7, 64 (1H, dd), 7, 72 (1H, dd), 8, 58 (1H, s), 12, 25 (1H, s). *m/z:* ES+ [M+H]+ 374

Los siguientes ejemplos de la Tabla P se sintetizaron de acuerdo con las notas en la parte inferior de la Tabla P.

Tabla P

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
P1		2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol	(300 MHz, DMSO-d_6): 1, 60 (3H, s), 1, 67 – 1, 83 (2H, m), 2, 17 – 2, 29 (2H, m), 2, 35 – 2, 48 (6H, m), 2, 63 – 2, 71 (6H, m), 4, 16 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 55 (1H, dd), 6, 90 – 7, 13 (4H, m), 7, 19 – 7, 29 (2H, m), 7, 44 (1H, d), 7, 68 (1H, td), 8, 35 – 8, 49 (1H, m).	532

			Un protón no observado.	
P2		1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol	(400 MHz, DMSO-d_6): 1, 59 (3H, s), 1, 7–1, 79 (2H, m), 2, 22 (2H, t), 2, 36–2, 47 (6H, m), 2, 66-2, 70 (6H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 55 (1H, d), 6, 95–7, 1 (5H, m), 7, 18–7, 28 (4H, m), 7, 47 (1H, d). Un protón no observado.	531
P3		2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-(1-metilciclobutoxi)-3-(piridin-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(400 MHz, $CDCl_3$) 1, 75–1, 85 (5H, m), 1, 88–2 (2H, m), 2, 29–2, 42 (2H, m), 2, 62–2, 81 (3H, m), 2, 93–3, 1 (4H, m), 3, 2–3, 39 (4H, m), 4, 02–4, 3 (2H, m), 5, 52 (2H, s), 6, 59 (1H, d), 6, 80-6, 86 (2H, m), 6, 96–7, 04 (1H, m), 7, 07–7, 16 (1H, m), 7, 31 (1H, d), 7, 45–7, 58 (1H, m), 8, 23 (1H, d), 8, 43 (1H, d).	533
P4		3-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-(1-metilciclobutoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(400 MHz, $CDCl_3$): 1, 72 (5H, s), 1, 83–1, 95 (2H, m), 2, 23–2, 37 (3H, m), 2, 55–2, 74 (4H, m), 2, 83–2, 91 (2H, m), 3, 04–3, 14 (3H, m), 4, 12 (2H, t), 5, 36 (2H, s), 6, 54 (1H, d), 6, 77 (1H, dd), 6, 86–6, 96 (2H, m), 7, 02 (1H, d), 7, 11–7, 17 (3H, m), 7, 20 (1H, d), 8, 22 (1H, d). Un protón no observado.	532

[P1] se elaboró de la siguiente manera:

Ácido p-toluenosulfónico (58, 3 mg, 0, 34 mmol) se añadió a 3-(1-metilciclobutoxi)-N1-(piridin-2-ilmetil)benceno-1,2-diamina (64, 0 mg, 0, 23 mmol) y 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (72, 8 mg, 0, 27 mmol, intermedio del Ejemplo 14) en EtOH (2 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La

mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 5 ml), salmuera saturada (3 x 5 ml). La capa superior se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep Fenilo OBD, 19*250 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y se purificaron adicionalmente mediante SFC (Columna: YMC-Triart Diol-HILIC, 100 * 4, 6 mm, 3 µm), eluyendo con 90 % de $scCO_2$, y MeOH (que contiene 1 % de 2M NH_3-MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol (7, 7 mg, 6, 4 %) como un sólido blanco.

3-(1-metilciclobutoxi)-N1-(piridin-2-ilmetil)benceno-1,2-diamina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina (Ejemplo 9, Intermedio), usando 3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1, 28 (1H, d), 1, 58 (3H, s), 1, 63—1, 87 (2H, m), 2, 15 (2H, ddt), 2, 4—2, 54 (2H, m), 3, 07 (4H, s), 6, 33 (2H, d), 6,

66 (1H, t), 7, 24 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 7, 72 (1H, td), 8, 58—8, 66 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 284.

3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina se elaboró de la siguiente manera:

1-fluoro-3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitrobenceno (300 mg, 1, 33 mmol),

piridin-2-ilmetanamina (173 mg, 1, 60 mmol) y carbonato potásico (552 mg, 4, 00 mmol) se añadió en DMF (5 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (3 x 20 ml), y se lavó secuencialmente con agua (75 ml), salmuera saturada (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 2:1), para proporcionar 3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina (220 mg, 53 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 50 (3H, s), 1, 6—1, 85 (2H, m), 2, 07—2, 21 (2H, m), 2, 21—2, 39 (2H, m), 4, 45 (2H, d), 6, 18 (1H, dd), 6, 23—6, 38 (1H, m), 6, 79 (1H, t), 7, 13 (1H, t), 7, 24—7, 3 (1H, m), 7, 32 (1H, d), 7, 77 (1H, td), 8, 54 (1H, dt). *m/z*: ES+ [M+H]+ 314.

1-Fluoro-3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitrobenceno se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 9-bencil-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (Ejemplo 12, Intermedio), usando 1-metilciclobutan-1-ol y 1,3-difluoro-2-nitrobenceno como

materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1, 21—1, 34 (2H, m), 1, 57 (3H, s), 2, 12—2, 23 (2H, m), 2, 4—2, 52 (2H, m), 6, 65 (1H, ddd), 6, 77 (1H, ddd), 7, 29 (1H, ddd).

[P2] se elaboró de la siguiente manera:

Solución de cloruro férrico (43, 1 mg, 0, 27 mmol) se añadió a N1-bencil-3-(1-metilciclobutoxi)benceno-1,2-diamina (50 mg, 0, 18 mmol) y 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (95 mg, 0, 35 mmol, intermedio del Ejemplo 14) en 2-propanol (5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se basificó con y $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 10 ml) y salmuera saturada (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución de 0 a 80 % de AcOH en agua. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm de sílice) usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-

il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol (5, 7 mg, 6 %) como un sólido blanco.

N1-bencil-3-(1-metilciclobutoxi)benceno-1,2-diamina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 3-(1-metilciclobutoxi)-N1-(piridin-2-ilmetil)benceno-1,2-diamina (Ejemplo P1, Intermedio), usando N-bencil-3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitroanilina como el material de partida. *m/z*: ES+ [M+H]+ 283.

N-bencil-3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitroanilina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina (Ejemplo P1, Intermedio), usando 1-fluoro-3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitrobenceno (Ejemplo P1, Intermedio) y fenilmetanamina como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 48 (3H, s), 1, 68—1, 8 (2H, m), 2, 05—2, 18 (2H, m), 2, 22—2, 31 (2H, m), 4, 36 (2H, d), 6, 13 (1H, d), 6, 24 (1H, d), 6, 64 (1H, t), 7, 06 (1H, t), 7, 18—7, 27 (1H, m), 7, 3—7, 34 (3H, m). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 313.

[P3] se sintetizó de la siguiente manera:

Ácido 4-metilbenzoico (32 mg, 0, 24 mmol) se añadió a 4-(1-metilciclobutoxi)-N2-(piridin-2-ilmetil)piridina-2,3-diamina (45 mg, 0, 16 mmol) y 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (85 mg, 0, 32 mmol) en EtOH (2 ml) 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se

ajustó a pH = 8 con y $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml), salmuera saturada (3 x 5 ml). La capa superior se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua decrecientemente polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-7-(1-metilciclobutoxi)-3-(piridin-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (13, 5 mg, 16 %) como un sólido blanco.

4-(1-metilciclobutoxi)-N2-(piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a de N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina (Ejemplo 9, Intermedio) usando 4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1, 50 (3H, s), 1, 6—1, 86 (2H, m), 2, 06—2, 23 (2H, m), 2, 30-2, 40 (2H, m), 4, 15 (2H, s), 4, 62 (2H, d), 6, 02—6, 24 (2H, m), 7, 15—7, 37 (3H, m), 7, 64—7, 77 (1H, m), 8, 45—8, 56 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 285.

Se elaboró 4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina siguiendo un

procedimiento similar a 3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina (Ejemplo P1, Intermedio) usando 2-cloro-4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitropiridina y piridin-2-ilmetanamina como materiales de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 43 °C): 1, 57 (3H, s), 1, 69—1, 83 (2H, m), 2, 17—2, 4 (4H, m), 4, 68 (2H, d), 6, 27 (1H, d), 7, 21—7, 31 (2H, m), 7, 68—7, 87 (2H, m), 7, 98 (1H, d), 8, 51 (1H, dt). *m/z*: ES+ [M+H]+ 315.

2-cloro-4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitropiridina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a 9-bencil-6-(1-metilciclobutoxi)-9H-purina (Ejemplo 12, Intermedio), usando 1-metilciclobutan-1-ol y 2,4-dicloro-3-nitropiridina como materiales de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 58 (3H, s), 1, 64—1, 87 (2H, m), 2, 21—2, 38 (4H, m), 7, 23 (1H, d), 8, 40 (1H, d).

[P4] elaborado a partir de un procedimiento similar a 1-bencil-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol (Ejemplo P2), usando N2-bencil-4-(1-metilciclobutoxi)piridina-2,3-diamina (67, 0 mg, 0, 24 mmol) y 2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzaldehído (127 mg, 0, 47 mmol).

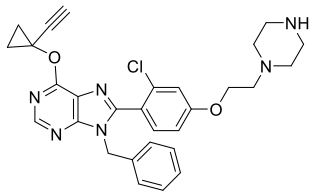
N2-bencil-4-(1-metilciclobutoxi)piridina-2,3-diamina se elaboró siguiendo un procedimiento similar a N4-bencil-2-isopropoxipiridina-3,4-diamina (Ejemplo 9, Intermedio) usando N-bencil-4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitropiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H NMR

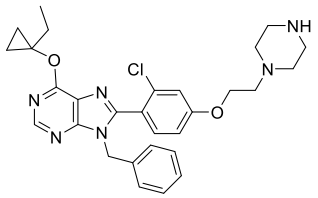
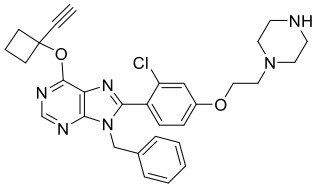
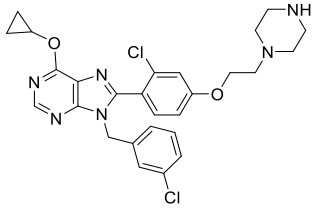
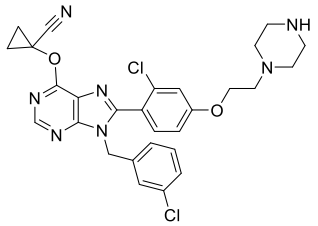
(400 MHz, DMSO-d_6): 1, 49 (3H, s), 1, 59—1, 82 (2H, m), 1, 98—2, 23 (2H, m), 2, 26—2, 43 (2H, m), 4, 14 (2H, s), 4, 55 (2H, d), 5, 98 (1H, t), 6, 09 (1H, d), 7, 16—7, 23 (1H, m), 7, 24—7, 45 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 284.

N-bencil-4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitropiridin-2-amina se preparó a partir de un procedimiento similar a 3-(1-metilciclobutoxi)-2-nitro-N-(piridin-2-ilmetil)anilina (Ejemplo P1 Intermedio), usando 2-cloro-4-(1-metilciclobutoxi)-3-nitropiridina (Ejemplo P3 Intermedio) y fenilmetanamina, excepto que se usó carbonato de cesio en lugar de carbonato de potasio. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 55 (3H, s), 1, 59—1, 88 (2H, m), 2, 16—2, 26 (2H, m), 2, 26—2, 4 (2H, m), 4, 59 (2H, d), 6, 24 (1H, d), 7, 12—7, 25 (1H, m), 7, 25—7, 33 (4H, m), 7, 64 (1H, t), 7, 97 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 314.

Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla Q como se indica en las notas al final de la Tabla Q.

Tabla Q

Ej. núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
Q1		9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-etinilciclopropoxi) -9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 42 — 1, 44 (2H, m), 1, 44 — 1, 46 (2H, m), 2, 49 (1H, s), 2, 59 — 2, 66 (4H, m), 2, 84 (2H, t), 2, 96 — 3, 01 (4H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 82 (1H, dd), 6, 93 (2H, dd), 7, 06 (1H, d), 7, 17 (4H, dd), 8, 76	529

			(1H, s). 1H no observado.	
Q2		9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-etilciclopropoxi)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 82 – 0, 85 (2H, m), 1, 05 (3H, t), 1, 09 – 1, 13 (2H, m), 2, 11 (2H, q), 2, 56 (4H, s), 2, 82 (2H, t), 2, 93 (4H, t), 4, 15 (2H, t), 5, 34 (2H, s), 6, 81 (1H, dd), 6, 91 – 6, 96 (2H, m), 7, 05 (1H, d), 7, 14 – 7, 2 (4H, m), 8, 64 (1H, s). 1H no observado.	533
Q3		9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-etinilciclobutoxi)-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 97 – 2, 01 (1H, m), 2, 04 – 2, 09 (1H, m), 2, 61 (1H, d), 2, 69 (4H, s), 2, 71 – 2, 76 (2H, m), 2, 8 – 2, 87 (4H, m), 3, 03 (4H, s), 4, 15 (2H, t), 5, 34 (2H, s), 6, 81 (1H, d), 6, 92 (2H, d), 7, 05 (1H, s), 7, 15 – 7, 19 (4H, m), 8, 64 (1H, s). 1H no observado.	543
Q4		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(3-clorobencil)-6-ciclopropoxi-9H-purina	(500 MHz, $CDCl_3$): 0, 86 – 0, 92 (2H, m), 0, 96 – 1, 02 (2H, m), 2, 61 (4H, s), 2, 84 (2H, t), 2, 94 – 3 (4H, m), 4, 16 (2H, t), 4, 61 – 4, 71 (1H, m), 5, 31 (2H, s), 6, 81 – 6, 87 (3H, m), 7, 06 (1H, d), 7, 11 (1H, t), 7, 13 – 7, 18 (2H, m), 8, 66 (1H, s). 1H no observado.	539
Q5		1-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(3-clorobencil)-9H-purin-6-il)oxi)ciclopropano-1-carbonitrilo	(500 MHz, $CDCl_3$): 1, 57 (2H, t), 1, 69 (2H, t), 2, 65 (4H, s), 2, 85 (2H, t), 3, 01 (4H, s), 4, 16 (2H, t), 5, 33 (2H, s), 6, 81 – 6, 87 (3H, m), 7, 08 (1H, d), 7, 09 – 7, 19 (3H, m), 8, 75 (1H, s). 1H no observado.	564

[Q1] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 16), usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-etinilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida y 1,4-dioxano como disolvente.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-etinilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio), usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio) y 1-etinilciclopropan-1-ol como materiales de partida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; *m/z*: ES+ [M+H]+ 629.

[Q2] se elaboró a partir de un procedimiento similar a 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 16), usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-etilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida y 1,4-dioxano como disolvente.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-etilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se elaboró a partir de un procedimiento similar a 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 6, Intermedio), usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio) y 1-etilciclopropan-1-ol como materiales de partida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

[Q3] se preparó a partir de un procedimiento similar al del 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio), usando cloruro de 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-io y 1-etinilciclobutan-1-ol como materiales de partida y DMF como disolvente.

El cloruro de 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-io se preparó a partir de un procedimiento similar al de 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 16), usando 4-(2-(4-(9-bencil-6-cloro-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio) como

material de partida y 1,4-dioxano como disolvente. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 483.

[Q4] se preparó a partir de un procedimiento similar al 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 16), usando 4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-ciclopropoxi-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida y 1,4-dioxano como disolvente.

El 4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-ciclopropoxi-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó a partir de un procedimiento similar al 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ciclopropanol como materiales de partida. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 639.

El 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó a partir de un procedimiento similar al 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-

butilo (Ejemplo 10, Intermedio), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 10, Intermedio) y 1-cloro-3-(clorometil)benceno como materiales de partida. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1, 47 (9H, s), 2, 52 – 2, 57 (4H, m), 2, 86 (2H, t), 3, 47 (4H, s), 4, 18 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 82 – 6, 9 (3H, m), 7, 09 – 7, 14 (2H, m), 7, 19 (2H, d), 8, 81 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 617.

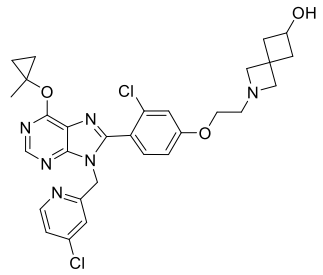
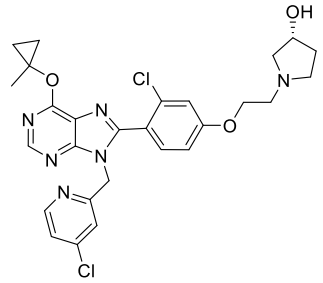
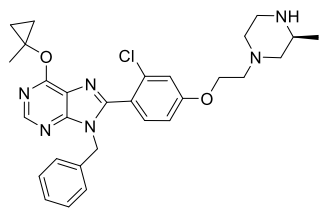
[Q5] se preparó a partir de un procedimiento similar al de 2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 16), usando 4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida y acetonitrilo como disolvente, excepto que la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C.

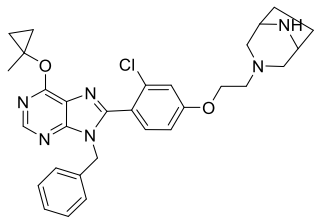
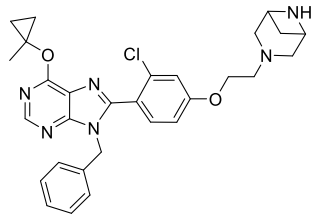
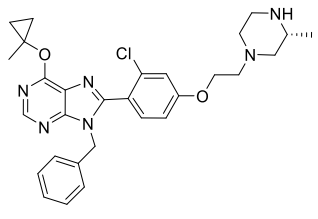
El 4-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó a partir de un procedimiento similar al 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, Intermedio), usando 4-(2-(3-cloro-4-(6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo Q4, Intermedio) y 1-hidroxiciclopropano-1-carbonitrilo como materiales de

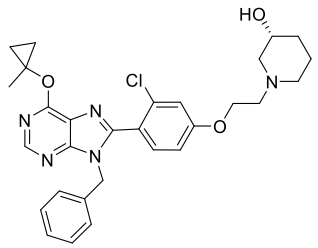
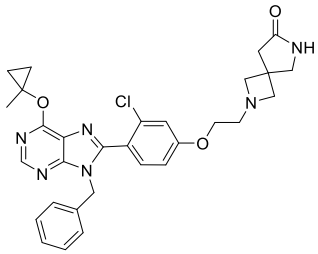
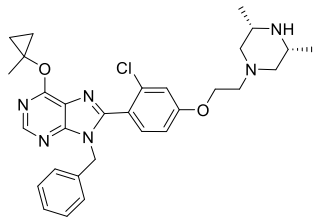
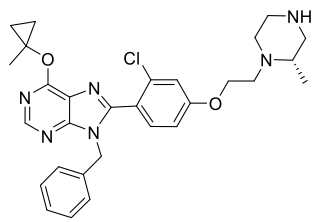
partida. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 664.

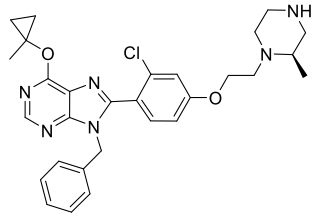
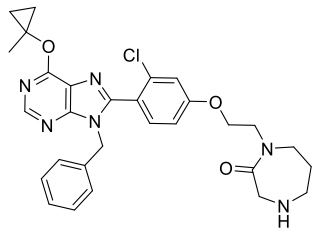
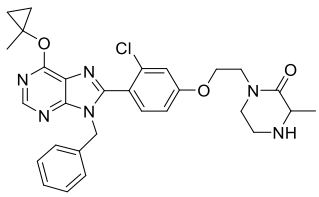
Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla R como se indica en las notas al final de la Tabla R.

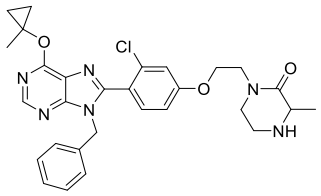
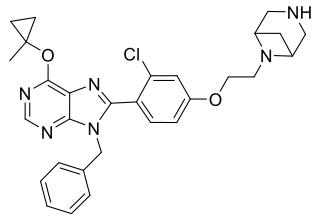
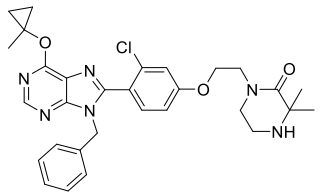
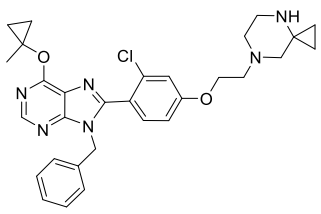
Tabla R

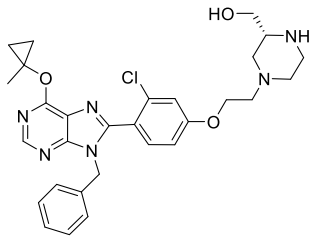
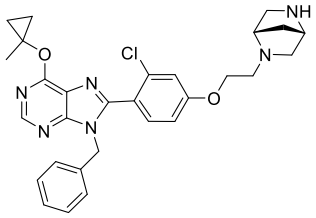
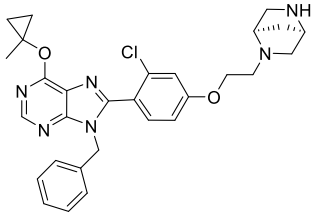
Ej.núm.	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
R1		2-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi) etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 8—1, 98 (2H, m), 2, 21—2, 4 (2H, m), 2, 67 (2H, t), 3, 12 (4H, d), 3, 78—4, 05 (3H, m), 4, 94 (1H, d), 5, 40 (2H, s), 6, 93 (1H, dd), 7, 15 (1H, d), 7, 26 (1H, d), 7, 3—7, 44 (2H, m), 8, 30 (1H, d), 8, 57 (1H, s).	581
R2		(R)-1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi) etil)pirrolidin-3-ol	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 0, 99 (2H, t), 1, 46 - 1, 58 (1H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 88 - 2, 04 (1H, m), 2, 37 - 2, 42 (1H, m), 2, 59 - 2, 69 (1H, m), 2, 73 - 2, 82 (3H, m), 4, 10 - 4, 38 (3H, m), 4, 66 - 4, 72 (1H, m), 5, 40 (2H, s), 6, 96 - 7, 00 (1H, m), 7, 11 - 7, 21 (1H, m), 7, 22 - 7, 29 (1H, m), 7, 34 - 7, 41 (2H, m), 8, 31 (1H, d), 8, 57 (1H, s). Un protón no observado.	555
R3		(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 0, 91 (3H, d), 1, 03 (2H, t), 1, 63 (1H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 9—2, 03 (1H, m), 2, 6—2, 7 (4H, m), 2, 72—2, 83 (3H, m),	533

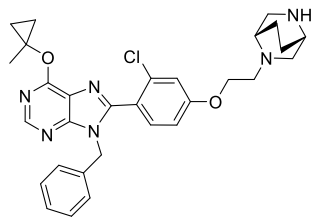
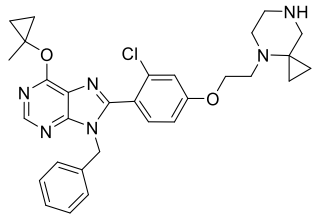
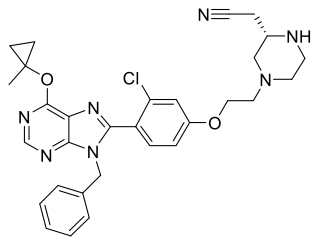
			4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 82–6, 96 (2H, m), 7–7, 07 (1H, m), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	
R4		8-(4-(2-(3,8-diazabiciclo[3. 2. 1]octan-3-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 48–1, 56 (2H, m), 1, 63–1, 71 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 22 (2H, d), 2, 57–2, 7 (4H, m), 3, 19–3, 35 (2H, m), 4, 16 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85–6, 94 (2H, m), 6, 99–7, 06 (1H, m), 7, 14–7, 23 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 38 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	545
R5		3-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 74-1, 76 (1H, m), 2, 17–2, 26 (1H, m), 2, 74 (2H, d), 2, 94 (2H, t), 3, 10 (2H, d), 3, 43 (2H, d), 4, 23 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 95 (2H, m), 7, 02–7, 08 (1H, m), 7, 17–7, 23 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	531
R6		(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 0, 91 (3H, d), 1, 03 (2H, t), 1, 63 (1H, t), 1, 73 (3H, s), 1, 9–2, 03 (1H, m), 2, 6–2, 7 (4H, m), 2, 72–2, 83 (3H, m), 3, 51 (1H, s), 4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 82–6, 96 (2H, m), 7–7, 07 (1H, m), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	533

R7		(R)-1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)piperidin-3-ol	(400 MHz, $CDCl_3$): 0, 85 (2H, t), 1, 16 (2H, t), 1, 6–1, 74 (3H, m), 1, 81 (3H, s), 1, 91–2, 02 (1H, m), 2, 66–3, 07 (6H, m), 3, 95–4 (1H, m), 4, 25 (2H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 79–6, 87 (1H, m), 6, 92–6, 97 (2H, m), 7, 07 (1H, d), 7, 14–7, 23 (4H, m), 8, 68 (1H, s). Un protón no observado.	534
R8		2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-7-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 34 (2H, s), 2, 75 (2H, t), 3, 21 (4H, t), 3, 37 (2H, s), 4, 05 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 93 (2H, m), 7, 01 (1H, dd), 7, 18–7, 23 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 7, 54 (1H, s), 8, 61 (1H, s).	559
R9	 Estereoquímica relativa	(cis)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 0, 93–1, 06 (8H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 15–2, 28 (2H, m), 2, 43–2, 49 (2H, m), 2, 66–2, 74 (2H, m), 2, 97 (2H, t), 3, 54 (1H, s), 4, 09 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 93 (2H, m), 6, 99–7, 04 (1H, m), 7, 17–7, 22 (3H, m), 7, 24 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	547
R10		(S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 0, 96 (3H, d), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 21–2, 38 (3H, m), 2, 55–2, 65 (2H, m), 2, 67–2, 81 (3H, m), 2, 96–3, 06 (1H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 93 (2H, m), 7–7, 05 (1H, m), 7, 17–7, 22 (3H, m), 7,	533

			25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	
R11		(R)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 0, 96 (3H, d), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 21–2, 38 (3H, m), 2, 55–2, 65 (2H, m), 2, 68–2, 8 (3H, m), 2, 98–3, 06 (1H, m), 4, 15 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85–6, 92 (2H, m), 7–7, 05 (1H, m), 7, 16–7, 22 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	533
R12		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-1,4-diazepan-2-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 52–1, 65 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 79–2, 89 (2H, m), 3, 48–3, 6 (2H, m), 3, 63–3, 75 (2H, m), 3, 67 (2H, t), 4, 15 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85–6, 94 (2H, m), 6, 99–7, 07 (1H, m), 7, 15–7, 22 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	547
R13	 Isómero 1	1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-3-metilpiperazin-2-ona (Isómero 1)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 18 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 66 (1H, s), 2, 74–2, 85 (1H, m), 2, 93–3, 01 (1H, m), 3, 21–3, 3 (1H, m), 3, 33–3, 36 (1H, m), 3, 43-3, 51 (1H, m), 3, 59–3, 68 (2H, m), 4, 22 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 84–6, 96 (2H, m), 7, 02–7, 07 (1H, m), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	547

R14	 Isómero 2	1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-3-metilpiperazin-2-ona (Isómero 2)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 18 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 63 (1H, s), 2, 75–2, 84 (1H, m), 2, 93–3, 01 (1H, m), 3, 22–3, 3 (1H, m), 3, 33–3, 36 (1H, m), 3, 42–3, 51 (1H, m), 3, 57–3, 69 (2H, m), 4, 22 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 94 (2H, m), 7, 02–7, 08 (1H, m), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	547
R15		6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 72-1, 74 (4H, m), 2, 33–2, 41 (1H, m), 2, 65–2, 75 (1H, m), 2, 84–2, 9 (2H, m), 3, 24–3, 3 (2H, m), 3, 38–3, 46 (2H, m), 3, 52–3, 65 (2H, m), 4, 10 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88–6, 93 (2H, m), 6, 98–7, 03 (1H, m), 7, 17–7, 22 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	531
R16		1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 18 (6H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 38 (1H, s), 2, 88 (2H, t), 3, 40 (2H, t), 3, 62 (2H, t), 4, 21 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87–6, 94 (2H, m), 7, 02–7, 07 (1H, m), 7, 17–7, 22 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	561
R17		8-(4-(2-(4,7-diazaespiro[2. 5]octan-7-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz DMSO-d_6): 0, 28–0, 45 (4H, m), 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 01 (1H, s), 2, 28 (2H, s), 2, 37–2, 46 (2H, m), 2, 66 (2H, t), 2, 73	545

			(2H, t), 4, 17 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 85–6, 93 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 16–7, 22 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	
R18		(R)-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)piperazin-2-il)metanol	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 66–1, 75 (4H, m), 1, 96–2, 07 (2H, m), 2, 6–2, 71 (4H, m), 2, 72–2, 79 (1H, m), 2, 8–2, 86 (2H, m), 3, 27 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 4, 51 (1H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88–6, 92 (2H, m), 7, 01–7, 05 (1H, m), 7, 16–7, 28 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	549
R19		8-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2. 1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 40 (1H, d), 1, 60 (1H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 32–2, 43 (1H, m), 2, 57–2, 68 (1H, m), 2, 78–3, 02 (4H, m), 3, 34–3, 52 (3H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 74–6, 98 (2H, m), 6, 99–7, 05 (1H, m), 7, 11–7, 29 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	531
R20		8-(4-(2-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2. 1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 41 (1H, d), 1, 60 (1H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 33–2, 41 (1H, m), 2, 6–2, 69 (1H, m), 2, 78–2, 97 (4H, m), 3, 28–3, 4 (2H, m), 3, 54 (1H, s), 4, 10 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85–6, 96 (2H, m), 6, 98–7, 06 (1H, m), 7, 16–7, 3 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	531

R21		(1S,4S)-2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) etil)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 2]octano	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 48–1, 65 (2H, m), 1, 63–1, 81 (4H, m), 1, 82–2, 00 (1H, m), 2, 57–2, 73 (2H, m), 2, 75–2, 81 (1H, m), 2, 84–2, 96 (4H, m), 3, 20 (1H, d), 3, 86 (1H, s), 4, 13 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 81–6, 93 (2H, m), 6, 98–7, 11 (1H, m), 7, 15–7, 29 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	545
R22		8-(4-(2-(4,7-diazaespiro[2. 5]octan-4-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 39 (2H, t), 0, 51 (2H, t), 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 69 (2H, s), 2, 83 (2H, t), 3, 04 (2H, t), 3, 22–3, 44 (3H, m), 4, 03 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 87–6, 94 (2H, m), 6, 97–7, 02 (1H, m), 7, 17–7, 22 (4H, m), 7, 38 (1H, d), 8, 62 (1H, s).	545
R23		(S)-2-(4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-2-il)acetonitrilo	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 72 (3H, s), 1, 85–1, 96 (1H, m), 2, 01–2, 12 (1H, m), 2, 2–2, 4 (1H, m), 2, 55–2, 6 (2H, m), 2, 62–2, 77 (4H, m), 2, 79–2, 91 (3H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 86–6, 96 (2H, m), 7, 00–7, 08 (1H, m), 7, 16–7, 23 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 61 (1H, s).	558

[R1] se preparó mediante alquilación de 3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (intermedio del

Ejemplo 17) con 2-(2-cloroetil)-2-azaespiro[3. 3]heptan-6-ol siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 17, excepto que la reacción se calentó a 80 °C.

2-(2-cloroetil)-2-azaespiro[3. 3]heptan-6-ol se sintetizó como sigue:

1-bromo-2-cloroetano (456 mg, 3, 18 mmol) se añadió a 2-azaespiro[3. 3]heptan-6-ol (300 mg, 2, 65 mmol) y K_2CO_3 (733 mg, 5, 30 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloroetil)-2-azaespiro[3. 3]heptan-6-ol (200 mg, 43 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2, 00-2, 06 (2H, m), 2, 49-2, 56 (2H, m), 2, 73-2, 77 (2H, m), 3, 29 (4H, d), 3, 43-3, 47 (2H, m), 4, 15-4, 23 (1H, m). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 176.

[R2] se sintetizó como sigue:

(R)-pirrolidin-3-ol (34, 3 mg, 0, 39 mmol) se añadió a 8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (180 mg, 0, 33 mmol), yoduro de sodio (246 mg, 1, 64 mmol) y DIEA (0, 172 ml, 0, 98 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad para proporcionar el

producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol (47 mg, 26 %) como un sólido blanco.

8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se sintetizó como sigue:

3-Cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (800 mg, 1. Se añadieron 81 mmol, intermedio del Ejemplo 17) a 1,2-dibromoetano (3, 40 g, 18, 1 mmol) y K_2CO_3 (875 mg, 6, 33 mmol) en MeCN (30 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 50 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-

purina (700 mg, 70 %) como un aceite verde. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 3, 83 (2H, t), 4, 43 (2H, t), 5, 41 (2H, s), 7, 02 (1H, dd), 7, 24 (1H, d), 7, 28 (1H, d), 7, 37—7, 42 (2H, m), 8, 31 (1H, d), 8, 58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 548.

[R3] se preparó mediante una reacción de N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina con (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo usando un procedimiento similar al del Ejemplo R2, excepto que la reacción se ejecutó en DMF a 35 °C para dar (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 11 (3H, d), 1, 38 (9H, s), 1, 71 (3H, s), 1, 92—2, 04 (1H, m), 2, 04—2, 22 (1H, m), 2, 59—2, 8 (3H, m), 2, 8—3, 05 (2H, m), 3, 54—3, 72 (1H, m), 3, 93—4, 12 (1H, m), 4, 19 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 83—6, 96 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 13—7, 21 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

La desprotección BOC de (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo usando TFA en DCM proporcionó el Ejemplo R3.

9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se preparó mediante una

reacción de síntesis de éter Williamson a partir de 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (intermedio del Ejemplo 5) y 1,2-dibromoetano como sigue:

1,2-Dibromoetano (11, 5 g, 61, 4 mmol) se añadió a 4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (5, 0 g, 12, 3 mmol) y K_2CO_3 (2, 55 g, 18, 4 mmol) en MeCN (20 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (3, 00 g, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0, 87 (2H, t), 1, 17 (2H, t), 1, 82 (3H, s), 3, 69 (2H, t), 4, 36 (2H, t), 5, 37 (2H, s), 6, 84 (1H, dd), 6, 9—6, 99 (2H, m), 7, 09 (1H, d), 7, 14—7, 26 (4H, m), 8, 70 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 515.

[R4] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 para la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante reacción de N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con

3,8-diazabiciclo[3, 2. 1]octano-8-carboxilato y la desprotección BOC del (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 37 (9H, s), 1, 6—1, 79 (7H, m), 2, 24 (2H, d), 2, 62—2, 72 (4H, m), 3, 94—4, 09 (2H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 79—6, 93 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 14—7, 22 (3H, m), 7, 24 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 645.

[R5] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 para la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano-6-carboxilato y la desprotección BOC del (1R,5S)-3-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

(1R,5S)-3-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 00 (2H,

t), 1, 33 (9H, s), 1, 46—1, 58 (1H, m), 1, 72 (3H, s), 2, 15—2, 34 (1H, m), 2, 75—2, 87 (2H, m), 2, 92 (2H, t), 3, 01—3, 25 (2H, m), 3, 94 (2H, d), 4, 19 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 8—6, 95 (2H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 11—7, 26 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 631.

[R6] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 para la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo resultante.

(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 11 (3H, d), 1, 38 (9H, s), 1, 71 (3H, s), 1, 92—2, 04 (1H, m), 2, 04—2, 22 (1H, m), 2, 59—2, 8 (3H, m), 2, 8—3, 05 (2H, m), 3, 54—3, 72 (1H, m), 3, 93—4, 12 (1H, m), 4, 19 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 83—6, 96 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 13—7, 21 (3H, m), 7, 25 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

[R7] se preparó mediante un procedimiento similar descrito previamente en el Ejemplo R3 en la síntesis de

(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, mediante N-alquilación usando 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) y (R)-piperidin-3-ol como materiales de partida.

[R8] se preparó mediante un procedimiento similar descrito previamente en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, mediante N-alquilación usando 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) y 2,6-diazaespiro[3.4]octan-7-ona como materiales de partida.

[R9] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (cis)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (cis)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(cis)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-

1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 0, 97—1, 11 (8H, m), 1, 39 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 50-2, 62 (2H, m), 2, 66-2, 72 (2H, m), 3, 00-3, 08 (2H, m), 3, 70-7, 80 (2H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 90 -6, 93 (2H, m), 7, 03 (1H, d), 7, 16—7, 28 (4H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 647.

[R10] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 0, 96—1, 09 (5H, m), 1, 40 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 21—2, 47 (2H, m), 2, 56—2, 73 (2H, m), 2, 78—2, 87 (1H, m), 2, 97—3, 15 (2H, m), 3, 49—3, 7 (2H, m), 4, 12—4, 3 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 85—6, 97 (2H, m), 6, 99—7, 08 (1H, m), 7, 15—7, 33 (4H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

[R11] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 0, 96—1, 08 (5H, m), 1, 40 (9H, s), 1, 74 (3H, s), 2, 21—2, 43 (2H, m), 2, 64—2, 85 (3H, m), 2, 94—3, 1 (2H, m), 3, 5—3, 64 (2H, m), 4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87—6, 93 (2H, m), 7—7, 06 (1H, m), 7, 18—7, 22 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 633.

[R12] La desprotección BOC del 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo siguió un procedimiento descrito previamente en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxo-1,4-diazepan-1-

carboxilato de terc-butilo se preparó mediante la reacción de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo como sigue: hidruro de sodio (8, 56 mg, 0, 21 mmol) se añadió a 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (100 mg, 0, 19 mmol) y 3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0, 35 mmol) en DMF (3 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (70, 0 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 0, 99 (2H, t), 1, 28 (9H, s), 1, 7—1, 78 (5H, m), 3, 09—3, 13 (2H, m), 3, 39—3, 44 (2H, m), 3, 51—3, 63 (2H, m), 3, 68 (2H, t), 4, 10 (2H, t), 5, 27 (2H, s), 6, 7—6, 96 (2H, m), 7, 00 (1H, dd), 7, 14—7, 22 (4H, m), 7, 35—7, 43 (1H, m), 8, 60 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 647.

[R13] se preparó 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona racémica utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R12 en la síntesis de 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-1,4-diazepan-2-ona, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R12, Intermedio) con (R)-2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 29 (3H, d), 1, 41 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 3, 19—3, 23 (1H, m), 3, 37—3, 45 (1H, m), 3, 5—3, 65 (2H, m), 3, 72—3, 82 (1H, m), 3, 87 (1H, d), 4, 23 (2H, t), 4, 27—4, 35 (1H, m), 5, 28 (2H, s), 6, 88—6, 92 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 16—7, 22 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 647.

Los dos enantiómeros de la 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona racémica se purificaron mediante HPLC quiral preparativa en una columna CHIRALPAK IC-3,

eluyendo isocráticamente con DCM al 25 % en hexano (modificado con TEA) como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona, Isómero 2 (Ejemplo R14, 30, 0 mg, 27 %) como un sólido blanco y 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-metilpiperazin-2-ona, Isómero 1 (Ejemplo R13 (30, 0 mg, 27 %).

[R15] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 3,6-diazabiciclo de terc-butilo[3. 1. 1]heptano-3-carboxilato y la desprotección BOC del resultante 6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo de terc-butilo [3. 1. 1]heptano-3-carboxilato.

6-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,6-diazabiciclo[3. 1. 1]heptano-3-carboxilato. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, s), 1, 03 (2H, s), 1, 40 (1H, d), 1, 44 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 35—2, 46 (1H, m), 2, 71 (2H, t), 3, 27 (2H, s), 3, 58 (4H, t), 4, 10 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 91

(2H, dd), 7, 01 (1H, dd), 7, 21 (4H, dq), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 631.

[R16] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R12 en la síntesis de 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo R12, Intermedio), mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo para proporcionar 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 56 (6H, d), 1, 73 (3H, s), 3, 47—3, 55 (2H, m), 3, 62—3, 69 (2H, m), 3, 73 (2H, t), 4, 23 (2H, t), 5, 09 (2H, s), 5, 28 (2H, s), 6, 83—6, 93 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 14—7, 23 (3H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 34—7, 43 (6H, m), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 695.

Esta etapa era seguida por una desprotección con Cbz del 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo resultante como sigue:

Paladio sobre carbón (10 %) (18, 37 mg, 0, 17 mmol) se añadió a 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo

(120 mg, 0, 17 mmol) en MeOH (3, 0 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3+0, 1 % de NH_3. H_2O) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (70 mg, 72 %) como un sólido blanco.

[R17] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 4,7-diazaespiro[2. 5]octano-4-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del 7-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-4,7-diazaespiro[2. 5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo resultante.

7-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-4,7-diazaespiro[2.

5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 70 (2H, t), 0, 8—0, 88 (4H, m), 1, 03 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 29—2, 35 (2H, m), 2, 40-2, 50 (2H, m), 2, 66—2, 72 (2H, m), 2, 90 (2H, s), 4, 18 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 87—6, 94 (2H, m), 7, 03 (1H, dd), 7, 17—7, 24 (3H, m), 7, 26 (1H, d), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 645.

[R18] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (R)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC del (R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo resultante.

(R)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 74 (3H, s), 1, 93—2, 14 (2H, m), 2, 72 (2H, t), 2, 81—2, 96 (2H, m), 3, 01—3, 12 (1H, m), 3, 36-3, 42 (1H, m), 3, 55—3, 76 (2H, m), 3, 90 (1H, s), 4, 20 (2H, t), 4, 69 (1H, t), 5, 30 (2H, s), 6,

83—6, 95 (2H, m), 7, 02—7, 1 (1H, m), 7, 15—7, 31 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 649.

[R19] se obtuvo usando un método similar al de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina.

(1S,4S)-2,5-diazabiciclo [2. 2. 1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo R3), partiendo de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina y (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.

[R20] se obtuvo utilizando un método similar al de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina.

(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo R3), partiendo de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina y (1R,4R)-2,5-diazabiciclo [2. 2. 1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.

[R21] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 2]octano-2-carboxilato de terc-butilo y la desprotección

BOC de (1S,4S)-5-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo.

(1S,4S)-5-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 32—1, 5 (10H, m), 1, 63—1, 81 (5H, m), 1, 86—1, 99 (1H, m), 2, 82—3, 07 (5H, m), 3, 13—3, 27 (1H, m), 3, 44—3, 67 (1H, m), 3, 75—3, 95 (1H, m), 4, 13 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 7—6, 98 (2H, m), 6, 98—7, 14 (1H, m), 7, 17—7, 28 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 645.

[R22] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con 4,7-diazaespiro[2. 5]octano-7-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC de 4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-4,7-diazaespiro[2. 5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo.

4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-4,7-diazaespiro[2. 5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 50 (2H, t), 0, 53—0, 63 (2H, t), 0, 85 (2H,

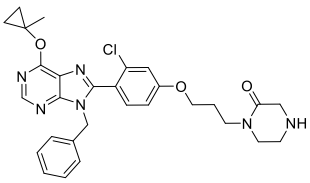
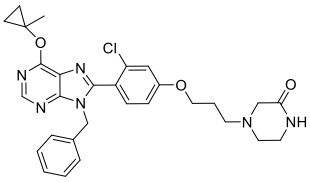
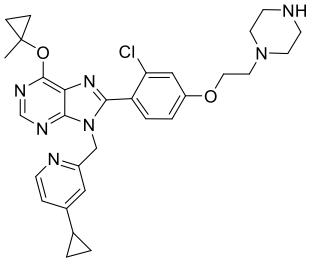
t), 0, 97—1, 1 (2H, t), 1, 40 (9H, s), 1, 73 (3H, s), 2, 86—2, 94 (2H, m), 3, 01—3, 14 (2H, m), 3, 14—3, 23 (2H, m), 3, 35—3, 42 (2H, m), 4, 07 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 83—6, 94 (2H, m), 7, 01 (1H, dd), 7, 12—7, 27 (4H, m), 7, 40 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 645.

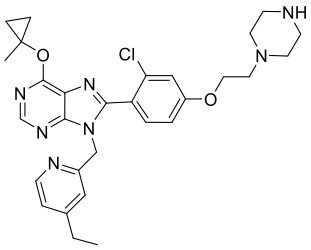
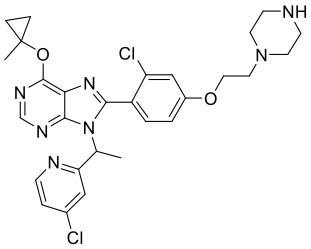
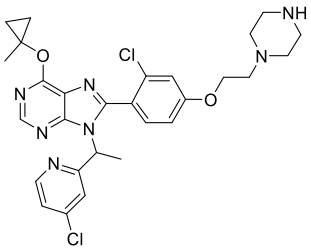
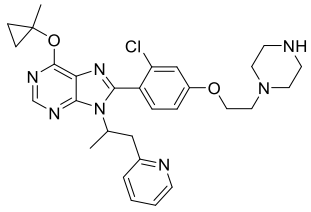
[R23] se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo R3 en la síntesis de (S)-9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina, mediante N-alquilación de 9-bencil-8-(4-(2-bromoetoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo R3, Intermedio) con (S)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y la desprotección BOC de (S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

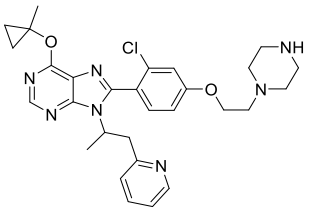
(S)-4-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 42 (9H, s), 1, 74 (3H, s), 2, 15—2, 36 (2H, m), 2, 7—2, 85 (4H, m), 2, 83—3, 01 (4H, m), 3, 74-3, 80 (1H, m), 4, 20 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 88—6, 93 (2H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 17—7, 28 (4H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 658.

Se sintetizaron los siguientes ejemplos de la Tabla S como se indica en las notas al final de la Tabla S.

Tabla S

Ej.#	Estructura	Nombre:	^{1}H NMR	LCMS [M+H]+
S1		1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) propil) piperazin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 (2H, d), 1, 72 (3H, s), 1, 96 (2H, p), 2, 87 (2H, t), 3, 20 (2H, s), 3, 25 (2H, t), 3, 43 (2H, t), 4, 08 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 20 (4H, dd), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	547
S2		4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi) propil) piperazin-2-ona	(300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 01 (2H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 96 (2H, p), 2, 87 (2H, t), 3, 20 (2H, s), 3, 25 (2H, d), 3, 43 (2H, s), 4, 09 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 89 (2H, dd), 7, 02 (1H, dd), 7, 14 – 7, 29 (4H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). Un protón no observado.	547
S3		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 65 (2H, t), 0, 85 (2H, t), 0, 94–1, 07 (4H, m), 1, 73 (3H, s), 1, 77–1, 85 (1H, m), 2, 34-2, 39 (4H, m), 2, 59–2, 74 (6H, m), 4, 14 (2H, t), 5, 32 (2H, s), 6, 74 (1H, s), 6, 85–6, 90 (1H, m), 6, 92–6, 98 (1H, m), 7, 11-7, 19 (1H, m), 7, 28-7, 34 (1H, m), 8, 08-8, 13 (1H, m), 8, 56 (1H, s). Un protón no observado.	560

S4		8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-((4-etilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 00–1, 03 (2H, m), 1, 07 (3H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 33–2, 43 (4H, m), 2, 44–2, 49 (2H, m), 2, 65 (2H, t), 2, 69 (4H, t), 4, 13 (2H, t), 5, 36 (2H, s), 6, 87 (1H, d), 6, 94 (1H, dd), 7, 05 (1H, d), 7, 19 (1H, d), 7, 32 (1H, d), 8, 19 (1H, d), 8, 57 (1H, s). Un protón no observado.	548
S5	 Isómero 2	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 2)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 71 (3H, s), 2, 03 (3H, d), 2, 36–2, 43 (4H, m), 2, 63–2, 72 (6H, m), 4, 17 (2H, t), 5, 45–5, 49 (1H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 26 (1H, d), 7, 41–7, 45 (3H, m), 8, 38 (1H, d), 8, 49 (1H, s). Un protón no observado.	568
S6	 Isómero 1	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Isómero 1)	(400 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 00 (2H, t), 1, 71 (3H, s), 2, 03 (3H, d), 2, 36–2, 43 (4H, m), 2, 63–2, 71 (6H, m), 4, 17 (2H, t), 5, 45–5, 49 (1H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 26 (1H, d), 7, 39–7, 46 (3H, m), 8, 38 (1H, d), 8, 49 (1H, s). Un protón no observado.	568
S7	 Isómero 2	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 2)	(400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): 0, 77 (2H, t), 0, 97 (2H, t), 1, 73-1, 88 (6H, m), 2, 45–2, 61 (4H, m), 2, 65–2, 71 (6H, m), 3, 27-3, 30 (1H, m), 3, 68-3, 71 (1H, m), 4, 17 (2H, t), 4, 48–4, 6 (1H, m), 6, 78-6, 81 (2H, m), 6, 92 (1H, d), 7, 08–7, 19 (2H, m), 7, 46–7, 53 (1H, m), 8, 28 (1H, d), 8, 58	548

			(1H, s). Un protón no observado.	
S8	 Isómero 1	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina (Isómero 1)	(400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): 0, 80 (2H, t), 0, 98 (2H, t), 1, 68–1, 72 (6H, m), 2, 38–2, 42 (4H, m), 2, 65–2, 72 (6H, m), 3, 26 (1H, dd), 3, 68 (1H, dd), 4, 17 (2H, t), 4, 48–4, 59 (1H, m), 6, 78 (2H, d), 6, 92 (1H, dd), 7, 09–7, 14 (1H, m), 7, 16 (1H, d), 7, 46–7, 52 (1H, m), 8, 28 (1H, d), 8, 58 (1H, s). Un protón no observado.	548

[S1] se obtuvo por desplazamiento nucleofílico de 9-bencil-8-(4-(3-bromopropoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina con 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de desprotección BOC como sigue:

Hidruro de sodio (16 mg, 0, 40 mmol) se añadió a 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0, 60 mmol) y KI (6, 6 mg, 0, 04 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 minutos. Después, se añadió 9-bencil-8-(4-(3-bromopropoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (105 mg, 0, 20 mmol) en DMF (1 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar

4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (0, 2 g) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

HCl en dioxano (0, 3 ml, 1, 20 mmol, 4 N) se añadió a 4-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0, 28 mmol) en EtOAc (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, columna Xselect CSH C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm, usando mezclas de agua cada vez menos polares (0, 1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y se purificaron nuevamente mediante HPLC preparativa, columna YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm, usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(3-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)propil)piperazin-2-ona (13 mg, 8, 5 %) como un sólido amarillo claro.

9-bencil-8-(4-(3-bromopropoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina se sintetizó como sigue:

4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenol (300 mg, 0, 74 mmol, Ejemplo 5), 1,3-dibromopropano (223 mg, 1, 11 mmol) y K_2CO_3 (306 mg, 2, 21 mmol) en MeCN (6 ml) se agitaron a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar una goma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de sílice (eluyendo con pentano: EtOAc = 1: 1), para proporcionar 9-bencil-8-(4-(3-bromopropoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (0, 17 g, 44 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 1, 00 (2H, d), 1, 72 (3H, s), 2, 27 (2H, p), 3, 67 (2H, t), 4, 18 (2H, t), 5, 28 (2H, s), 6, 88 (2H, dt), 7, 04 (1H, dt), 7, 13 – 7, 29 (4H, m), 7, 41 (1H, dd), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 527.

[S2] se obtuvo por desplazamiento nucleofílico de 9-bencil-8-(4-(3-bromopropoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina con 2-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo y desprotección con BOC, utilizando un procedimiento similar al Ejemplo S1, excepto que se omitió KI.

[S3] se obtuvo mediante desprotección BOC de 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, usando TFA.

A continuación se describe la síntesis de 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de bromuro de ciclopropilzinc (1M, 1, 4 ml, 1, 4 mmol) se añadió a una solución de 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0, 46 mmol, intermedio del Ejemplo 10) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (106 mg, 0, 09 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C durante un periodo de 3 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 69 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 66 (2H, t), 0, 84 (2H, t), 0, 95—1, 05 (4H, m), 1, 40 (9H, s), 1, 74 (3H, s), 1, 89-1, 92 (1H, m), 2, 38-2, 46 (4H, m), 2, 69—2, 76 (2H, m),

3, 33—3, 45 (4H, m), 4, 09—4, 23 (2H, m), 5, 26—5, 42 (2H, m), 6, 69-6, 75 (1H, m), 6, 84—6, 91 (1H, m), 6, 92—6, 99 (1H, m), 7, 24—7, 33 (2H, m), 8, 01-8, 13 (1H, m), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 660

[S4] obtenido a través de un procedimiento similar al 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina [Ejemplo S3], a partir de 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0, 46 mmol, intermedio del Ejemplo 10) y dietilzinc, seguido de desprotección Boc con TFA.

[S5] 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina racémica se obtuvo mediante un procedimiento similar al de 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-9H-purina [Ejemplo L1], a partir de 4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y rac-1-(4-cloropiridin-2-il)etan-1-ol. La separación de los enantiómeros [Ejemplo S5] y [Ejemplo S6] se logró mediante HPLC quiral preparativa en una columna CHIRALPAK IG-3, 4, 6 * 50 mm, de 3 µm, eluyendo isocráticamente con 70 % de hexano en EtOH (modificado con 0, 1 % de DEA) como eluyente.

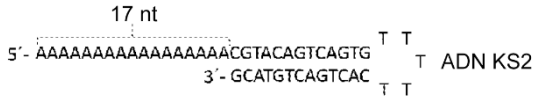
[S7] 8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)-9H-purina racémica se obtuvo mediante un procedimiento similar al de 9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (Ejemplo 4), usando 4-(2-(3-cloro-4-formilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)pirimidina-4,5-diamina, seguido de desprotección BOC con HCl. La separación de enantiómeros [Ejemplo S7] y [Ejemplo S8] se logró mediante HPLC preparativa (Columna: CHIRALPAK IA-3, 4, 6 * 50 mm, 3 µm), eluyendo isocráticamente con 80 % de hexano en EtOH (modificado con 0, 1 % DEA) como eluyente.

6-(1-metilciclopropoxi)-N4-(1-(piridin-2-il)propan-2-il)pirimidina-4,5-diamina se preparó con un método similar al de N4-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)pirimidina-4,5-diamina (intermedio del Ejemplo 4), a partir de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina y *rac*-1-(piridin-2-il)propan-2-amina. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 64—0, 69 (2H, m), 0, 83 (2H, t), 1, 11 (3H, d), 1, 59 (3H, s), 2, 80 (1H, dd), 3, 08 (1H, dd), 4, 05 (2H, s), 4, 47—4, 59 (1H, m), 6, 01 (1H, d), 7, 16—7, 22 (1H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 64—7, 74 (2H, m), 8, 46—8, 5 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 300.

Ejemplo 28

Inhibición de la enzima del dominio polimerasa de la Polθ

Se usó el siguiente ensayo para identificar compuestos que inhiben el dominio polimerasa Polθ. Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir el dominio polimerasa aislado (I1780-V2590) de la ADN polimerasa theta (Polθ) en un ensayo de pirofosfato inorgánico PPiLight (Lonza, código de producto LT07-610) con la detección de punto final luminiscente de la formación del producto pirofosfato inorgánico (PPi). El ensayo de pirofosfato inorgánico PPiLight proporciona un método de cribado de alto rendimiento para monitorear la actividad de la polimerasa mediante la cuantificación de la cantidad de PPi liberada durante la reacción de polimérica usando luciferasa.



Plantilla de ADN

En el ensayo, Polθ interactúa con los sustratos (trifosfato de desoxi timidina (dTTP, por sus siglas en inglés) (Sigma, código de producto T0251) y una plantilla de ADN con un voladizo de 17 nucleótidos (Eurogentec, orden creada a medida), y se forma PPi debido a la reacción de la polimerasa. Este PPi libre interactúa con AMP, para generar el ATP usado en la reacción de luciferasa en la

producción de luz. La unión competitiva del compuesto de prueba inhibe la reacción de la polimerasa, resultando en la pérdida de luminiscencia.

El ensayo se realizó como sigue con todas las adiciones de reactivos realizadas usando la estación de trabajo de dispensador líquido CERTUS FLEX:

El compuesto de prueba (15 nl) se dispensó acústicamente en placas de ensayo de unión de medio de pequeño volumen blanco Greiner 1536 con pocillos.

Se prepara el regulador de cribado de ensayo 1X (Tris 50 mM pH7, 5, 5 mM $MgCl_2$, 0, 01 % v/v Pluronic F127, 2 mM DTT, 0, 05 mg/ml BSA)

Se dispensó dTTP/ADN (1, 5 µl) en cada uno de los pocillos seguido de 1, 5 µl de Polθ, las placas se cubren y la reacción se deja progresar durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Para inactivar, se dispensó TFA (0, 5 µl) en los pocillos, después se dispensó 2, 0 µl de reactivo PPiLight en cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora.

A continuación, las placas se leyeron en un lector de placas EnVision para luminiscencia 400-700 nm.

Los compuestos se dosificaron directamente de una placa fuente del compuesto que contenía compuestos diluidos en serie (4 pocillos que contenían 10 mM, 0, 1 mM, 1 µM y 10 nM respectivamente) a una microplaca de ensayo usando un

manipulador de líquidos labcyte ECHO 550. El ECHO 550 usa tecnología acústica para transferir entre microplacas de soluciones del compuesto DMSO, el sistema podía programarse para transferir pequeños volúmenes de nl de compuestos de diferentes pocillos de placa fuente para dar diluciones en serie para los compuestos a probar y rellenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el rango de dilución.

En total se añadieron 15 nl de compuesto más DMSO a cada pocillo y compuestos probados en 12 puntos de concentración. El rango de concentración final fue de 10, 3, 33333, 1, 66667, 0, 3, 0, 1, 0, 025, 0, 009, 0, 003, 0, 0015, 0, 00027, 0, 0001125 y 0, 0000225 mM. La respuesta de luminiscencia medida en la EnVision para cada compuesto se exportó a Genedata para realizar análisis de ajuste de curvas y se expresó como un valor de IC_{50}. Esto se determinó mediante el cálculo del compuesto necesario para dar una reducción del 50 % en la unión del compuesto de control a Polθ.

Los resultados se muestran en las Tablas 1A y 1B.

Ejemplo 29

Recombinación homóloga: inhibición sintética letal de la proliferación.

Este ensayo identifica efectos antiproliferativos de los compuestos POLQ en la línea celular colorrectal deficiente en recombinación homóloga DLD-1 BRCA2-/- sobre 8-9 duplicaciones de población (7 días para DLD-1 y 12 días

para DLD-1 BRCA2-/-). DLD1 BRCA2 tipo salvaje se usa como control para detectar efectos tóxicos celulares no específicos de la deficiencia de recombinación homóloga.

Las células DLD-1 BRCA2-/- y DLD-1 se mantuvieron en cultivo continuo en Medio de Ensayo (RPMI 1640 libre de fenol rojo (Sigma R7509) que contenía 1 % de GlutaMAX (Gibco 35050) y 10 % de suero bovino fetal (Gibco 10270-106)). El día del ensayo se usaron células en cultivo ~ 80 -90 % confluente. Las monocapa celular se lavaron con 10 ml de PBS, después se retiraron y se añadieron 2 ml de TrypLE Express (Gibco 12604). Las células con TrypLE Express se incubaron durante 5 minutos en incubadora de cultivo celular y después las células desprendidas se resuspendieron en 15 ml de medio de ensayo. Las células se contaron usando un ViCell y las imágenes celulares fueron monitoreadas para grupos de células, idealmente deberían ser individuales o ≤ 3 agrupaciones celulares. Las células se diluyeron a 3000 células/ml de DLD-1 BRCA2-/- y 1500 células/ml de DLD-1 en medio de ensayo y se añadieron 100 µl por pocillo de placas de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular transparente, negras, tratadas en cultivo tisular (CoStar, Núm. 3904) Placas listas para el ensayo. Las Placas Preparadas para Ensayo contienen un punto 10 de 10 µM a 0. Rango de dosis de 51 nM con diluciones triples en DMSO con un volumen final de 100 nl. Las placas se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 6 días. El día 6, se añadieron

100 µl/pocillo de Medio de Ensayo para duplicar Placas Listas para Ensayo. Se retiraron 90 µl de medio de cultivo de las placas celulares y se reabastecieron con los Medios de Ensayo y compuestos de las Placas Listas para Ensayo duplicadas usando el Bravo. Las placas se incubaron adicionalmente a 37 °C con 5 % de CO_2. El día 7 las placas que contenían DLD-1 y Cell Titre Glo 3D (Promega G9683) se equilibraron a temperatura ambiente, después se añadieron 60 µl de Cell Titre Glo 3D por pocillo y se incubaron en una plataforma de agitación durante 30 min. Las placas se leyeron en el Envision midiendo luminiscencia durante 1 segundo por pocillo. El día 12 las placas que contenían células DLD-1 BRCA2-/- y Cell Titre Glo 3D (Promega G9683) se equilibraron a temperatura ambiente, después se añadieron 60 µl de Cell Titre Glo 3D por pocillo y se incubaron en una plataforma de agitación durante 30 min. Las placas se leyeron en el Envision midiendo luminiscencia durante 1 segundo por pocillo. Los datos se exportaron a un paquete de software adecuado (como Genedata) para realizar análisis de ajuste de curvas. La inhibición de la proliferación celular se expresó como un valor de IC_{50} y se determinó mediante el cálculo de la concentración del compuesto necesaria para producir una reducción del 50 % de la señal de intensidad total máxima promedio.

Los resultados se muestran en las Tablas 1A y 1B.

Tabla 1A: Resultados del ensayo

Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
1	8, 6	6, 2	5, 2
10	8, 2	6, 7	<5, 0
11	8, 6	6, 6	6, 1
12	8, 4	6, 9	5, 7
13	8, 5	6, 6	<5, 0
14	8, 6	6, 6	<5, 0
15	8, 7	6, 6	5, 2
16	8, 6	6, 4	<5, 0
17	8, 2	7, 1	<5, 0
18	8, 5	6, 4	5, 3
19	8, 5	6, 3	<5, 0
2	8, 7		
20	8, 3	6, 4	5, 1
21	8, 5	6, 4	<5, 0
22	8, 1	6, 2	<5, 0
23	7, 9	6, 2	<5, 0
24	8, 3	6, 8	5, 4
25	8, 2	7, 0	<5, 0
26	8, 4	6, 3	<5, 0
3	8, 7	6, 0	5, 8
4	8, 5	7, 2	5, 4
5	8, 7	7, 3	5, 5
6	8, 5	6, 8	5, 4
7	8, 4	6, 1	<5, 0
8	8, 1	6, 0	5, 5
9	8, 1	6, 2	5, 6
A1	8, 3		
A10	8, 7	6, 1	5, 6
A11	8, 7	6, 1	5, 8
A12	8, 4	5, 7	<5, 0
A2	7, 9		
A3	8, 7	6, 3	5, 3
A4	8, 1		
A5	8, 4		
A6	8, 0		
A7	8, 7	6, 6	5, 8

Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
A8	8, 7	6, 9	6, 3
A9	8, 5	6, 7	6, 3
B1	8, 1	6, 0	5, 1
B2	8, 7	6, 3	5, 2
B3	8, 3		
B4	8, 6	6, 1	<5, 0
B5	8, 3		
C1	8, 6	7, 0	5, 3
C2	8, 6	6, 5	<5, 0
C3	8, 6	6, 5	5, 1
C4	8, 6	6, 7	5, 6
C5	8, 6	6, 5	<5, 0
C6	8, 7	7, 1	<5, 0
C7	8, 6	6, 6	5, 2
C8	8, 4	6, 5	5, 2
C9	8, 4	6, 9	<5, 0
D1	8, 7	7, 1	5, 2
D10	8, 7	6, 9	5, 3
D11	8, 6	6, 6	5, 5
D12	8, 7	7, 3	5, 3
D13	8, 6	6, 9	5, 4
D14	8, 7	7, 0	5, 4
D15	8, 5	7, 1	<5, 0
D16	8, 6	6, 8	5, 4
D17	8, 3	7, 0	5, 5
D18	8, 6	6, 9	5, 5
D19	8, 6	6, 3	5, 3
D2	8, 7	7, 8	5, 9
D20	8, 4	6, 7	<5, 0
D21	8, 3	6, 9	<5, 0
D22	8, 4	6, 9	<5, 0
D23	8, 3	6, 1	5, 1
D24	8, 0	<5, 0	<5, 0
D25	8, 2	7, 0	5, 6
D26	8, 3	7, 0	
D27	8, 1	7, 0	<5, 0
D28	8, 4	7, 1	<5, 0
D29	8, 0	5, 3	<5, 0
D3	8, 2	7, 2	5, 7

Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
D30	8, 4	5, 9	<5, 0
D31	8, 1	6, 7	5, 1
D32	8, 6	6, 9	5, 2
D33	8, 6	7, 2	5, 5
D34	8, 6	6, 7	5, 4
D35	8, 4	6, 3	5, 4
D4	8, 3	7, 3	6, 2
D5	8, 7	7, 2	5, 6
D6	8, 5	6, 2	5, 3
D7	8, 6	6, 9	5, 2
D8	8, 7	7, 3	5, 2
D9	8, 6	6, 8	5, 7
E1	8, 6	7, 5	5, 6
E2	8, 6	7, 6	5, 5
E3	8, 6	7, 3	5, 4
E4	8, 3	6, 7	5, 1
E5	8, 4	6, 3	5, 1
E6	7, 9	5, 8	<5, 0
E7	8, 3	5, 9	<5, 0
F1	8, 4	6, 4	<5, 0
F2	8, 6	6, 5	<5, 0
F3	8, 6	6, 6	<5, 0
G1	8, 6	6, 3	5, 2
G10	8, 3	6, 2	<5, 0
G11	8, 4	5, 9	5, 2
G12	8, 2	6, 5	<5, 0
G13	8, 5	6, 3	<5, 0
G14	8, 6	6, 1	5, 1
G15	8, 3	6, 4	<5, 0
G16	8, 4	6, 1	<5, 0
G17	8, 0		5, 1
G2	8, 5	6, 0	<5, 0
G3	8, 7	6, 0	5, 2
G4	8, 7	5, 9	<5, 0
G5	8, 6	6, 4	5, 1
G6	8, 6	6, 3	<5, 0
G7	8, 5	6, 4	<5, 0
G8	8, 6	5, 7	5, 1
G9	8, 4	6, 1	5, 8

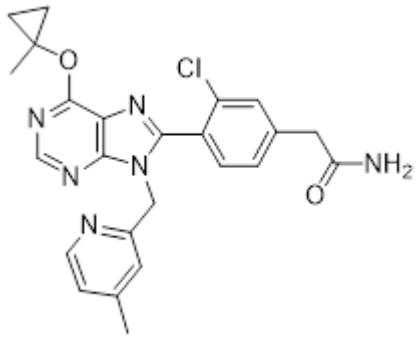
Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
H1	8, 6	6, 7	5, 4
H10	8, 4	6, 1	<5, 0
H11	8, 3	6, 0	<5, 0
H12	8, 2	6, 0	<5, 0
H13	8, 6	7, 0	5, 5
H14	8, 6	6, 9	5, 2
H15	8, 6	7, 1	5, 8
H16	8, 6	7, 3	5, 3
H17	8, 7	7, 2	5, 7
H18	8, 6	6, 5	5, 5
H19	8, 6	7, 2	<5, 0
H2	8, 7	6, 9	5, 5
H20	8, 6	7, 0	5, 4
H21	8, 6	7, 2	<5, 0
H22	8, 7	6, 9	<5, 0
H23		6, 9	5, 6
H3	8, 5	6, 2	5, 1
H4	8, 7	6, 6	<5, 0
H5	8, 6	6, 4	5, 1
H6	8, 7	7, 2	5, 3
H7	7, 7	6, 0	5, 5
H8	8, 4	6, 4	<5, 0
H9	8, 4	6, 3	5, 4
J1	8, 2	6, 6	6, 3
J10	8, 7	6, 2	5, 4
J11	7, 4		<5, 0
J12	8, 7	6, 3	<5, 0
J13	8, 5	7, 3	5, 5
J2	8, 1	6, 1	5, 4
J3	8, 2	6, 3	5, 5
J4	8, 3	7, 3	5, 4
J5	8, 2	6, 0	<5, 0
J6	8, 7	6, 2	<5, 0
J7	8, 3	6, 5	5, 1
J8	7, 0	<5, 0	5, 1
J9	8, 0	5, 6	5, 3
K1	7, 3	6, 0	<5, 0
K10	8, 1	5, 8	<5, 0
K11	7, 7	5, 7	<5, 0

Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
K12	7, 2	5, 8	<5, 0
K2	7, 9	5, 7	5, 2
K3	8, 3	5, 9	<5, 0
K4	8, 2	5, 4	<5, 0
K5	7, 7	5, 6	<5, 0
K6	7, 9	5, 4	<5, 0
K7	8, 1	5, 9	<5, 0
K8	8, 7	6, 4	5, 1
K9	8, 4	5, 8	<5, 0
L1	7, 6	<5, 0	
L10	7, 9	5, 5	<5, 0
L2	8, 6	6, 4	<5, 0
L3	8, 5	6, 4	<5, 0
L4	8, 7	6, 0	<5, 0
L5	8, 2	5, 8	<5, 0
L6	8, 5	6, 4	<5, 0
L7	8, 1	5, 8	<5, 0
L8	8, 2	5, 7	<5, 0
L9	7, 9	5, 5	<5, 0
M1	8, 2	6, 3	<5, 0
M2	8, 4	6, 5	5, 3
M3	8, 2	6, 3	5, 1
M4	8, 3	6, 2	<5, 0
M5	8, 4	7, 0	<5, 0
N1	7, 7	6, 7	<5, 0
N2	8, 3	6, 6	<5, 0
N3	7, 5	6, 1	<5, 0
N4	8, 5	6, 7	<5, 0
N5	7, 8	7, 0	5, 4
N6	8, 2	7, 0	5, 4
N7	8, 4	6, 2	5, 2
N8	8, 5	6, 6	<5, 0
N9	8, 0	5, 9	<5, 0
P1	8, 5	5, 9	<5, 0
P2	8, 2	6, 1	5, 6
P3	8, 2	5, 7	<5, 0
P4	8, 2	6, 5	5, 9
Q1	8, 6	6, 5	<5, 0
Q2	8, 6	6, 4	5, 7

Ejemplo núm.	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
Q3	8, 5	6, 6	5, 3
Q4	8, 7	6, 7	5, 7
Q5	8, 3	6, 8	5, 2
R1	8, 6	6, 9	<5, 0
R10	8, 7	6, 9	5, 7
R11	8, 7	7, 0	5, 6
R12	8, 7	7, 0	5, 6
R13	8, 6	6, 7	
R14	8, 7	6, 8	
R15	8, 7	6, 3	5, 3
R16	8, 7	7, 2	
R17	8, 7	7, 0	6, 0
R18	8, 7	6, 9	5, 2
R19	8, 7	6, 7	5, 4
R2	8, 5	6, 9	<5, 0
R20	8, 7	6, 7	5, 6
R21	8, 7	6, 5	5, 8
R22	8, 6	6, 6	5, 5
R23	8, 6	7, 2	
R3	8, 6	7, 2	5, 5
R4	8, 5	6, 9	5, 5
R5	8, 4	7, 0	5, 4
R6	8, 5	7, 2	5, 5
R7	8, 5	7, 2	5, 5
R8	8, 6	6, 6	5, 4
R9	8, 5	7, 3	5, 8
S1	8, 4	7, 4	<5, 0
S2	8, 3	7, 3	5, 6
S3	8, 7	6, 1	<5, 0
S4	8, 7	6, 1	<5, 0
S5	8, 4	6, 1	<5, 0
S6	8, 5	6, 5	<5, 0
S7	7, 8	5, 2	
S8	6, 5	5, 0	<5, 0

Ejemplo 30

2-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida

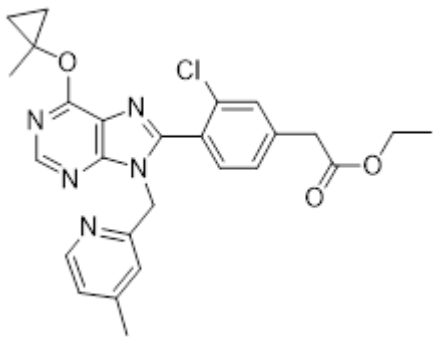


HATU (369 mg, 0, 97 mmol) se añadió a ácido 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acético (150 mg, 0, 32 mmol), cloruro de amonio (86 mg, 1, 62 mmol) y trietilamina (164 mg, 1, 62 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (15 ml X 3) La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm) usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para

proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (35 mg, 24 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 04 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 3, 47 (2H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 85 (1H, s), 7, 03 (2H, d), 7, 27 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 7, 50 (1H, s), 7, 56 (1H, s), 8, 17 (1H, d), 8, 58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 463.

El ácido 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acético usado como material de partida se preparó como sigue.

2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de etilo

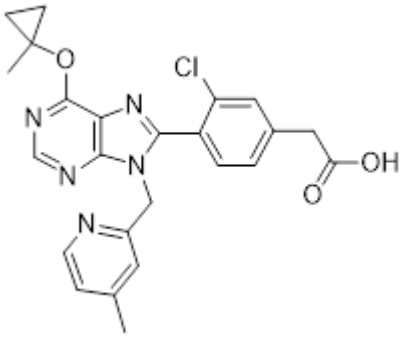


$PdCl_2$(dppf) (0, 842 g, 1, 03 mmol) se añadió a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (5, 00 g, 10, 31 mmol, intermedio del Ejemplo 25), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3, 93 g, 15, 47 mmol) y acetato de potasio (2, 024 g, 20, 63 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a

temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar 8-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina cruda. $Pd(PPh_3)_4$ (1, 192 g, 1, 03 mmol) se añadió al 8-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina, 2-bromoacetato de etilo anterior crudo (17, 22 g, 103, 14 mmol) y fosfato tripotásico (6, 57 g, 30, 94 mmol) en 1,4-dioxano:agua (5:1, 120 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (100 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto crudo del título. El producto crudo del título se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 40 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo y de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de etilo (3, 50 g, 69 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 21 (3H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 18 (3H, s), 3, 79 (2H, s), 4, 05—4, 17 (2H, m), 5, 36 (2H, s), 6, 85 (1H, s), 7, 02

(1H, d), 7, 30 (1H, dd), 7, 44 (1H, d), 7, 55 (1H, d), 8, 17 (1H, d), 8, 58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 492.

Ácido 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acético

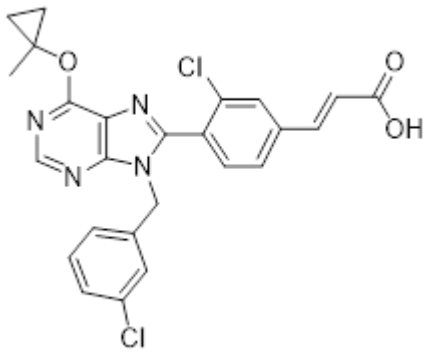


Hidróxido de sodio (1, 02 g, 25, 4 mmol) en agua se añadió a 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de etilo (2, 5 g, 5, 08 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 0, 5 M de ácido cítrico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (50 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para

proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acético (2, 20 g, 93 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 2, 17 (3H, s), 3, 68 (2H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 82 (1H, s), 7, 01 (1H, d), 7, 28 (1H, dd), 7, 41 (1H, d), 7, 52 (1H, d), 8, 15 (1H, d), 8, 56 (1H, s), 12, 53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 464.

Ejemplo 31

Ácido (E)-3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acrílico

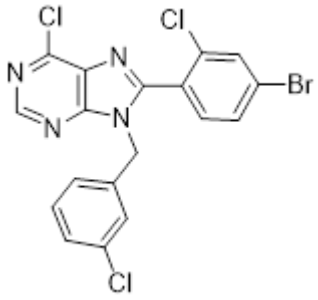


$Pd(PPh_3)_4$ (45, 8 mg, 0. Se añadió 04 mmol) a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (200 mg, 0, 40 mmol), acrilato de etilo (79 mg, 0, 79 mmol) y trietilamina (120 mg, 1, 19 mmol) en DMF (3 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente

se eliminó a presión reducida. Hidróxido de sodio (79 mg, 1, 98 mmol) se añadió a la mezcla en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (15 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido (E)-3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acrílico (23 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 32 (2H, s), 6, 67 (1H, d), 6, 83 (1H, d), 6, 93 (1H, s), 7, 19—7, 29 (2H, m), 7, 43 (1H, d), 7, 52 (1H, d), 7, 71 (1H, d), 7, 90 (1H, s), 8, 64 (1H, s). Un protón intercambiable no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 495.

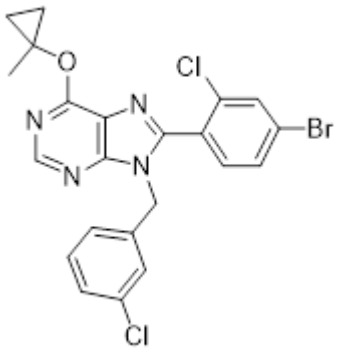
8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina usado como material de partida se preparó como sigue.

<u>8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purina</u>



Cs_2CO_3 (19, 89 g, 61, 05 mmol) se añadió en una porción a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (7 g, 20, 35 mmol, intermedio del Ejemplo 25) y 1-cloro-3-(clorometil)benceno (4, 92 g, 30, 52 mmol) en DMF (140 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (75 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purina (5, 00 g, 52 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 5, 40 (2H, s), 6, 88—6, 94 (1H, m), 7, 02 (1H, t), 7, 19—7, 34 (2H, m), 7, 59 (1H, d), 7, 77 (1H, dd), 7, 99 (1H, d), 8, 91 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 469 ($^{35}Cl^{81}Br$ / $^{37}Cl^{79}Br$ pico).

8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina

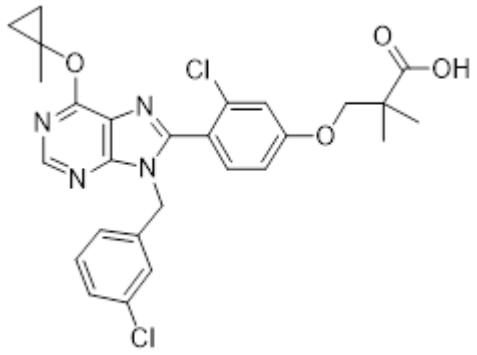


NaH (0, 768 g, 32, 01 mmol) se añadió a 1-metilciclopropan-1-ol (0, 693 g, 9, 60 mmol) y 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(3-clorobencil)-9H-purina (3 g, 6, 40 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (2, 50 g, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t),

1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 5, 33 (2H, s), 6, 84—6, 89 (1H, m), 6, 97 (1H, t), 7, 22 (1H, d), 7, 26—7, 29 (1H, m), 7, 52 (1H, d), 7, 72 (1H, dd), 7, 96 (1H, d), 8, 66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 505 ($^{35}Cl^{81}Br$ / $^{37}Cl^{79}Br$ pico).

Ejemplo 32

Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico

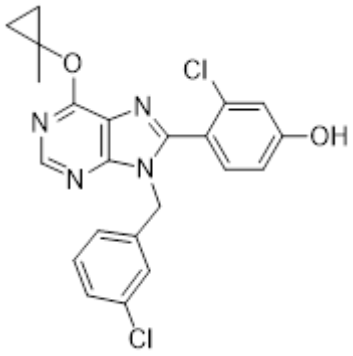


Metaperyodato de sodio (487 mg, 2, 28 mmol) se añadieron lentamente a 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (120 mg, 0, 23 mmol) y cloruro de rutenio(III) (236 mg, 1, 14 mmol) en MeCN/agua/EtOAc (1:1, 5:1, 3 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con $Na_2S_2O_3$ saturado (10 ml X 2), 0, 1M de HCl ac. (10 ml X 2), y salmuera saturada (10 ml X 2). La

capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución 1 a 50 % de MeCN en agua (que contiene 10 mmol/l NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (39, 0 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 23 (6H, s), 1, 73 (3H, s), 4, 07 (2H, s), 5, 30 (2H, s), 6, 82—6, 89 (1H, m), 6, 97 (1H, t), 7, 05 (1H, dd), 7, 21—7, 29 (3H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón intercambiable no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 541.

3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol utilizado como material de partida se preparó como sigue.

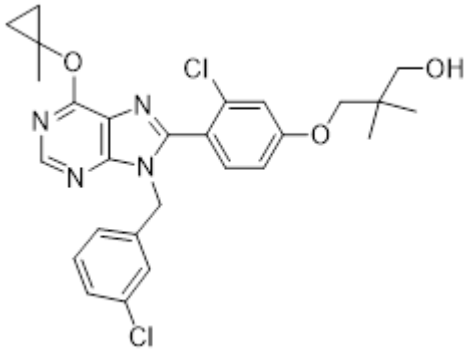
<u>3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol</u>



Aducto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (0, 437 g, 0, 54 mmol) se añadió a 8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (2, 7 g, 5, 35 mmol, intermedio del Ejemplo 31), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2, 45 g, 9, 64 mmol) y acetato de potasio (1, 58 g, 16, 1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se diluyó con THF/agua (45 ml). Se añadió perborato de sodio (2, 19 g, 26, 8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (75 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en éter de

petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (1, 30 g, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 84 (1H, d), 6, 87 (1H, d), 6, 97 (1H, t), 6, 99 (1H, d), 7, 23 (1H, d), 7, 27 (1H, dd), 7, 32 (1H, d), 8, 62 (1H, s), 10, 51 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 441.

3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol

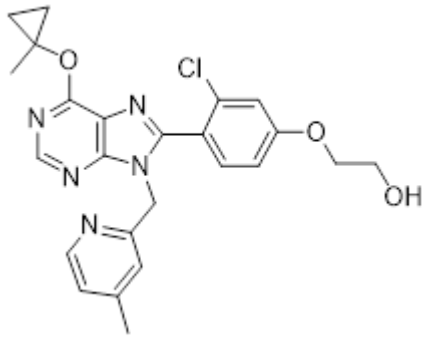


3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (757 mg, 4, 53 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (200 mg, 0, 45 mmol) y K_2CO_3 (626 mg, 4, 53 mmol) en MeCN (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (10 ml X 3) y salmuera saturada

(10 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 20 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (132 mg, 55 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 (2H, t), 0, 93 (6H, s), 1, 00 (2H, t), 1, 71 (3H, s), 3, 79 (2H, s), 4, 31 (2H, d), 4, 62—4, 67 (1H, m), 5, 28 (2H, s), 6, 84 (1H, d), 6, 95 (1H, s), 7, 02 (1H, dd), 7, 18—7, 3 (3H, m), 7, 41 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 527.

Ejemplo 33

2-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ol

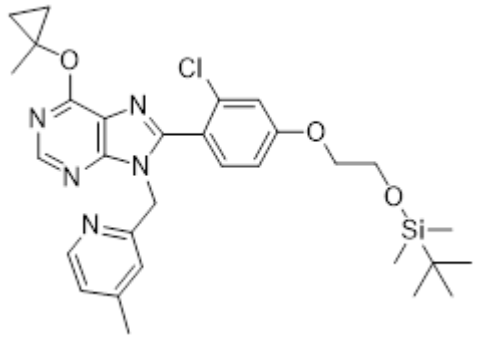


Fluoruro de tetrabutilamonio (270 mg, 1, 03 mmol) se añadió gota a gota a 8-(4-(2-((terc-

butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (120 mg, 0, 21 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos bajo el aire. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ol (30, 5 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 3, 67—3, 76 (2H, m), 4, 07 (2H, t), 4, 93 (1H, t), 5, 35 (2H, s), 6, 86 (1H, s), 6, 96 (1H, dd), 7, 04 (1H, d), 7, 18 (1H, d), 7, 37 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 466.

8-(4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina utilizado como material de partida se preparó como sigue.

8-(4-(2-((Ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina

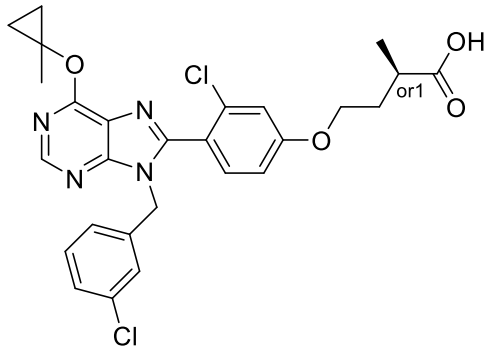


(2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (136 mg, 0, 57 mmol) se añadió en porciones a K_2CO_3 (98 mg, 0, 71 mmol) y 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (200 mg, 0, 47 mmol, intermedio del Ejemplo 25 intermedio) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos bajo el aire. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (125 ml X 2) y salmuera saturada (100 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-(2-((terc-

butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (150 mg, 54 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0, 12 (6H, s), 0, 85 (2H, t), 0, 93 (9H, s), 1, 18 (2H, t), 1, 83 (3H, s), 2, 25 (3H, s), 3, 99 (2H, t), 4, 08 (2H, t), 5, 50 (2H, s), 6, 70 (1H, s), 6, 81 (1H, dd), 6, 99 (1H, d), 7, 03 (1H, d), 7, 28 (1H, s), 8, 29 (1H, d), 8, 66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 580.

Ejemplo 34

Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)



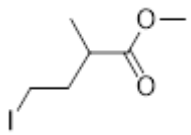
Isómero 1 (estereoquímica absoluta desconocida)

El compuesto se obtuvo por separación de enantiómeros del ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico racémico mediante HPLC quiral preparativa

(columna CHIRALPAK AD-H; Móvil Fase A: hexano (0, 1 % de ácido fórmico), Fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 20 ml/min; condiciones isocráticas: 20 % de B en A. Las fracciones que contienen el compuesto deseado (eluyendo primero, tiempo de retención = 19, 78 minutos) se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1) (26, 0 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 16 (3H, d), 1, 74 (3H, s), 1, 82 (1H, d), 2, 04—2, 14 (1H, m), 2, 54—2, 61 (1H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85 (1H, d), 6, 94—6, 96 (1H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 21—7, 26 (2H, m), 7, 27—7, 3 (1H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón intercambiable no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 541. El análisis quiral se midió vía HPLC quiral usando un ChiralPak AD-H, 250 x 4, 6 mm, columna de 5 um, fase móvil: 40:60:0, 1 heptano: IPA: ácido fórmico (isocrático), velocidad de flujo: 1 ml/min, longitud de onda UV: 254 nm, tiempo de ejecución: 16 minutos, tiempo de retención = 8, 7 minutos.

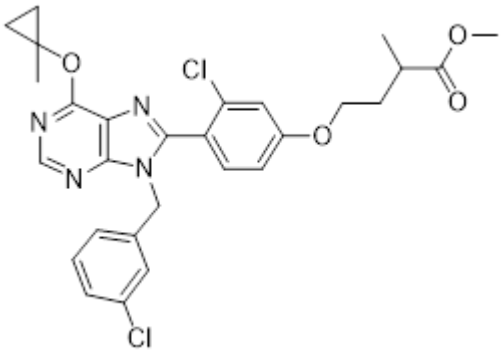
El ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico racémico utilizado como material de partida se preparó como sigue.

4-yodo-2-metilbutanoato de metilo



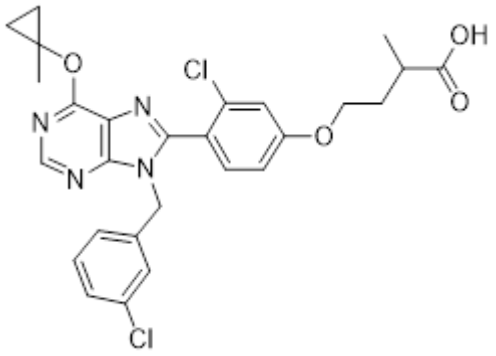
Se añadió yoduro de sodio (80 g, 531 mmol) al 4-cloro-2-metilbutanoato de metilo (4 g, 26, 6 mmol) en acetona (80 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para proporcionar 4-yodo-2-metilbutanoato de metilo (4, 50 g, 70 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1, 10 (3H, d), 1, 8—1, 91 (1H, m), 2, 04—2, 16 (1H, m), 2, 53—2, 58 (1H, m), 3, 25 (2H, t), 3, 62 (3H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 243.

4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoato de metilo



4-yodo-2-metilbutanoato de metilo (2, 88 g, 11, 9 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (350 mg, 0, 79 mmol, intermedio del Ejemplo 32 intermedio) y K_2CO_3 (1096 mg, 7, 93 mmol) en MeCN (6 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoato de metilo (250 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 01 (2H, t), 1, 17 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 81—1, 9 (1H, m), 2, 03—2, 14 (1H, m), 2, 63—2, 74 (1H, m), 3, 62 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 82—6, 87 (1H, m), 6, 92-6, 96 (1H, m), 7, 02 (1H, dd), 7, 19—7, 31 (3H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 555.

Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)

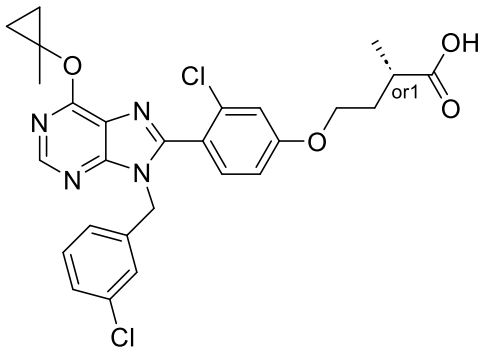


NaOH (115 mg, 2, 88 mmol) se añadió a 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoato de metilo (80 mg, 0, 14 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contenían 10 mmol/l de NH_4HCO_3+0, 1 % de NH_3. H_2O) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico racémico (60, 0 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 15 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 77—1, 84 (1H, m), 2, 04—2, 11 (1H, m), 2, 54—

2, 6 (1H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 83–6, 86 (1H, m), 6, 94–6, 96 (1H, m), 7, 04 (1H, dd), 7, 21–7, 3 (3H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón intercambiable no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 541.

Ejemplo 35

Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)



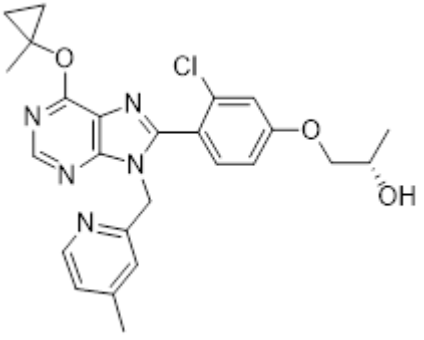
Isómero 2 (estereoquímica absoluta desconocida)

El compuesto se obtuvo por separación de enantiómeros del ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico racémico (véase el Ejemplo 34 para las condiciones de separación). Las fracciones que contienen el compuesto deseado (eluyendo segundo, tiempo de retención = 23, 69 minutos) se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-

metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2) (22 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 15 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 78—1, 84 (1H, m), 2, 02—2, 13 (1H, m), 2, 54—2, 61 (1H, m), 4, 11 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85 (1H, d), 6, 95 (1H, t), 7, 04 (1H, dd), 7, 22—7, 26 (2H, m), 7, 27—7, 3 (1H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón intercambiable no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 541. El análisis quiral se midió vía HPLC quiral usando una columna ChiralPak AD-H, 250 x 4, 6 mm, de 5 um, fase móvil: 40:60:0, 1 heptano: IPA: ácido fórmico (isocrático), velocidad de flujo: 1 ml/min, longitud de onda UV: 254 nm, tiempo de ejecución: 16 minutos, tiempo de retención = 11, 8 minutos.

Ejemplo 36

(S)-1-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol

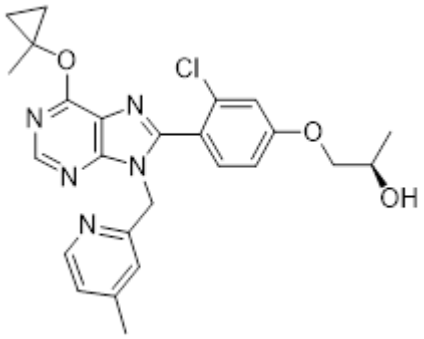


Trietilamina (36). 0 mg, 0, 36 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-

il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 12 mmol, intermedio del Ejemplo 25 intermedio) y (*S*)-2-metiloxirano (68, 8 mg, 1, 19 mmol) en NMP (1, 5 ml) a 25 °C bajo el aire. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol (9, 6 mg, 17 %) como un sólido rosado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 1—1, 27 (3H, m), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 3, 88 (2H, d), 3, 91—4 (1H, m), 4, 92 (1H, d), 5, 34 (2H, s), 6, 85 (1H, s), 6, 95 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 18 (1H, d), 7, 36 (1H, d), 8, 17 (1H, d), 8, 56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 480. El análisis quiral se midió mediante SFC quiral, usando una columna YMC SA 3, 0 x 150 mm 3, 0 µm, fase móvil: A = scCO2, B IPA + 0, 1 % de DEA. Isocrática 20 % de B, velocidad de flujo: 2, 0 ml/min, BPR: 120 bar, Temperatura: 40 °C, Instrumento: Waters UPC2 con detector MS/DAD, preparación de la muestra: aprox. 1 mg/ml en MeCN (100 %), tiempo de retención = 3, 72 minutos.

Ejemplo 37

(R)-1-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol

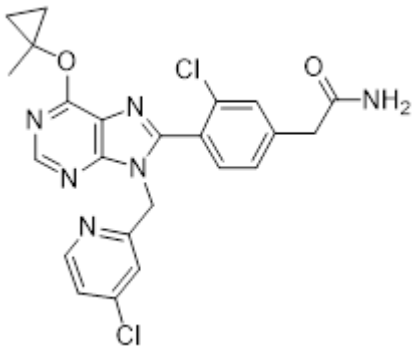


Trietilamina (36). 0 mg, 0, 36 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 12 mmol, intermedio del Ejemplo 25 intermedio) y (*R*)-2-metiloxirano (34, 4 mg, 0, 59 mmol) en NMP (2 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % de amoniaco acuoso) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ol (7, 3 mg, 13 %) como un sólido rosado. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 1—1, 26 (3H, m), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 3, 88 (2H, d), 3, 92—4, 02 (1H, m), 4, 92 (1H, d), 5, 34 (2H, s), 6, 86 (1H, s), 6, 95 (1H, dd), 7, 03 (1H, d), 7, 18 (1H, d), 7, 35 (1H, t), 8, 17 (1H, d), 8, 56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 480. El análisis quiral se midió usando las mismas condiciones que se describen en el Ejemplo 36, tiempo de retención = 4, 09 minutos.

Ejemplo 38

2-(3-Cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida

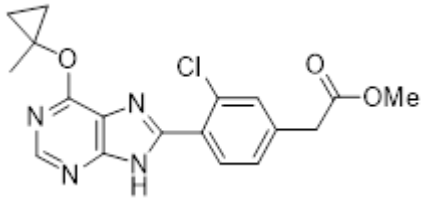


A una solución de 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (22 mg, 0, 06 mmol) y clorhidrato de 4-cloro-2-(clorometil)piridina (19 mg, 0, 10 mmol) en DMF (0, 620 ml) se añadió carbonato de cesio (61, 3 mg, 0, 19 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto

crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters CSH C18 OBD, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas de agua cada vez menos polares (que contenían 1 % en volumen de NH_4OH (28-30 % en H_2O)) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (8, 7 mg, 29 %) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 8 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 – 1, 06 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 3, 47 (2H, s), 5, 41 (2H, s), 6, 99 (1H, s), 7, 28 (1H, s), 7, 30 (1H, s), 7, 37 (1H, dd), 7, 43 (1H, d), 7, 51 (1H, d), 7, 54 (1H, s), 8, 30 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 483.

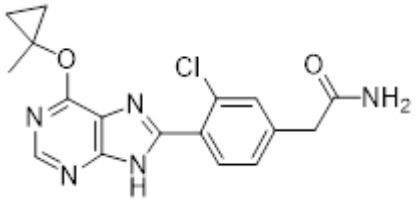
2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida utilizado como material de partida se preparó como sigue.

2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de metilo



8-Bromo-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina. Sal de HBr (443 mg, 1, 65 mmol, intermedio del Ejemplo 23), 2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (782 mg, 2, 52 mmol), fosfato de potasio (1, 08 g, 5, 09 mmol) y $PDCl_2$(dppf) (138 mg, 0, 17 mmol) se añadieron a un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. Una mezcla desgasificada de dioxano (9, 6 ml) y agua (1, 4 ml) se añadió al vial y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó entonces a 110 °C en el microondas durante 4 horas más. La mezcla de reacción se cargó entonces con $PdCl_2$(dppf) adicional (138 mg, 0, 17 mmol) y se calentó a 110 °C en el microondas durante una hora más. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % 3:1 EtOAc/EtOH en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de metilo (47 mg, 8 %) como una lámina amarilla. *m/z*: ES+ [M+H]+373.

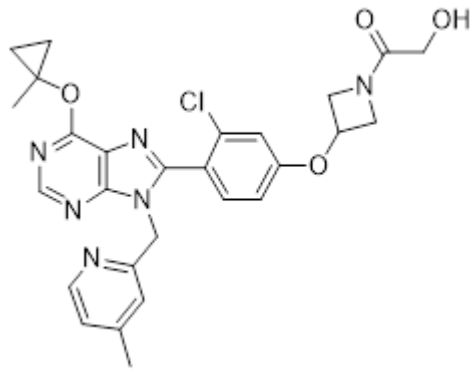
2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida



2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetato de metilo (47 mg, 0, 13 mmol) se agitó a temperatura ambiente en amoniaco (7 M en MeOH, 0, 5 ml, 3, 50 mmol) durante 70 horas. La reacción se colocó entonces en el microondas durante 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y se redisolvió en hidróxido de amonio (28 % - 33 % acuoso, 0, 5 ml, 0, 13 mmol) y metanol (0, 5 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18 ODB, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contenían 0, 1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (22 mg, 50 %) como una lámina seca amarilla. *m/z*: ES+ [M+H]+ 358.

Ejemplo 39

1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona

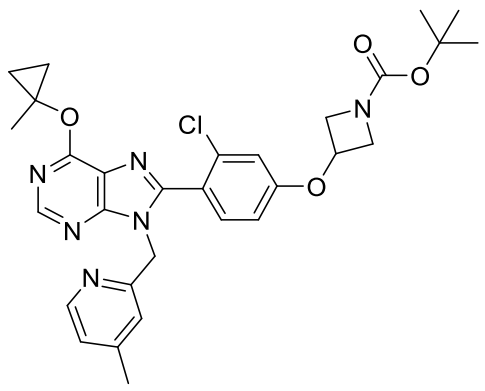


Hidróxido de litio (9, 96 mg, 0, 42 mmol) se añadió a acetato de 2-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-oxoetilo (80 mg, 0, 14 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se ajustó a pH =7 con 0, 1 M HCl ac. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 flash, gradiente de elución 0 a 50 % de MeCN

en agua (que contiene 0,1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona (20 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 3, 84 (1H, dd), 3, 95 (2H, s), 4, 1—4, 2 (1H, m), 4, 37 (1H, dd), 4, 66 (1H, dd), 4, 97—5, 22 (2H, m), 5, 35 (2H, s), 6, 85—6, 93 (2H, m), 7, 04 (1H, d), 7, 11 (1H, d), 7, 42 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 535.

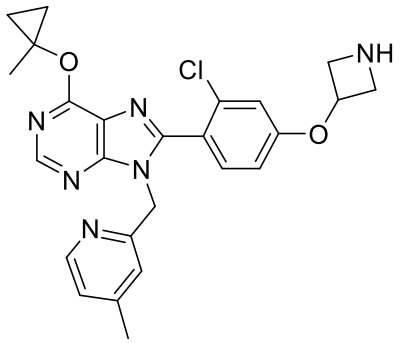
El acetato de 2-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-oxoetilo usado como material de partida se preparó como sigue.

3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



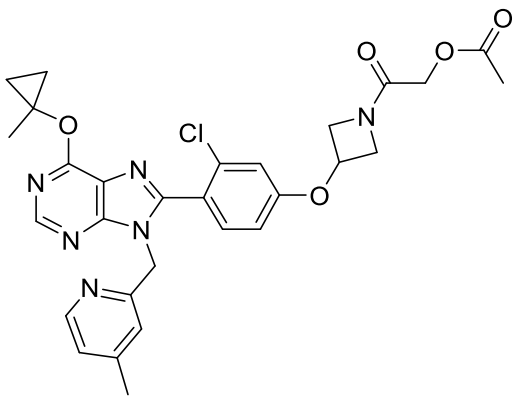
3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (11, 2 g, 47, 4 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (2, 0 g, 4, 74 mmol, intermedio del Ejemplo 25) y K_2CO_3 (9, 83 g, 71, 1 mmol) en MeCN (50 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en pentano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2, 20 g, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0, 79—0, 88 (2H, m), 1, 1—1, 21 (2H, m), 1, 46 (9H, s), 1, 80 (3H, s), 2, 22 (3H, s), 3, 89—4, 05 (2H, m), 4, 31 (2H, ddd), 4, 87 (1H, dt), 5, 30 (1H, s), 5, 42 (2H, s), 6, 54—6, 72 (2H, m), 6, 83 (1H, d), 6, 88—6, 95 (1H, m), 8, 24 (1H, d), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 577.

8-(4-(Azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina



3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2, 2 g, 3, 81 mmol) se disolvió en DCM (8 ml) a ta. Después de 5 minutos se añadió TFA (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Esto proporcionó 8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (1, 80 g, 99 %) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0, 85 (2H, d), 1, 14 (2H, s), 1, 28 (1H, t), 1, 78 (3H, s), 2, 06 (1H, s), 2, 23 (3H, s), 3, 85—4, 24 (3H, m), 4, 52 (2H, d), 6, 55 (1H, dd), 6, 77 (1H, s), 6, 85 (1H, d), 6, 94 (1H, d), 7, 31 (2H, d), 8, 22 (1H, d), 8, 67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ = 477.

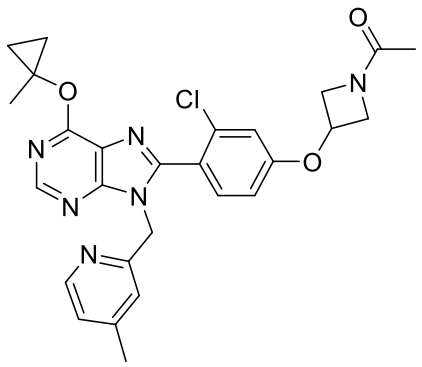
Acetato de 2-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-oxoetilo



Trietilamina (0). 070 ml, 0, 50 mmol) se añadió a 8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (80 mg, 0, 17 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (22, 9 mg, 0, 17 mmol) en DCM (0, 5 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar acetato de 2-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-oxoetilo (50 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR 0, 84 (2H, t), 1, 17 (2H, t), 1, 82 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 2, 24 (3H, s), 4, 07—4, 2 (1H, m), 4, 24—4, 32 (1H, m), 4, 39—4, 51 (1H, m), 4, 53 (2H, s), 4, 61—4, 69 (1H, m), 4, 96—5, 1 (1H, m), 5, 44 (2H, s), 6, 65 (1H, dd), 6, 73 (1H, s), 6, 86 (1H, d), 6, 95 (1H, d), 7, 31 (1H, d), 8, 26 (1H, d), 8, 66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 577.

Ejemplo 40

1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)etan-1-ona

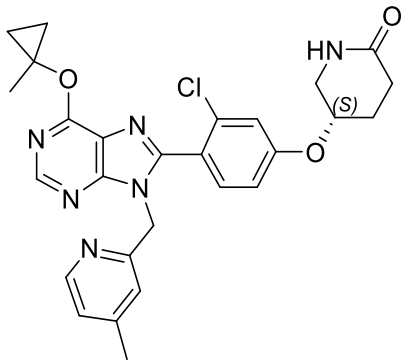


Trietilamina (0). 044 ml, 0, 31 mmol) se añadió a 8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (50 mg, 0, 10 mmol, intermedio del Ejemplo 39) y cloruro de acetilo (8, 23 mg, 0, 10 mmol) en DCM (0, 5 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(3-

(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)etan-1-ona (19 mg, 35 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 0, 96—1, 09 (2H, m), 1, 74 (3H, s), 1, 80 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 3, 78 (1H, dd), 4, 06—4, 14 (1H, m), 4, 30 (1H, dd), 4, 54—4, 62 (1H, m), 5, 12 (1H, tt), 5, 35 (2H, s), 6, 85—6, 94 (2H, m), 7, 04 (1H, d), 7, 11 (1H, d), 7, 43 (1H, d), 8, 15—8, 21 (1H, m), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 519.

Ejemplo 41

(S)-5-(3-Cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)piperidin-2-ona

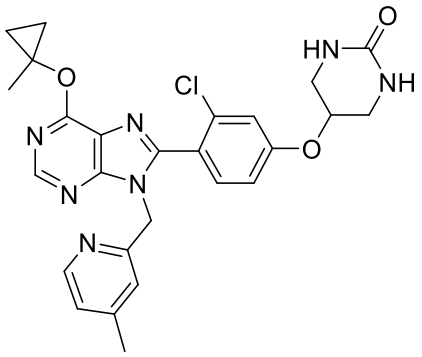


DIAD (0). 12 ml, 0, 59 mmol) se añadieron lentamente a 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 12 mmol, intermedio del Ejemplo 25), (R)-5-

hidroxipiperidin-2-ona (68, 2 mg, 0, 59 mmol) y trifenilfosfina (155 mg, 0, 59 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C durante un periodo de 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xselect Peptide CSH C18 OBD Prep, 30*150 mm, 5 mm), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contienen 10 mmol/l NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)piperidin-2-ona (18 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 1, 96—2, 08 (2H, m), 2, 20 (3H, s), 2, 21—2, 31 (2H, m), 3, 29 (1H, d), 3, 46 (1H, d), 4, 92 (1H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 87 (1H, s), 6, 99—7, 07 (2H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 38 (1H, d), 7, 46 (1H, s), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 519.

Ejemplo 42

5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

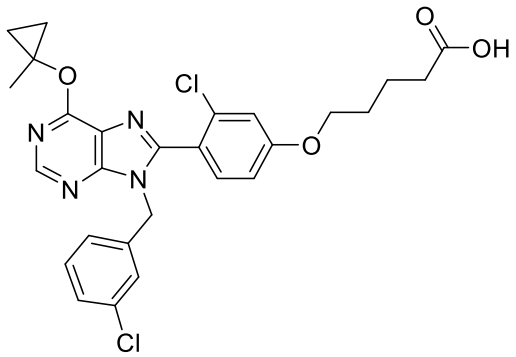


DIAD (121 mg, 0, 59 mmol) se añadieron lentamente a 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 12 mmol, intermedio del Ejemplo 25), 5-hidroxitetrahidropirimidin-2(1H)-ona (69 mg, 0, 59 mmol) y trifenilfosfina (155 mg, 0, 59 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-

il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (6, 5 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 74 (3H, s), 2, 20 (3H, s), 3, 28 (2H, t), 3, 35—3, 46 (2H, m), 4, 88 (1H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 13—6, 18 (2H, m), 6, 88 (1H, s), 6, 99—7, 07 (2H, m), 7, 27 (1H, d), 7, 40 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 520.

Ejemplo 43

Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)pentanoico

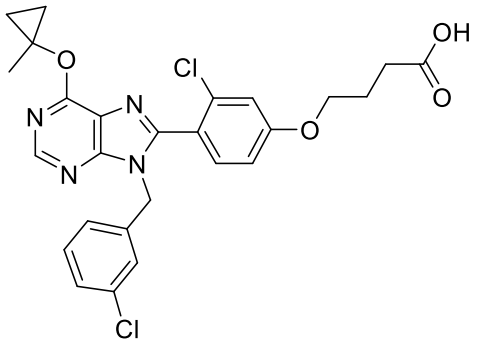


K_2CO_3 (78 mg, 0, 57 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 11 mmol, intermedio del Ejemplo 32) y 5-bromopentanoato de metilo (110 mg, 0, 57 mmol) en MeCN (2 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (20 ml) y se lavó secuencialmente con

agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto crudo se redisolvió en el disolvente mixto de THF (3, 0 ml) y agua (0, 6 ml), seguido de la adición de hidróxido de sodio (91 mg, 2, 27 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)pentanoico (6, 5 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 62—1, 7 (2H, m), 1, 71—1, 81 (5H, m), 2, 28 (2H, t), 4, 09 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 85 (1H, d), 6, 96 (1H, s), 7—7, 08 (1H, m), 7, 21—7, 32 (3H, m), 7, 42 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 541.

Ejemplo 44

Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butanoico

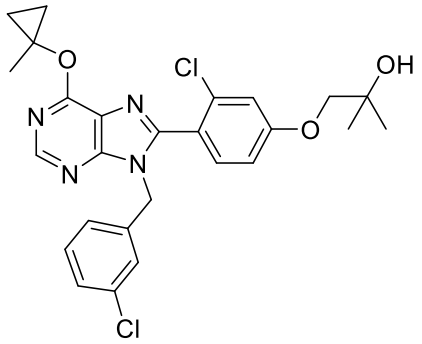


K_2CO_3 (78 mg, 0, 57 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (50 mg, 0, 11 mmol, intermedio del Ejemplo 32) y 4-bromobutanoato de metilo (103 mg, 0, 57 mmol) en MeCN (2 ml) a 25 °C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se redisolvió en el disolvente mixto de THF (3, 0 ml) y agua (2, 0 ml), seguido de la adición de hidróxido de sodio (45 mg, 1, 13 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm), utilizando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 4-(3-cloro-

4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butanoico (6, 1 mg, 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, d), 1, 96 (2H, s), 2, 36 (2H, s), 4, 10 (2H, s), 5, 29 (2H, s), 6, 84 (1H, d), 6, 96 (1H, s), 7, 04 (1H, d), 7, 19—7, 29 (3H, m), 7, 42 (1H, dd), 8, 63 (1H, d). Un protón no observado. m/z: ES+ [M+H]+ 527.

Ejemplo 45

1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol

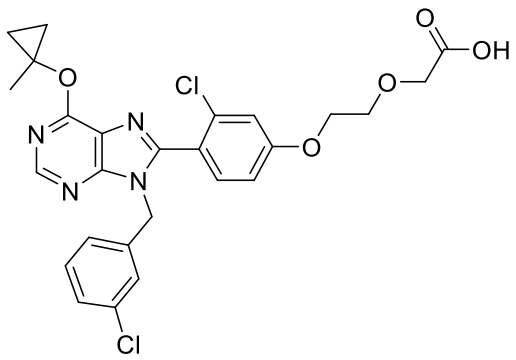


RockPhos Pd G3 (4, 3 mg, 5, 2 µmol) se añadió a Cs_2CO_3 (50 mg, 0, 15 mmol), 2-metilpropano-1,2-diol (9, 3 mg, 0, 10 mmol) y 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (50 mg, 0, 10 mmol, intermedio del Ejemplo 25) en tolueno (0, 5 ml) a ta durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto

crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: YMC-Actus Triant C18 ExRs, 30*150 mm, 5 µm), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contienen 10 mmol/l NH_4HCO_3 y 0, 05 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (17 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 20 (5H, s), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (3H, s), 3, 80 (2H, s), 4, 68 (1H, s), 5, 35 (2H, s), 6, 86 (1H, s), 6, 96 (1H, dd), 7, 01—7, 07 (1H, m), 7, 18 (1H, d), 7, 36 (1H, d), 8, 18 (1H, d), 8, 57 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 494.

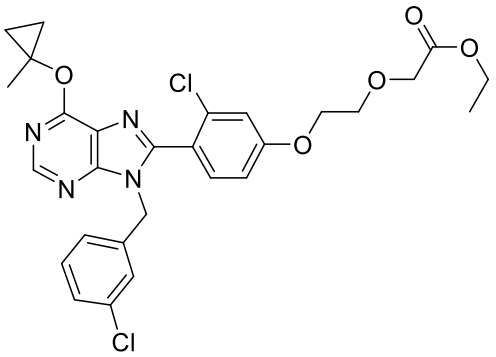
Ejemplo 46

Ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético



Hidróxido de sodio (112 mg, 2, 80 mmol) se añadió a 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acetato de etilo (200 mg, 0, 35 mmol) en THF (2, 0 ml) y agua (0, 40 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19*150 mm, 5 mm), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 10 mmol/l NH_4HCO_3 y 0, 1 % amoniaco ac.) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético (27 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 73 (3H, s), 3, 83 (2H, t), 3, 90 (2H, s), 4, 22 (2H, t), 5, 29 (2H, s), 6, 84 (1H, d), 6, 97 (1H, t), 7, 06 (1H, dd), 7, 2—7, 31 (3H, m), 7, 43 (1H, d), 8, 63 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 543.

2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acetato de etilo



Cs_2CO_3 (1, 11 g, 3, 40 mmol) se añadió a 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (300 mg, 0, 68 mmol, intermedio del Ejemplo 32) y 2-(2-cloroetoxi)acetato de etilo (566 mg, 3, 40 mmol) en DMF (20 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acetato de etilo (210 mg, 54 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 02 (2H, t), 1, 21 (3H, t), 1, 74 (3H, s), 3, 83—3, 89 (2H, m), 4, 08—4, 14 (2H, m), 4, 21 (2H, s), 4, 23—4, 27 (2H, m), 5, 29 (2H, s), 6, 82—6, 9

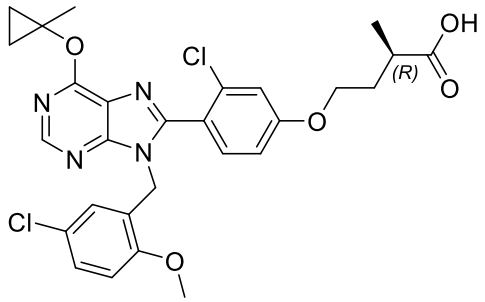
(1H, m), 6, 97 (1H, t), 7, 06 (1H, dd), 7, 19–7, 34 (3H, m), 7, 44 (1H, d), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 571.

Tabla 1B: Resultados del ensayo para los Ejemplos 30-46

Ejemplo núm.	**POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50**	**POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media**	**POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media**
30	8, 1	6, 2	<5, 0
31	8, 5	6, 4	<5, 0
32	8, 3	6, 2	<5, 0
33	8, 2	6, 9	<5, 0
34	8, 3	6, 7	<5, 0
35	8, 4	6, 9	<5, 0
36	8, 2	6, 6	<5, 0
37	8, 2	6, 9	<5, 0
38	8, 0	6, 4	<5, 0
39	8, 3	6, 8	<5, 0
40	8, 0	6, 8	<5, 0
41	8, 1	6, 1	<5, 0
42	8, 0	5, 2	<5, 0
43	8, 3	7, 1	<5, 0
44	8, 2	6, 8	<5, 0
45	8, 2	6, 7	<5, 0
46	8, 3	5, 9	<5, 0

Ejemplo 47

Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico



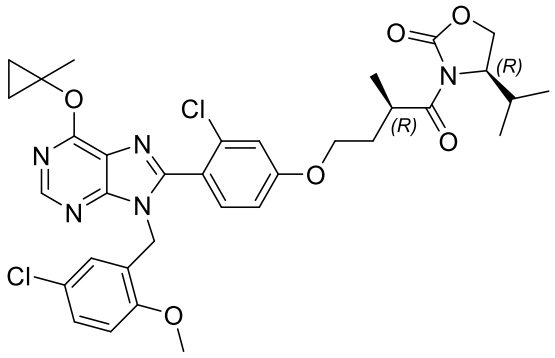
(R)-3-((R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2, 1 g, 3, 08 mmol) se disolvió en THF (21 ml) y se enfrió en hielo. El peróxido de hidrógeno (1, 05 ml, 30, 8 mmol) se añadió gota a gota, seguido de la adición gota a gota de hidrato de hidróxido de litio (0, 2 M en agua, 23, 1 ml, 4, 61 mmol) manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a ta y se agitó durante una hora. Sulfito de hidrógeno de sodio (1, 60 g, 15, 4 mmol), disuelto en agua (15 ml), se añadió lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se pasaron a través de un papel de filtro de separación de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contenían en volumen 1 % de

amoniaco concentrado (28-30 % en agua)) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para eliminar MeCN, la fase acuosa se neutralizó con 0, 2M HCl, y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) seguido de salmuera (100 ml), después se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (1, 59 g, 90 %) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 82 – 0, 87 (2H, m), 1, 01 – 1, 05 (2H, m), 1, 16 (3H, d), 1, 74 (3H, s), 1, 80 (1H, dq), 2, 07 (1H, dq), 2, 57 (1H, p), 3, 53 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 76 (1H, d), 6, 89 (1H, d), 7, 01 (1H, dd), 7, 18 (1H, d), 7, 24 (1H, dd), 7, 39 (1H, d), 8, 62 (1H, s), 12, 21 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 571. (571, 4). El análisis quiral se midió mediante HPLC quiral usando una columna ChiralPak IK, 150 x 3, 0 mm, de 3 um, fase móvil: 20:80:0, 1 acetato de etilo: heptano: TFA (isocrático), velocidad de flujo: 0, 4 ml/min, longitud de onda UV: 254 nm, tiempo de retención = 11, 8 minutos (otro enantiómero, tiempo de retención = 13, 1 minutos)

El (R)-3-((R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

usado como un material de partida se preparó de la siguiente manera.

(R)-3-((R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

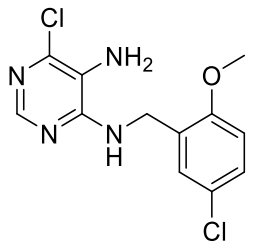


3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (1, 45 g, 3, 08 mmol), (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1, 25 g, 4, 28 mmol) se disolvieron en DMF (15 ml) y se añadió carbonato de potasio (1, 70 g, 12, 3 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 3 h. A continuación, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (50 ml) seguido de agua (50 ml). Las fases se separaron, después los orgánicos se lavaron adicionalmente con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Los orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba, se concentraron al vacío y el producto crudo se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-3-((R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2, 10 g, 100 %) como una espuma. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 (3H, d), 0, 83 – 0, 87 (5H, m), 1 – 1, 05 (2H, m), 1, 20 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 79 – 1, 86 (1H, m), 2, 1 – 2, 2 (2H, m), 3, 53 (3H, s), 3, 8 – 3, 9 (1H, m), 4, 06 (2H, dq), 4, 25 – 4, 32 (2H, m), 4, 43 (1H, dt), 5, 24 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 89 (1H, d), 6, 98 (1H, dd), 7, 15 (1H, d), 7, 24 (1H, dd), 7, 39 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 682. (682, 4)

El 3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol utilizado como material de partida se preparó como sigue:

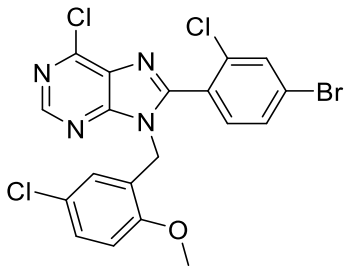
<u>6-cloro-N4-(5-cloro-2-metoxibencil)pirimidina-4,5-diamina</u>



Al clorhidrato de (5-cloro-2-metoxifenil)metanamina (23, 58 g, 113, 3 mmol) y 4,6-

dicloropirimidin-5-amina (16, 87 g, 102, 9 mmol) en butan-1-ol (170 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (54 ml, 310 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 9 h. A continuación, se dejó enfriar a TA y se filtró. La torta se lavó con agua y después con DCM, y se secó para obtener 6-cloro-N4-(5-cloro-2-metoxibencil)pirimidina-4,5-diamina (28). 38 g, 92 %) como un sólido beige. Después se lavaron los licores madre con agua y se concentraron *al vacío*. Se añadió DCM, los sólidos se filtraron y se lavaron adicionalmente con DCM. Después del secado, adicionalmente 6-cloro-N4-(5-cloro-2-metoxibencil)pirimidin-4,5 -diamina (1, 52 g, 4, 9 %) se obtuvo como un sólido beige. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3, 83 (3H, s), 4, 56 (2H, d), 5, 12 (2H, s), 7, 03 (1H, d), 7, 15 (1H, d), 7, 17 (1H, t), 7, 29 (1H, dd), 7, 72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 299. (299, 1)

8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina

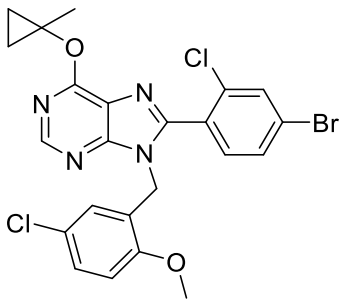


A un matraz se añadieron 4-bromo-2-clorobenzaldehído (1, 16 g, 5, 26 mmol), cloruro de hierro

(III) (0, 204 g, 1, 26 mmol) y 6-cloro-N4-(5-cloro-2-metoxibencil)pirimidina-4,5-diamina (1, 51 g, 5, 04 mmol). Se añadió IPA (25 ml) y la reacción se agitó a 80 °C con un condensador unido al aire durante 24 h. La reacción se enfrió a TA, se agitó al aire durante 24 horas más y después se filtró. La evaporación del disolvente del filtrado brindó 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina como un sólido naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

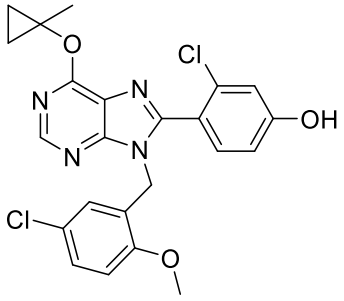
Se purificó una pequeña muestra mediante HPLC preparativa para análisis de NMR (hierro residual que causa ensanchado grave). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3, 46 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 45396, 79 – 6, 93 (2H, m), 7, 26 (1H, dd), 7, 55 (1H, d), 7, 74 (1H, dd), 7, 92 (1H, d), 8, 90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 499. (499, 1)

8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



A un matraz se añadió 8-(4-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina (1, 89 g, 3, 79 mmol), después se añadió una solución de 1-metilciclopropan-1-ol (0, 700 g, 9, 71 mmol) en THF (19 ml). La mezcla se enfrió sobre hielo y después se añadió hidruro de sodio (en aceite de parafina, 742 mg, 18, 5 mmol) en porciones. La reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante 5 horas. La reacción se enfrió sobre hielo y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. (5 ml). Después se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se pasó a través de un filtro. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (1, 723 g, 85 %) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0, 82 – 0, 86 (2H, m), 1, 14 – 1, 2 (2H, m), 1, 81 (3H, s), 3, 55 (3H, s), 5, 33 (2H, s), 6, 62 (1H, d), 6, 74 (1H, d), 7, 09 – 7, 14 (2H, m), 7, 40 (1H, dd), 7, 67 (1H, d), 8, 68 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 533. (533, 2)

3-Cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol

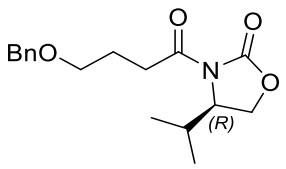


Se añadió una solución de dioxano (110 ml) y agua (110 ml) a un matraz de 3 bocas que contenía 8-(4-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (21, 9 g, 41, 0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1, 85 g, 2, 02 mmol), hidróxido de potasio (5, 15 g, 91, 8 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (1, 74 g, 4, 10 mmol). Se evacuó la atmósfera y se rellenó con nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 50 minutos a 80 °C, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (250 ml) que contenía HCl 2 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), los compuestos orgánicos se combinaron mediante frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (16, 65 g, 86 %) como

un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 8 — 0, 86 (2H, m), 0, 98 — 1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 3, 55 (3H, s), 5, 24 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 83 (1H, dd), 6, 90 (1H, d), 6, 95 (1H, d), 7, 24 (1H, dd), 7, 29 (1H, d), 8, 60 (1H, s), 10, 41 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 471. (471, 3)

El (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona se preparó como sigue:

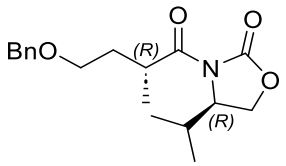
(R)-3-(4-(benciloxi)butanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



1,3-Diisopropilcarbodiimida (56, 1 g, 444, 41 mmol) se añadió en una porción a ácido 4-(benciloxi)butanoico (86 g, 444, 41 mmol), (R)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (57, 4 g, 444, 41 mmol) y DMAP (54, 3 g, 444, 41 mmol) en DCM (50 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 5 horas. Otra reacción se ejecutó usando las mismas condiciones, partiendo de 37, 6 g de ácido 4-(benciloxi)butanoico. Los dos lotes se combinaron y la mezcla se vertió en una mezcla de hielo y HCl 1N (ac., 700 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (300 ml), $NaHCO_3$ sat. (ac., 300 ml), NaCl (ac., 300 mL), se

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo resultante se cargó en una almohadilla de gel de sílice (700 g, 15 cm de diámetro, 30 cm de profundidad), gradiente de elución de 0 a 16 % de EtOAc en éter de petróleo, después se evaporó para dar 170 g de producto que se repurificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (R)-3-(4-(benciloxi)butanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (130 g, 58 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 (3H, d), 0, 84 (3H, d), 1, 74—1, 92 (2H, m), 2, 17 (1H, m), 2, 75—3, 08 (2H, m), 3, 47 (2H, t), 4, 27 (2H, d), 4, 34 (1H, ddd), 4, 46 (2H, s), 7, 12—7, 51 (5H, mm). *m/z*: ES+ [M+H]+ 306.

(R)-3-((R)-4-(benciloxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

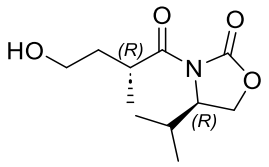


En un matraz de tres bocas de 2 l equipado con un embudo de goteo de 200 mL y un termómetro se cargó (R)-3-(4-(benciloxi)butanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (40 g, 131 mmol) y THF (400 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -75 °C bajo nitrógeno y se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió NaHMDS (131 ml, 262 mmol) gota a gota

a través del embudo de goteo de 200 ml a -75 °C bajo nitrógeno para que la temperatura no se elevara por encima de -70 °C y se agitó a -75 °C durante 0, 5 h. después se equipó un embudo de goteo de 50 ml en el matraz de tres bocas anterior, y el sistema se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Yoduro de metilo (41, 0 ml, 655 mmol) se añadió gota a gota a través del embudo de goteo de 50 ml a -75 °C y la temperatura no se elevó por encima de -70 °C después se agitó a -70 °C durante 2 horas. Después se añadió NaHMDS (32, 7 ml, 65, 5 mmol) gota a gota mediante jeringa a la mezcla de reacción anterior a -70 °C bajo nitrógeno para que la temperatura no se elevara por encima de -65 °C y se agitó a -70 °C durante 0, 5 h. Se añadió yoduro de metilo (8, 20 ml, 131 mmol) a -70 °C mediante jeringa y la temperatura no se elevó por encima de -65 °C después se agitó a -70 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo y NH_4Cl (ac., 400 ml) y agua (400 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. La reacción se repitió 3 veces a escala de 40 g y una vez a escala de 5 g. Los productos crudos se combinaron (~240 g) y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-3-((R)-4-(benciloxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (125 g, 72 %, dr

90:10) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 75 (3H, d), 0, 81 (3H, d), 1, 10 (3H, d), 1, 53—1, 66 (1H, m), 1, 89—2, 02 (1H, m), 2, 04—2, 17 (1H, m), 3, 37—3, 48 (2H, m), 3, 72—3, 86 (1H, m), 4, 09 (1H, t), 4, 30—4, 31 (2H, m), 4, 39 (2H, s), 7, 21—7, 40 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 320.

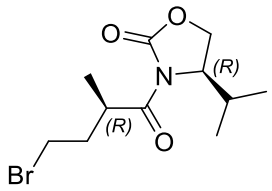
(R)-3-((R)-4-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



(R)-3-((R)-4-(benciloxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (40 g, 125, 2 mmol) se disolvió en etanol (400 ml), y Pd fresco sobre carbón vegetal (4, 0 g, 0, 09 mmol) se añadió bajo nitrógeno. El matraz de 1 l se equipó con un globo de hidrógeno, se evacuó y se rellenó de hidrógeno 3 veces; después se ajustó con otro globo de hidrógeno, se evacuó y se rellenó nuevamente con hidrógeno 1 vez. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 8 horas. La reacción se repitió tres veces en una escala de 5 g, 40 g y 36 g. Las mezclas de reacción se combinaron, se filtraron a través de celite y se lavaron con DCM:EtOH (v/v = 10:1, 1 l x 3). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (R)-3-((R)-4-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-

isopropiloxazolidin-2-ona (84 g, 96 %) como un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 (3H, d), 0, 86 (3H, d), 1, 12 (3H, d), 1, 40—1, 55 (1H, m), 1, 77—1, 92 (1H, m), 2, 08—2, 24 (1H, m), 3, 34—3, 43 (2H, m), 3, 66—3, 83 (1H, m), 4, 27—4, 33 (2H, m), 4, 34—4, 44 (2H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 230.

(R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



A una botella redonda de tres bocas de 1 l se añadió (R)-3-((R)-4-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (10 g, 43, 6 mmol) y THF (300 ml), después la mezcla se enfrió en un baño de agua helada a 5 °C. CBr_4 (87 g, 261. Se añadió 69 mmol) seguido de la adición en porciones de trifenilfosfina (68, 6 g, 261, 7 mmol) para que la temperatura no se elevara por encima de 15 °C. La mezcla resultante se agitó (agitación mecánica) a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con THF (200 ml x 3). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el crudo.

La reacción se repitió en una escala de 10 g. Los productos crudos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (20 g, dr 90:10) como un sólido amarillo.

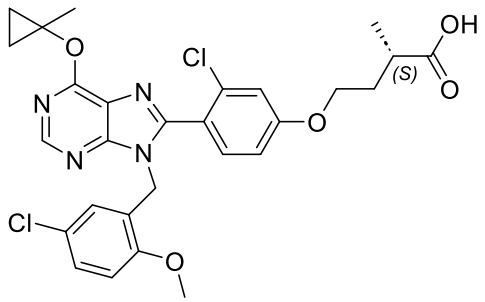
La reacción completa se repitió partiendo de 40 g para proporcionar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona adicional.

Todos los lotes (de la reacción de 10 g, 30 g y 40 g) se combinaron, se suspendieron en heptano (380 ml, 10 volúmenes), se llevaron a reflujo para disolverse, se dejaron enfriar y se formaron cristales. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (26 g) como un sólido cristalino blanco, que se volvió a purificar por cristalización a partir de pentano (260 ml, 10 volúmenes) y se secó para proporcionar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (20 g, lote 1) como un sólido cristalino blanco. El filtrado se combinó y se concentró para obtener un producto impuro (~18 g) y después se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido (13 g) que se volvió a purificar por cristalización en pentano (100 ml x 2, 5 volúmenes x 2)

dos veces y se secó para proporcionar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (10 g) como un sólido cristalino blanco (lote 2). El licor madre impuro se combinó y se concentró para dar un sólido (~5 g) que se volvió a purificar por cromatografía en gel de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido (3 g) que se volvió a purificar por cristalización en pentano (15 ml, 5 volúmenes) y se secó para proporcionar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2 g) como un sólido cristalino blanco (lote 3). Los tres lotes se combinaron para dar (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (32, 0 g, 31, 4 %) como un sólido cristalino blanco (98:2 dr). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 78 (3H, d), 0, 85 (3H, d), 1, 14 (3H, d), 1, 79—1, 94 (1H, m), 2, 05—2, 29 (2H, m), 3, 42—3, 56 (2H, m), 3, 69—3, 84 (1H, m), 4, 26—4, 35 (2H, m), 4, 35—4, 44 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 292.

Ejemplo 48

Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico

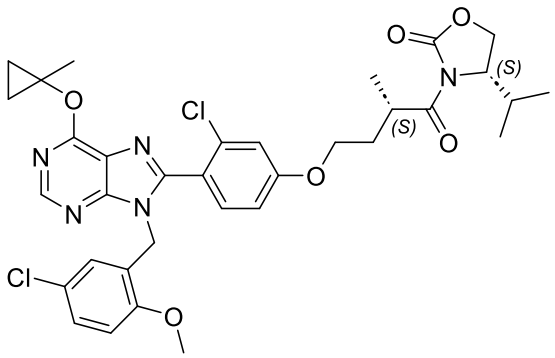


El ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico se preparó de manera similar al Ejemplo 47, a partir de (S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1, 67 g, 2, 45 mmol) para producir ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (1, 17 g, 83 %) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 84 – 0, 88 (2H, m), 1, 01 – 1, 05 (2H, m), 1, 16 (3H, d), 1, 74 (3H, s), 1, 80 (1H, dq), 2, 07 (1H, dq), 2, 57 (1H, p), 3, 53 (3H, s), 4, 11 (2H, t), 5, 25 (2H, s), 6, 76 (1H, d), 6, 89 (1H, d), 7, 01 (1H, dd), 7, 18 (1H, d), 7, 24 (1H, dd), 7, 39 (1H, d), 8, 62 (1H, s), 12, 22 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 571. (571, 3) El análisis quiral se midió mediante HPLC quiral usando un ChiralPak IK, 150 x 3, 0 mm, de 3 um, fase móvil: 20:80:0, 1 acetato de etilo: heptano: TFA (isocrático), velocidad de flujo: 0, 4 ml/min, longitud de

onda UV: 254 nm, tiempo de retención = 13, 1 minutos (otro enantiómero, tiempo de retención = 11, 8 minutos)

El ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico utilizado como material de partida se preparó como sigue.

Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico

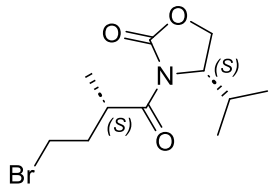


El ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico se preparó de manera similar al Ejemplo 47, a partir de 3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (Intermedio en el Ejemplo 47) y (S)-3-((S)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona para producir (S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil)-

4-isopropiloxazolidin-2-ona (1, 67 g, 96 %) como una espuma. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 80 (3H, d), 0, 84 – 0, 87 (5H, m), 1 – 1, 04 (2H, m), 1, 20 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 1, 82 (1H, dq), 2, 11 – 2, 23 (2H, m), 3, 53 (3H, s), 3, 81 – 3, 89 (1H, m), 4, 05 – 4, 11 (2H, m), 4, 29 (2H, q), 4, 43 (1H, dt), 5, 24 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 89 (1H, d), 6, 98 (1H, dd), 7, 15 (1H, d), 7, 24 (1H, dd), 7, 38 (1H, d), 8, 61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 682. (682, 3)

El (S)-3-((S)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona usado como material de partida se preparó como sigue.

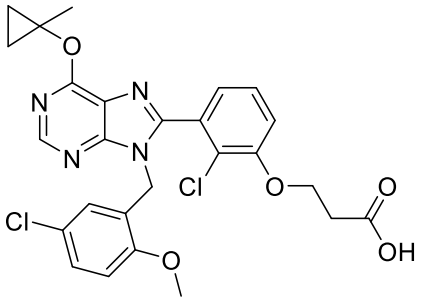
(S)-3-((S)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



Se preparó (S)-3-((S)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona de manera similar al Ejemplo 47, comenzando con (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona en su lugar. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 0, 79 (3H, d), 0, 85 (3H, d), 1, 14 (3H, d), 1, 87 (1H, dq), 2, 14 (1H, ddp), 2, 21 (1H, dq), 3, 44 – 3, 53 (2H, m), 3, 78 (1H, h), 4, 26 – 4, 36 (2H, m), 4, 40 (1H, dt). *m/z*: ES+ [M+H]+ 294. (294, 1)

Ejemplo 49

Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico

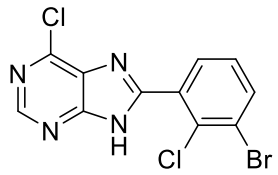


Clorito de sodio (34, 2 mg, 0, 38 mmol) se añadió a hipoclorito de sodio (0, 06 ml, 0, 97 mmol), TEMPO (2, 66 mg, 0, 02 mmol) y 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol (100 mg, 0, 19 mmol) en MeCN (3 ml) y regulador Na_3PO_4 ac. (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con 2M HCl. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm) usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes.

Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y se liofilizaron para proporcionar ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico (58, 0 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 72 (2H, s), 3, 51 (3H, d), 4, 26—4, 35 (2H, m), 5, 23 (2H, s), 6, 81 (1H, d), 6, 87 (1H, dd), 7, 01—7, 04 (1H, m), 7, 24 (1H, dt), 7, 35—7, 44 (2H, m), 8, 63 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 543.

El 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol utilizado como material de partida se preparó como sigue.

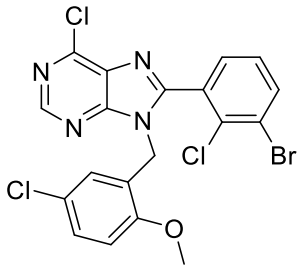
8-(3-Bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina



Cloruro férrico (50, 5 g, 311 mmol) se añadió lentamente a 6-cloropirimidina-4,5-diamina (15 g, 104 mmol) y 3-bromo-2-clorobenzaldehído (22, 77 g, 104 mmol) en IPA (300 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se lavó con agua (750 ml), se filtró y el sólido

resultante se recogió y se vertió en THF (1 l). Se filtró la solución y se recogió el filtrado. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (15, 0 g, 42 %) como un sólido amarillo utilizado sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7, 19 (1H, s), 7, 47—7, 64 (2H, m), 7, 89 (1H, s), 8, 98 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 343.

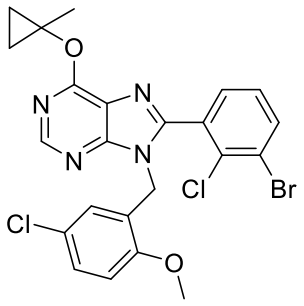
8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina



8-(3-Bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (8, 0 g, 23, 3 mmol) se añadió a 4-cloro-2-(clorometil)-1-metoxibenceno (4, 44 g, 23, 3 mmol) y DIPEA (12, 2 ml, 69, 8 mmol) en MeCN (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras

se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina (9, 00 g, 78 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3, 45 (3H, s), 5, 34 (2H, s), 6, 79—6, 89 (2H, m), 7, 24 (1H, dd), 7, 44 (1H, t), 7, 62 (1H, dd), 8, 01 (1H, dd), 8, 91 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 497.

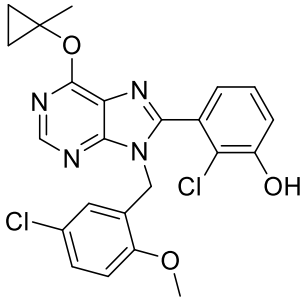
8-(3-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina



NaH (3, 21 g, 80, 23 mmol) se añadió a 15-corona-5 (0, 353 g, 1, 60 mmol), 1-metilciclopropan-1-ol (2, 314 g, 32, 09 mmol) y 8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-9H-purina (8 g, 16, 05 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc

en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(3-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (8, 00 g, 93 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81—0, 85 (2H, m), 0, 98—1, 04 (2H, m), 1, 73 (3H, s), 3, 48 (3H, s), 5, 27 (2H, s), 6, 84—6, 89 (2H, m), 7, 22 (1H, dd), 7, 40 (1H, t), 7, 54 (1H, dd), 7, 96 (1H, dd), 8, 67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 533.

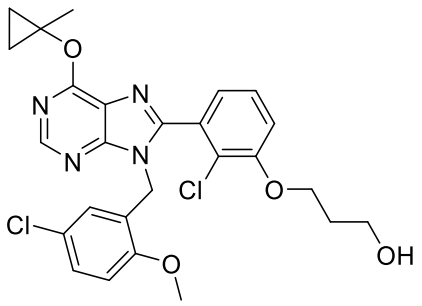
2-Cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol



8-(3-bromo-2-clorofenil)-9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina (2 g, 3, 74 mmol) se añadió a KOH (0, 420 g, 7, 49 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0, 343 g, 0, 37 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0, 159 g, 0, 37 mmol) en 1,4-dioxano: agua (1:1, 40 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x

250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (1, 50 g, 85 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81—0, 91 (2H, m), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 3, 54 (3H, s), 5, 24 (2H, s), 6, 77 (1H, d), 6, 86—6, 92 (2H, m), 7, 15 (1H, dd), 7, 21—7, 28 (2H, m), 8, 62 (1H, s), 10, 57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 471.

3-(2-Cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol

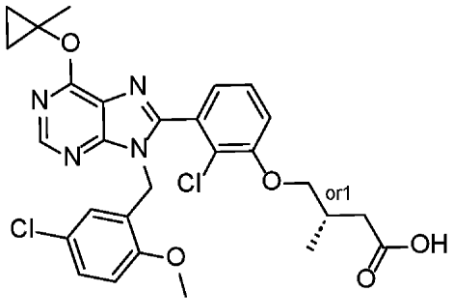


2-Cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (300 mg, 0, 64 mmol) se añadió a 3-bromopropan-1-ol (88 mg, 0, 64 mmol) y K_2CO_3 (88 mg, 0, 64 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se

agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo, que se purificó por cromatografía flash de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol (250 mg, 74 %) como un aceite incoloro que solidificó al asentarse. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 83—0, 86 (2H, m), 1, 03 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 1, 9—1, 94 (2H, m), 3, 51 (3H, s), 3, 61 (2H, q), 4, 20 (2H, t), 4, 59 (1H, t), 5, 24 (2H, s), 6, 78 (1H, d), 6, 88 (1H, d), 7, 03 (1H, dd), 7, 24 (1H, dd), 7, 34 (1H, dd), 7, 38—7, 42 (1H, m), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 529.

Ejemplo 50

Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)



Isómero 1

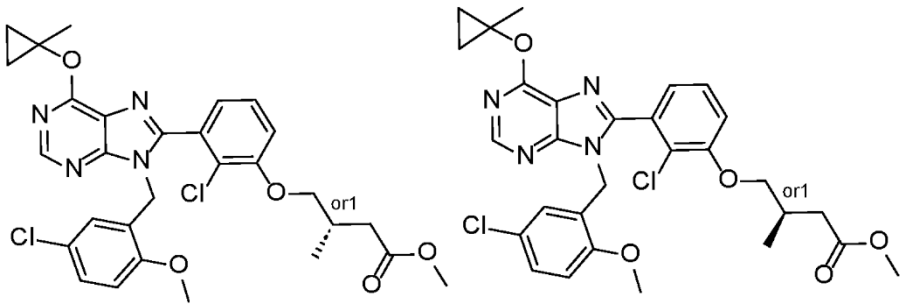
(estereoquímica absoluta desconocida)

LiOH (14). 72 mg, 0, 61 mmol se añadió a 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (Isómero 1) (120 mg, 0, 20 mmol en THF:agua (1:1, 3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con HCl, se virtió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm) usando mezclas cada vez de agua menos polares (que contenían 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y se liofilizaron para proporcionar ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1) (40, 0 mg, 34 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, d),

0, 93—1, 08 (5H, m), 1, 74 (3H, s), 2, 19 (1H, dd), 2, 35 (1H, dt), 2, 42—2, 48 (1H, m), 3, 51 (3H, s), 3, 94—4, 21 (2H, m), 5, 24 (2H, s), 6, 78 (1H, d), 6, 87 (1H, d), 7, 03 (1H, dd), 7, 22 (1H, dd), 7, 33 (1H, d), 7, 39 (1H, t), 8, 64 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 571.

El 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (Isómero 1) utilizado como material de partida se preparó como sigue.

El 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (Isómero 1 y 2)



Isómero 1 Isómero 2

(estereoquímica absoluta desconocida)

K_2CO_3 (308 mg, 2, 23 mmol) se añadió a 4-bromo-3-metilbutanoato (290 mg, 1, 49 mmol, racémico), 2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (350 mg, 0, 74 mmol, Intermedio Ejemplo 49) en MeCN (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C

durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se evaporaron a sequedad para dar 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (mezcla racémica). Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (CHIRALPAK IH-3 4, 6 x 50 mm (3 µm), fase móvil: Hexano (0). 1 % DEA): EtOH (80 : 20) isocrático. Las fracciones que contenían el enantiómero que eluyó primero se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (Isómero 1) (130 mg, 30 %) como un sólido blanco. Las fracciones que contenían el enantiómero que eluyó en segundo lugar se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (100 mg, 23 %) (Isómero 2) como un sólido blanco.

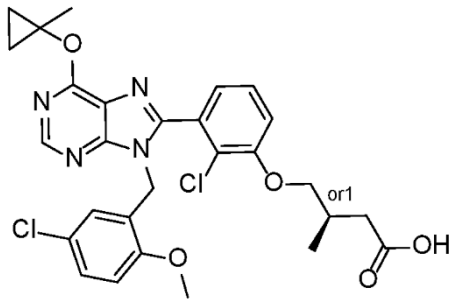
Isómero 1: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 83 (2H, s), 1, 05 (5H, q), 1, 73 (3H, s), 2, 37 (2H, ddd), 2, 58 (1H, dd), 3, 50 (3H, s), 3, 61 (3H, s), 4, 01 (2H, d), 5,

25 (2H, s), 6, 93 (2H, s), 7, 04 (1H, d), 7, 15—7, 51 (3H, m), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 585.

Isómero 2: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 0, 81—0, 89 (2H, m), 1, 01—1, 08 (5H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 38 (2H, ddt), 2, 56—2, 64 (1H, m), 3, 50 (3H, s), 3, 61 (3H, s), 3, 96—4, 05 (2H, m), 5, 25 (2H, s), 6, 77 (1H, d), 6, 87 (1H, s), 7, 04 (1H, dd), 7, 21 (1H, dd), 7, 33 (1H, d), 7, 39 (1H, t), 8, 64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ = 585.

Ejemplo 51

Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)



Isómero 2

(estereoquímica absoluta desconocida)

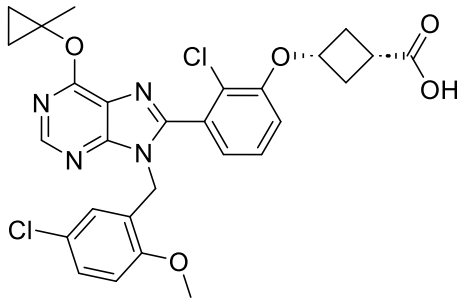
Preparado de manera similar al Ejemplo 50, usando 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoato (Isómero 2) (90 mg, véase el intermedio del Ejemplo 50) para producir ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-

metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2) como un sólido blanco (30 mg, 34 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 85 (2H, t), 0, 95–1, 08 (5H, m), 1, 73 (3H, s), 2, 18 (1H, dd), 2, 36 (1H, dq), 2, 45 (1H, dd), 3, 49 (3H, s), 3, 97 (1H, dd), 4, 04 (1H, dd), 5, 24 (2H, s), 6, 78 (1H, d), 6, 86 (1H, d), 7, 02 (1H, dd), 7, 22 (1H, dd), 7, 33 (1H, dd), 7, 38 (1H, t), 8, 64 (1H, s). Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 571.

Ejemplo 52

Ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico

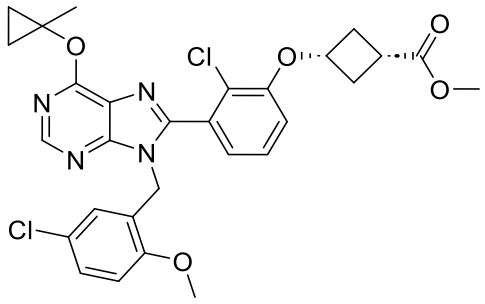


LiOH (13). 54 mg, 0, 57 mmol) se añadió a (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (110 mg, 0, 19 mmol) en THF:H_2O (1:1, 5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2

horas, después se enfrió y se ajustó a pH 5 con HCl 2M. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido blanco, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm) usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0,1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico (57, 0 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 81—0, 86 (2H, m), 1, 02 (2H, d), 1, 74 (3H, s), 2, 24 (2H, dd), 2, 72 (3H, s), 3, 49 (3H, s), 4, 75 (1H, d), 5, 24 (2H, s), 6, 77 (1H, d), 6, 88 (1H, d), 6, 99—7, 03 (1H, m), 7, 18 (1H, d), 7, 23 (1H, dd), 7, 36 (1H, t), 8, 64 (1H, s) Un protón no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 569.

El (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo utilizado como material de partida se preparó como sigue.

<u>(1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo</u>

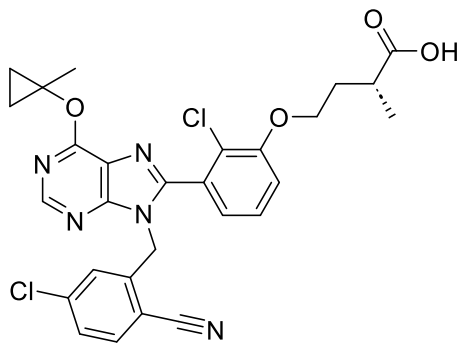


2-Cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenol (140 mg, 0. Se añadieron 30 mmol, Intermedio Ejemplo 49) a (1r,3r)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (77 mg, 0, 59 mmol), diisopropilo (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato (0, 28 ml, 1, 49 mmol) y trifenilfosfina (390 mg, 1, 49 mmol) en THF (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de sílice flash, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (140 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 78—0, 85 (2H, m), 1, 00 (2H, d), 1, 72 (3H, s), 2, 26 (2H, dt), 2, 74—2, 84 (2H, m), 2, 86—2, 96 (1H, m), 3, 48 (3H, s), 3, 62

(3H, s), 4, 78 (1H, q), 5, 22 (2H, s), 6, 75 (1H, d), 6, 86 (1H, d), 6, 99—7, 03 (1H, m), 7, 16 (1H, dd), 7, 21 (1H, dd), 7, 35 (1H, t), 8, 62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 583.

Ejemplo 53

Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico

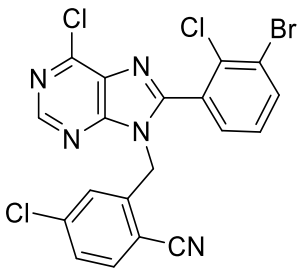


LiOH (30). 0 mg, 1, 25 mmol) se añadió a 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((R)-4-((R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (170 mg, 0, 25 mmol) en agua (1 ml) y THF (3 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm) usando

mezclas de agua cada vez menos polares (que contienen 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (38, 0 mg, 26, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t), 1, 03 (2H, t), 1, 15 (3H, d), 1, 75 (3H, s), 1, 76—1, 81 (1H, m), 2, 03—2, 13 (1H, m), 2, 54—2, 58 (1H, m), 4, 13 (2H, t), 5, 50 (2H, s), 7, 06 (1H, dd), 7, 10 (1H, d), 7, 3—7, 38 (2H, m), 7, 50 (1H, dd), 7, 75 (1H, d), 8, 66 (1H, s); un H no observado. *m/z*: (ES+) [M+H]+ 566

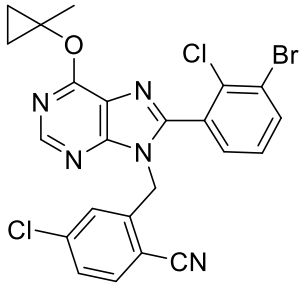
El 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((R)-4-((R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo usado como material de partida se preparó como sigue:

2-((8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo



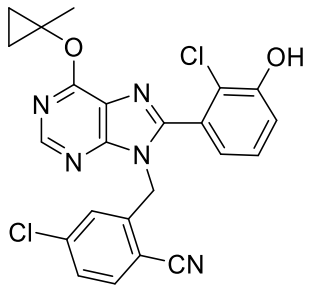
2-(Bromometil)-4-clorobenzonitrilo (5, 03 g, 21, 80 mmol) se añadió a 8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purina (5 g, 14, 54 mmol, ver el Intermedio Ejemplo 49) y K_2CO_3 (6, 03 g, 43, 61 mmol) en MeCN (20 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo (4, 20 g, 58 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 5, 62 (2H, s), 7, 23 (1H, d), 7, 43 (1H, t), 7, 54 (1H, dd), 7, 67 (1H, dd), 7, 78 (1H, d), 7, 99 (1H, dd), 8, 94 (1H, s); *m/z*: (ES+) [M+H]+ 494 {^{37}Cl, 2 ^{35}Cl y ^{79}Br isótopos}

2-((8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo



NaH (0, 583 g, 24, 31 mmol) se añadió a 2-((8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo (4, 0 g, 8, 10 mmol), 1-metilciclopropan-1-ol (1, 17 g, 16, 21 mmol) y 15-corona-5 (0, 268 g, 1, 22 mmol) en THF (80 ml) enfriado a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-((8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo (4, 00 g, 93 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 87 (2H, d), 1, 03 (2H, t), 1, 75 (3H, s), 5, 53 (2H, s), 7, 17 (1H, d), 7, 39 (1H, t), 7, 53 (1H, dd), 7, 59 (1H, dd), 7, 77 (1H, d), 7, 96 (1H, dd), 8, 69 (1H, s). *m/z*: (ES+) [M+H]+ 530 {^{37}Cl, ^{35}Cl y ^{79}Br isótopos}.

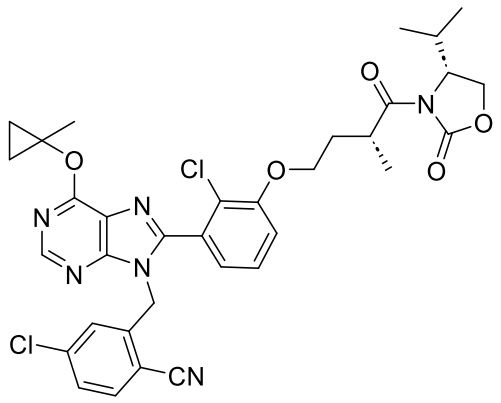
4-Cloro-2-((8-(2-cloro-3-hidroxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo



4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9, 36 g, 36, 85 mmol) se añadió a 2-((8-(3-bromo-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-4-clorobenzonitrilo (3, 9 g, 7, 37 mmol), acetato de potasio (2, 17 g, 22, 11 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0, 541 g, 0, 74 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió perborato de sodio (6, 03 g, 73. A continuación, se añadieron 69 mmol) en agua (20 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de

petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-hidroxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (2, 00 g, 58, 2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 87 (2H, t), 1, 01—1, 06 (2H, m), 1, 75 (3H, s), 5, 50 (2H, s), 6, 91 (1H, dd), 7, 08—7, 11 (1H, m), 7, 13 (1H, d), 7, 22 (1H, dd), 7, 52 (1H, dd), 7, 77 (1H, d), 8, 65 (1H, s), 10, 56 (1H, s). *m/z*: (ES+) [M+H]+ 466.

4-Cloro-2-((8-(2-cloro-3-((R)-4-((R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo

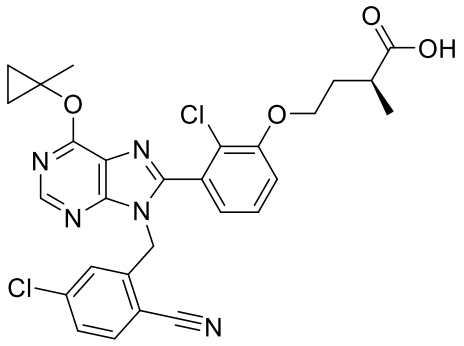


K_2CO_3 (225 mg, 1, 63 mmol) se añadió a 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-hidroxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (190 mg, 0, 41 mmol) y (R)-3-((R)-4-bromo-2-metilbutanoil-4-isopropiloxazolidin-2-ona (143 mg, 0, 49 mmol, véase el Ejemplo Intermedio 47) en MeCN (5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a

45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((R)-4-((R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (207 mg, 75 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76—0, 77 (2H, m), 0, 79—0, 81 (2H, m), 1, 06 (6H, s), 1, 20 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 07—2, 23 (4H, m), 3, 92—4, 00 (1H, m), 4, 05—4, 14 (2H, m), 4, 36—4, 42 (2H, m), 5, 47 (2H, s), 7, 02 (1H, dd), 7, 08 (1H, d), 7, 27—7, 37 (2H, m), 7, 49 (1H, dd), 7, 74 (1H, d), 8, 64 (1H, s). *m/z*: (ES+) [M+H]+ 677.

Ejemplo 54

Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico

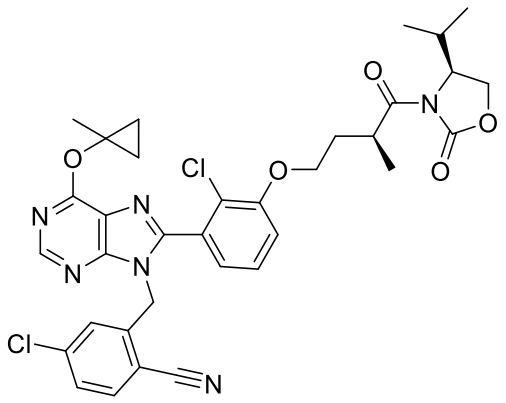


LiOH (31). 8 mg, 1, 33 mmol) se añadió 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((S)-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (180 mg, 0, 27 mmol) en agua (0, 1 ml) y THF (0, 3 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna YMC-Actus Triant C18, 30*75 mm, 3 µm) usando mezclas de agua cada vez menos polares (que contiene 0, 1 % de NH_3 ac. y 10 mmol/l de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (40, 0 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 86 (2H, t),

1, 03 (2H, t), 1, 15 (3H, d), 1, 75 (3H, s), 1, 76—1, 82 (1H, m), 2, 03—2, 14 (1H, m), 2, 54—2, 59 (1H, m), 4, 13 (2H, t), 5, 50 (2H, s), 7, 06 (1H, dd), 7, 10 (1H, d), 7, 3—7, 39 (2H, m), 7, 50 (1H, dd), 7, 75 (1H, d), 8, 66 (1H, s). Un H no visto. *m/z*: (ES+) [M+H]+ 566.

El 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((S)-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo usado como material de partida se preparó como sigue.

4-Cloro-2-((8-(2-cloro-3-((S)-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo



K_2CO_3 (225 mg, 1, 63 mmol) se añadió a 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-hidroxifenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (190 mg, 0, 41 mmol, Ejemplo intermedio 53) y (S)-3-((S)-4-bromo-2-metilbutanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (143 mg, 0,

49 mmol, Ejemplo Intermedio 48) en MeCN (2 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-cloro-2-((8-(2-cloro-3-((S)-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-4-oxobutoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (196 mg, 71 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0, 76—0, 77 (2H, m), 0, 79—0, 81 (2H, m), 1, 06 (6H, s), 1, 20 (3H, d), 1, 73 (3H, s), 2, 07—2, 23 (4H, m), 3, 92—4 (1H, m), 4, 05—4, 14 (2H, m), 4, 36—4, 42 (2H, m), 5, 47 (2H, s), 7, 02 (1H, dd), 7, 08 (1H, d), 7, 27—7, 37 (2H, m), 7, 49 (1H, dd), 7, 74 (1H, d), 8, 64 (1H, s). *m/z*: (ES+) [M+H]+ 677.

Tabla 1C: Resultados del ensayo para los Ejemplos 47-52

Ejemplo núm.	**POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50**	**POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media**	**POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media**
47	8, 2	7, 6	<5, 1
48	8, 3	7, 4	<5, 0
49	8, 1	7, 8	<5, 0
50	8, 2	8, 2	<5, 0
51	8, 2	8, 1	<5, 0
52	8, 4	7, 9	<5, 0

Ejemplo 53: Otros ejemplos

Los siguientes ejemplos en las Tablas T y U se sintetizaron usando métodos similares previamente ejemplificados en los Ejemplos 1-27, 30-46 y 47-54 y se evaluaron como se describe en los Ejemplos 28 y 29.

Tabla T

Ej.#	Nombre:	ES (MH+)	Fórmula	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
T1	2-(3-cloro-4-(9-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	470	C21 H20 Cl N7 O2 S	6, 1	<5, 0	
T2	2-(3-cloro-4-(9-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	454	C21 H20 Cl N7 O3	5, 2	<5, 0	
T3	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)anilina	421	C22 H21 Cl N6 O	8, 1	6, 7	
T4	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	469	C22 H21 Cl N6 O2 S	7, 8	5, 9	<5, 0
T5	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-metiltiazol-5-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	469	C22 H21 Cl N6 O2 S	7, 4	<5, 1	
T6	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-metiltiazol-4-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	469	C22 H21 Cl N6 O2 S	7, 2	5, 1	
T7	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(tiazol-2-il)etil)-9H-	469	C22 H21 Cl N6 O2 S	6, 2	<5, 0	

	purin-8-il)fenil)acetamida					
T8	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(tiazol-5-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	485	C22 H21 Cl N6 O3 S	7, 1	5, 3	
T9	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)bencenosulfonamida	485	C22 H21 Cl N6 O3 S	8	6, 3	<5, 0
T10	2-(3-cloro-4-(9-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	468	C22 H22 Cl N7 O3	5, 7		
T11	Ácido 3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)benzoico	469	C23 H18 Cl2 N4 O3	8, 1	6, 1	
T12	Ácido 2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)benzoico	469	C23 H18 Cl2 N4 O3	8	<5, 0	<5, 0
T13	Ácido 3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzoico	450	C23 H20 Cl N5 O3	8, 2	<5, 0	<5, 0
T14	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	449	C23 H21 Cl N6 O2	8, 2	6, 3	<5, 0
T15	2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ol	486	C23 H21 Cl2 N5 O3	8	7	<5, 0
T16	8-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	484	C23 H22 Cl N5 O3 S	7, 9	6, 1	<5, 0
T17	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((3-metilpiridazin-4-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	464	C23 H22 Cl N7 O2	5	<5, 0	
T18	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metilpiridazin-3-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	464	C23 H22 Cl N7 O2	6, 7	<5, 0	
T19	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-	464	C23 H22 Cl N7 O2	6, 2	<5, 0	

	((6-metilpirimidin-4-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida					
T20	2-(3-cloro-4-(9-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	496	C23 H22 Cl N7 O2 S	7, 6	5, 6	
T21	2-(3-cloro-4-(9-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	480	C23 H22 Cl N7 O3	6, 3	<5, 0	
T22	2-(3-cloro-4-(9-((5-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	480	C23 H22 Cl N7 O3	6, 2	5, 4	
T23	2-(3-cloro-4-(9-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	480	C23 H22 Cl N7 O3	7, 1	5, 9	
T24	2-(3-cloro-4-(9-((4,5-dimetiltiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	483	C23 H23 Cl N6 O2 S	7, 9	6, 1	
T25	2-(3-cloro-4-(9-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	483	C23 H23 Cl N6 O2 S	7, 1	6	
T26	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	483	C23 H23 Cl N6 O2 S	5, 3	6, 5	
T27	2-(3-cloro-4-(9-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	467	C23 H23 Cl N6 O3	5, 2	<5, 0	
T28	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	499	C23 H23 Cl N6 O3 S	8, 0	6, 2	
T29	N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	499	C23 H23 Cl N6 O3 S	8	5, 9	<5, 0

	il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)metansulfonamida					
T30	3-cloro-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)bencenosulfonamida	499	C23 H23 Cl N6 O3 S	7, 8	6, 2	
T31	2-(3-cloro-4-(9-((1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	466	C23 H24 Cl N7 O2	6, 1	<5, 0	
T32	2-(3-cloro-4-(9-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	466	C23 H24 Cl N7 O2	6, 2	5, 7	
T33	2-(3-cloro-4-(9-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	466	C23 H24 Cl N7 O2	6, 3	<5, 0	
T34	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metiletan-1-amina	485	C23 H25 Cl N6 O2 S	7, 9	6, 3	<5, 0
T35	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	517	C24 H20 Cl F3 N6 O2	7, 4	5, 6	
T36	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	517	C24 H20 Cl F3 N6 O2	8, 1	6, 3	
T37	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	517	C24 H20 Cl F3 N6 O2	6, 6	<5, 0	
T38	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	517	C24 H20 Cl F3 N6 O2	6, 9	5, 2	
T39	2-(3-cloro-4-(9-((5-cianopiridin-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-	474	C24 H20 Cl N7 O2	7, 3	5, 2	

	purin-8-il)fenil)acetamida					
T40	2-(3-cloro-4-(9-((2-cianopiridin-4-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	474	C24 H20 Cl N7 O2	7, 1	5, 3	
T41	Ácido 2-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)acético	499	C24 H20 Cl2 N4 O4	8, 2	<5, 1	<5, 0
T42	2-(3-cloro-4-(9-(3-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	466	C24 H21 Cl F N5 O2	8, 1	6, 8	
T43	2-(3-cloro-4-(9-(4-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	466	C24 H21 Cl F N5 O2	8, 1	6, 2	
T44	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ol	520	C24 H21 Cl F3 N5 O3	8, 3	6, 6	
T45	2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	482	C24 H21 Cl2 N5 O2	8, 3	7, 3	
T46	2-(4-(9-(2-(6-bromopiridin-2-il)etil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acetamida	541	C24 H22 Br Cl N6 O2	5, 8	<5, 0	
T47	8-(2-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	486	C24 H22 Cl F2 N5 O2	8, 3	6, 7	
T48	2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acetamida	448	C24 H22 Cl N5 O2	8, 2	6, 7	
T49	Ácido 2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acético	464	C24 H22 Cl N5 O3	8, 1	<5, 0	<5, 0
T50	8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	497	C24 H22 Cl2 N6 O2	8, 6	6, 6	5, 3

T51	2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	513	C24 H22 Cl2 N6 O3	8, 3	6, 8	
T52	3-cloro-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	8, 6	6, 3	<5, 0
T53	N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	8, 2	6, 5	<5, 0
T54	4-cloro-N-metil-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	6, 4	<5, 0	
T55	2-cloro-N-metil-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	7, 7	6, 2	
T56	2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	7, 7	6, 1	<5, 0
T57	2-(4-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	6, 9	<5, 0	
T58	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-metilpiridin-4-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	6, 8	<5, 0	
T59	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((6-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	7, 6	5, 6	
T60	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-metilpiridin-3-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	463	C24 H23 Cl N6 O2	6, 4	5	
T61	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)acetamida	479	C24 H23 Cl N6 O3	8, 2	6, 6	
T62	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	479	C24 H23 Cl N6 O3	8, 4	6, 6	

	il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)carbamato					
T63	2-(3-cloro-4-(9-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	479	C24 H23 Cl N6 O3	7, 6	6	
T64	3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol	500	C24 H23 Cl2 N5 O3	8, 2	6, 8	<5, 0
T65	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ol	450	C24 H24 Cl N5 O2	8, 1	6, 6	
T66	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-3-metilurea	478	C24 H24 Cl N7 O2	8, 4	6, 4	
T67	2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metiletan-1-amina	499	C24 H24 Cl2 N6 O2	8	6, 9	<5, 0
T68	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-metilmetanamina	449	C24 H25 Cl N6 O	7, 8	6	<5, 0
T69	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-amina	465	C24 H25 Cl N6 O2	8	6, 7	<5, 0
T70	(S)-2-((8-(2-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	497	C24 H25 Cl N6 O2 S	8, 2	6, 2	<5, 0
T71	2-(4-(9-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenil)acetamida	496	C24 H26 Cl N7 O3	7	5, 1	
T72	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina	499	C24 H27 Cl N6 O2 S	8, 1	6, 7	<5, 0
T73	2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-	499	C24 H27 Cl N6 O2 S	8	6, 2	<5, 0

	((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina					
T74	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilpropan-1-amina	499	C24 H27 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 3	<5, 0
T75	2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-1,3,4-tiadiazol	527	C24 H27 Cl N8 O2 S	6, 4	<5, 0	<5, 0
T76	2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-1,3,4-oxadiazol	511	C24 H27 Cl N8 O3	6	<5, 0	<5, 5
T77	2-(3-cloro-4-(9-(5-ciano-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	491	C25 H20 Cl F N6 O2	8, 1	6, 8	
T78	2-(3-cloro-4-(9-(2-ciano-4-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	491	C25 H20 Cl F N6 O2	6, 8	5, 3	
T79	2-(3-cloro-4-(9-(2-ciano-5-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	491	C25 H20 Cl F N6 O2	8	6, 8	
T80	Ácido (E)-3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acrílico	495	C25 H20 Cl2 N4 O3	8, 1	7	<5, 0
T81	2-(3-cloro-4-(9-(3-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	473	C25 H21 Cl N6 O2	8, 2	6, 7	
T82	2-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	473	C25 H21 Cl N6 O2	7, 8	6, 5	
T83	2-(3-cloro-4-(9-(4-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	473	C25 H21 Cl N6 O2	7, 3	5, 1	

T84	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3,4-diclorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	547 (35Cl, 35Cl, 37Cl)	C25 H21 Cl3 N4 O4	8	5, 7	
T85	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(2,3-diclorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	547 (35Cl, 35Cl, 37Cl)	C25 H21 Cl3 N4 O4	8, 1	6, 1	<5, 0
T86	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	531	C25 H22 Cl F3 N6 O2	7, 8	6, 3	
T87	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	513	C25 H22 Cl2 N4 O4	8, 3	6, 4	<5, 0
T88	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(2-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	513	C25 H22 Cl2 N4 O4	8	6, 1	
T89	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	513	C25 H22 Cl2 N4 O4	8, 2	7, 4	<5, 0
T90	Ácido (S)-2-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	513	C25 H22 Cl2 N4 O4	8, 2	5, 7	
T91	Ácido (R)-2-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	513	C25 H22 Cl2 N4 O4	8	<5, 0	<5, 0
T92	8-(4-(2-(2H-tetrazol-5-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	537	C25 H22 Cl2 N8 O2	8, 1	5, 7	<5, 0
T93	3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	513	C25 H23 Cl F2 N6 O2	7, 8	6, 5	
T94	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol	534	C25 H23 Cl F3 N5 O3	8, 3	6, 7	

T95	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)azetidin-2-ona	475	C25 H23 Cl N6 O2	8, 1	6, 7	
T96	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)oxazolidin-2-ona	491	C25 H23 Cl N6 O3	8, 1	7	
T97	Ácido 3-((3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)amino)propanoico	512	C25 H23 Cl2 N5 O3	8, 3	5, 9	
T98	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-difluoropropan-1-ol	516	C25 H24 Cl F2 N5 O3	8, 2	7	
T99	2-(3-cloro-4-(9-(3-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	462	C25 H24 Cl N5 O2	8, 3	7, 1	
T100	2-(3-cloro-4-(9-(4-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	462	C25 H24 Cl N5 O2	8	6, 1	
T101	2-(3-cloro-4-(9-(2-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	462	C25 H24 Cl N5 O2	8, 1	6, 3	
T102	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-fenetil-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	462	C25 H24 Cl N5 O2	7, 8	5, 8	
T103	8-(2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	478	C25 H24 Cl N5 O3	8, 2	6, 8	
T104	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-2-ona	478	C25 H24 Cl N5 O3	8, 2	6, 7	<5, 0
T105	2-(3-cloro-4-(9-(3-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	478	C25 H24 Cl N5 O3	8, 1	6, 2	
T106	2-(3-cloro-4-(9-(4-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-	478	C25 H24 Cl N5 O3	7, 8	6, 2	

	purin-8-il)fenil)acetamida					
T107	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)imidazolidin-2-ona	490	C25 H24 Cl N7 O2	8, 2	6, 4	<5, 0
T108	8-(2-cloro-4-(3-fluoropropoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	482	C25 H25 Cl F N5 O2	8, 3	6, 9	
T109	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-fluoropropan-1-ol (Isómero 1)	498	C25 H25 Cl F N5 O3	8, 2	6, 8	
T110	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-fluoropropan-1-ol (Isómero 2)	498	C25 H25 Cl F N5 O3	8, 3	7	
T111	8-(4-(azetidin-3-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	477	C25 H25 Cl N6 O2	8, 2	6, 5	<5, 0
T112	3-cloro-N,N-dimetil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	477	C25 H25 Cl N6 O2	8	5, 8	<5, 0
T113	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-metilacetamida	477	C25 H25 Cl N6 O2	8, 1	6, 5	
T114	3-cloro-N-etil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	477	C25 H25 Cl N6 O2	7, 8	6, 5	
T115	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)azetidin-3-ol	477	C25 H25 Cl N6 O2	8, 2	6, 7	
T116	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)propanamida	477	C25 H25 Cl N6 O2	8, 1	6, 2	<5, 0
T117	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-	477	C25 H25 Cl N6 O2	5, 9		

	(2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida					
T118	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	493	C25 H25 Cl N6 O3	8, 3	6, 6	
T119	3-cloro-N-(2-hidroxietil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	493	C25 H25 Cl N6 O3	7, 9	6, 1	<5, 0
T120	2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	493	C25 H25 Cl N6 O3	8, 2	6, 8	<5, 2
T121	(R)-N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-2-hidroxipropanamida	493	C25 H25 Cl N6 O3	8, 3	6, 5	<5, 0
T122	2-(4-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	493	C25 H25 Cl N6 O3	6, 8	5, 2	
T123	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)carbamato de 2-hidroxietilo	509	C25 H25 Cl N6 O4	8, 2	6, 7	<5, 0
T124	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol	480	C25 H26 Cl N5 O3	8, 2	7, 1	
T125	8-(2-cloro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	480	C25 H26 Cl N5 O3	8, 1	7	
T126	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol (Isómero 2)	480	C25 H26 Cl N5 O3	8, 5		
T127	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propan-1-ol (Isómero 1)	480	C25 H26 Cl N5 O3	8, 4	6, 6	

T129	8-(2-cloro-4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	528	C25 H26 Cl N5 O4 S	8, 2	6, 8	<5, 0
T130	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1,1-dimetilurea	492	C25 H26 Cl N7 O2	8, 3	6, 3	
T131	2-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)amino)-N-metilacetamida	492	C25 H26 Cl N7 O2	8, 2	6, 1	
T132	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea	508	C25 H26 Cl N7 O3	8, 3	5, 7	<5, 0
T133	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)urea	508	C25 H26 Cl N7 O3	8, 6	6, 6	
T134	3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilpropan-1-amina	513	C25 H26 Cl2 N6 O2	8, 1	6, 9	<5, 0
T135	2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina	513	C25 H26 Cl2 N6 O2	8, 1	7, 3	<5, 0
T136	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina	463	C25 H27 Cl N6 O	8, 2	6, 3	<5, 0
T137	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metiletan-1-amina	479	C25 H27 Cl N6 O2	8, 1	6, 7	<5, 0
T138	2-((8-(2-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	511	C25 H27 Cl N6 O2 S	8, 1	6, 3	<5, 0
T139	(R)-2-((8-(2-cloro-4-(pirrolidin-2-	511	C25 H27 Cl N6 O2 S	8	6, 4	<5, 0

	ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol					
T140	(S)-2-((8-(2-cloro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	511	C25 H27 Cl N6 O2 S	8, 4	6, 6	<5, 0
T141	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	527	C25 H27 Cl N6 O3 S	8, 1	6, 3	
T142	1-(2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	527	C25 H27 Cl N6 O3 S	7, 8	6	<5, 0
T143	N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)metansulfonamida	527	C25 H27 Cl N6 O3 S	8, 1	6, 4	
T144	N-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)metansulfonamida	543	C25 H27 Cl N6 O4 S	8, 2	6, 8	
T145	5-cloro-4-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	560	C25 H27 Cl2 N7 O2 S	7, 4	5, 7	<5, 0
T146	2-cloro-5-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)tiazol	560	C25 H27 Cl2 N7 O2 S	8, 2	5, 9	<5, 0
T147	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida	494	C25 H28 Cl N7 O2	5	<5, 0	
T148	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	513	C25 H29 Cl N6 O2 S	7, 9	6, 5	<5, 1
T149	3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-	513	C25 H29 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 5	<5, 0

	il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina					
T150	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	524	C25 H30 Cl N9 O2	5	<5, 0	<5, 0
T151	Ácido 3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(3-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	547	C26 H22 Cl F3 N4 O4	8, 1	6, 4	<5, 0
T152	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida	487	C26 H23 Cl N6 O2	8, 1	6, 4	
T153	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona	507	C26 H24 Cl F N6 O2	7, 7	6, 3	
T154	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida	561	C26 H24 Cl F3 N6 O3	8, 2	6, 7	
T155	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)butanoico	511	C26 H24 Cl2 N4 O3	8, 3	6, 2	
T156	3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoato de metilo	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8, 4	6, 7	
T157	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butanoico	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8, 3	7, 5	<5, 0
T158	Ácido 2-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropanoico	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8	<5, 0	<5, 0
T159	Ácido (R)-3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropanoico	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 9	

T160	Ácido (S)-3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpropanoico	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 7	
T162	Ácido 2-(2-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético	543	C26 H24 Cl2 N4 O5	8, 2	6, 9	
T163	8-(3-(3-(2H-tetrazol-5-il)propoxi)-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	551	C26 H24 Cl2 N8 O2	8, 2	6, 6	
T164	8-(4-(3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi)-2-clorofenil)-9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	551	C26 H24 Cl2 N8 O2	8, 2	6, 1	
T165	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida	527	C26 H25 Cl F2 N6 O2	8, 3	7	
T166	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida	543	C26 H25 Cl F2 N6 O3	8, 1	6, 5	
T167	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(3-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	493	C26 H25 Cl N4 O4	8, 1	6, 1	
T168	Ácido 3-(3-cloro-4-(9-(2-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	493	C26 H25 Cl N4 O4	7, 9	5, 9	
T169	azetidin-1-il (3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)metanona	489	C26 H25 Cl N6 O2	8, 2	6, 2	5
T170	3-cloro-N-ciclopropil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	489	C26 H25 Cl N6 O2	7, 8	6, 2	
T171	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	489	C26 H25 Cl N6 O2	8, 2	6, 8	<5, 0

	il)fenil)pirrolidin-2-ona					
T172	5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidin-2-ona (Isómero 1)	489	C26 H25 Cl N6 O2	8, 1	6, 4	
T173	5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidin-2-ona (Isómero 2)	489	C26 H25 Cl N6 O2	7, 8	6, 1	<5, 0
T174	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidin-2-ona (Isómero 1)	489	C26 H25 Cl N6 O2	8	6, 3	
T175	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidin-2-ona (Isómero 2)	489	C26 H25 Cl N6 O2	8, 1	6, 1	
T176	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidin-2-ona (racémica)	489	C26 H25 Cl N6 O2	7, 9	6, 1	
T177	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida	505	C26 H25 Cl N6 O3	7, 6	6	
T178	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (racémica)	505	C26 H25 Cl N6 O3	8	6, 3	
T179	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona (racémica)	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 2	6, 5	<5, 0
T180	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 1	6	
T181	(R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 2	6, 5	<5, 0

	il)fenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona					
T182	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)morfolin-3-ona	505	C26 H25 Cl N6 O3	7, 8	6, 2	
T183	(R)-4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 5	6, 4	
T184	(S)-4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 5	6, 6	
T185	(S)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 3	6, 3	<5, 0
T186	(R)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-2-ona	505	C26 H25 Cl N6 O3	8, 4	6, 6	<5, 0
T187	5-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1,3-oxazinan-2-ona (racémica)	521	C26 H25 Cl N6 O4	7, 8	6	<5, 0
T188	(R)-5-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)oxazolidin-2-ona	521	C26 H25 Cl N6 O4	8, 4	6, 3	
T189	3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(metilsulfonil)propanamida	590	C26 H25 Cl2 N5 O5 S	8, 1	5, 4	
T190	(S)-3-cloro-N-(2-fluoropropil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	509	C26 H26 Cl F N6 O2	7, 9	6, 4	
T191	3-cloro-N-(3-fluoropropil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	509	C26 H26 Cl F N6 O2	7, 9	6, 4	

	il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida					
T192	1-(4-(2-(4-(9-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona	607	C26 H26 Cl F3 N8 O4	6, 1		
T193	8-(2-cloro-4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	492	C26 H26 Cl N5 O3	7, 6	6, 6	
T194	(R)-8-(2-cloro-4-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 1	6, 6	
T195	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-fenetil-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilacetamida	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 2	5, 9	
T196	(S)-8-(2-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 4	7	
T197	1-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)ciclopropan-1-ol	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 2	6, 6	<5, 0
T198	(1s,3s)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-ol	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 2	6, 6	
T199	(1r,3r)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-ol	492	C26 H26 Cl N5 O3	8, 4	7	
T200	3-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)oxetan-3-ol	508	C26 H26 Cl N5 O4	8, 1	6, 5	
T201	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	504	C26 H26 Cl N7 O2	8, 2	6, 3	

	il)fenil)piperazin-2-ona					
T202	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)piperazin-2-ona	504	C26 H26 Cl N7 O2	7, 4	5, 6	
T203	1-((8-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-6-il)oxi) ciclopropano-1-carbonitrilo	504	C26 H26 Cl N7 O2	8, 2	6, 4	<5, 0
T204	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)azetidin-3-carboxamida	504	C26 H26 Cl N7 O2	8, 1	6, 2	<5, 0
T205	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-carboxamida	520	C26 H26 Cl N7 O3	8, 2	6, 4	<5, 0
T206	1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	541	C26 H26 Cl2 N6 O3	8	6, 9	<5, 0
T207	2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-(trifluorometil)tiazol	594	C26 H27 Cl F3 N7 O2 S	8, 1	6, 1	5
T208	(S)-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 6	6, 3	<5, 0
T209	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)bencil)azetidin-3-ol	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 3	6, 2	<5, 0
T210	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 5	6, 5	<5, 0
T211	3-cloro-N-isopropil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	491	C26 H27 Cl N6 O2	7, 7	6, 3	

	il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida					
T212	N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)acetamida	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 2	6, 4	
T213	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-etilacetamida	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 2	6, 6	
T214	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-metilpropanamida	491	C26 H27 Cl N6 O2	8, 2	6, 5	
T215	2-((8-(4-((2-azaespiro[3. 3]heptan-6-il)oxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	523	C26 H27 Cl N6 O2 S	8, 1	6	<5, 0
T216	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 1	6, 5	
T217	3-cloro-N-(3-hidroxipropil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	7, 8	6	
T218	(S)-3-cloro-N-(2-hidroxipropil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 1	6, 2	
T219	N-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)acetamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	8	6, 6	
T220	3-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	7, 6	5, 5	
T221	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 1	6, 5	

	il)fenoxi)-N-etilacetamida					
T222	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)carbamato	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 5	6, 7	
T223	N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)-2-hidroxiacetamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 2	6, 3	
T224	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida	507	C26 H27 Cl N6 O3	8, 2	6	
T225	1,1-dióxido de 4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)tiomorfolina	539	C26 H27 Cl N6 O3 S	8, 1	6, 2	<5, 0
T226	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida	523	C26 H27 Cl N6 O4	8	6, 8	
T227	N-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-2-hidroxiacetamida	523	C26 H27 Cl N6 O4	8, 3	6, 5	
T228	(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil) carbamato	523	C26 H27 Cl N6 O4	8, 5	6, 9	
T230	1-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)piperidin-4-amina	524	C26 H27 Cl2 N7 O	8, 3	6, 4	<5, 0
T231	3-(4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-fluorofenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	511	C26 H28 Cl F N6 O2	8, 5	6, 6	<5, 0
T232	8-(4-(sec-butil)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-	462	C26 H28 Cl N5 O	7, 9	<5, 8	

	((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (racémica)					
T233	2-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)etan-1-ol	510	C26 H28 Cl N5 O4	8, 4	6, 8	
T234	8-(2-cloro-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	542	C26 H28 Cl N5 O4 S	8, 3	6, 7	<5, 0
T235	8-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	490	C26 H28 Cl N7 O	8, 2	6, 4	
T236	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N,N-dimetiletan-1-amina	477	C26 H29 Cl N6 O	8, 3	6, 6	<5, 0
T237	2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina	493	C26 H29 Cl N6 O2	8	7, 3	<5, 0
T238	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilpropan-1-amina	493	C26 H29 Cl N6 O2	8, 6	6, 3	<5, 0
T239	2-((8-(2-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	525	C26 H29 Cl N6 O2 S	8, 2	6, 6	<5, 0
T240	(R)-2-((8-(2-cloro-4-((1-metilpirrolidin-2-il) metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	525	C26 H29 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 5	<5, 0
T241	2-((8-(2-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	525	C26 H29 Cl N6 O2 S	8, 4	6, 5	<5, 0
T242	2-((8-(4-(azepan-4-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-	525	C26 H29 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 1	<5, 0

	9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol (Isómero 2)					
T243	2-((8-(4-(azepan-4-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol (Isómero 1)	525	C26 H29 Cl N6 O2 S	7, 8	6, 3	<5, 0
T244	1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	541	C26 H29 Cl N6 O3 S	8, 3	6, 3	<5, 1
T245	(R)-1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol	541	C26 H29 Cl N6 O3 S	8, 2	6, 2	
T246	1-(3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	541	C26 H29 Cl N6 O3 S	8	6, 1	<5, 0
T247	N1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N2, N2-dimetiletano-1,2-diamina	492	C26 H30 Cl N7 O	8, 2	6, 3	
T248	2-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-4-metiltiazol	540	C26 H30 Cl N7 O2 S	8, 4	5, 7	<5, 0
T249	5-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-2-metiltiazol	540	C26 H30 Cl N7 O2 S	7, 7	5, 4	<5, 0
T250	Ácido 2-((3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)tiazol-4-carboxílico	582	C27 H21 Cl2 N5 O4 S	8, 4	5, 5	<5, 0
T251	Ácido 4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((perfluorofenil)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	597	C27 H22 Cl F5 N4 O4	7, 4	5, 7	<5, 0
T252	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-cianociclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-	552	C27 H23 Cl2 N5 O4	8	6, 4	<5, 0

	metilbutanoico (racémico)					
T253	Ácido (1r,3r)-3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	539	C27 H24 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 5	<5, 0
T254	ácido (1s,3s)-3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	539	C27 H24 Cl2 N4 O4	8, 3	6, 8	<5, 0
T255	Ácido (E)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbut-2-enoico	539	C27 H24 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 5	
T256	Ácido (1r,3r)-3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	539	C27 H24 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 9	
T257	Ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	539	C27 H24 Cl2 N4 O4	8, 5	7	
T258	Ácido 4-(4-(9-(5-bromo-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	603	C27 H25 Br Cl F N4 O4	8, 4	7, 1	<5, 0
T259	Ácido 4-(4-(9-(2-bromo-6-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	619	C27 H25 Br Cl2 N4 O4	7, 9	5, 5	<5, 0
T260	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3,5-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	543	C27 H25 Cl F2 N4 O4	8, 2	6, 6	<5, 0
T261	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	543	C27 H25 Cl F2 N4 O4	8	6, 2	

T262	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,3-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	543	C27 H25 Cl F2 N4 O4	8, 4	6, 3	
T263	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,6-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	543	C27 H25 Cl F2 N4 O4	8, 2	6, 1	
T264	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,6-difluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	543	C27 H25 Cl F2 N4 O4	8, 2	6, 1	
T266	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	517	C27 H25 Cl N6 O3	8, 2	6, 8	
T267	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 2	6, 4	
T268	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 2	7, 2	<5, 0
T269	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 1	5, 9	
T270	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 2	6, 3	
T271	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 2	6, 4	
T272	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-5-fluorobencil)-6-(1-	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 4	6, 7	

	metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)					
T273	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-5-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 5	6, 8	
T274	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	597	C27 H25 Cl2 F3 N4 O4	8, 4	6, 5	<5, 0
T275	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3,5-diclorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	575	C27 H25 Cl3 N4 O4	8, 2	6, 9	<5, 0
T276	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,5-diclorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	575	C27 H25 Cl3 N4 O4	8, 3	7, 2	<5, 0
T277	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,6-diclorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	575	C27 H25 Cl3 N4 O4	8, 1	5, 7	<5, 0
T278	Ácido 4-(4-(9-(2-bromobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	585	C27 H26 Br Cl N4 O4	8	6, 5	<5, 0
T279	Ácido 4-(4-(9-(3-bromobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	585	C27 H26 Br Cl N4 O4	8, 1	6, 7	<5, 0
T280	3-cloro-N-(3-fluorociclobutil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H26 Cl F N6 O2	7, 8	6, 1	
T281	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-	521	C27 H26 Cl F N6 O2	7, 7	6, 1	

	fluoropirrolidin-1-il)metanona					
T282	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) ((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	537	C27 H26 Cl F N6 O3	7, 4	5, 6	
T283	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etan-1-ona	537	C27 H26 Cl F N6 O3	8, 3	6, 8	
T284	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	575	C27 H26 Cl F3 N6 O3	8, 5	6, 3	<5, 0
T285	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-yodobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	633	C27 H26 Cl I N4 O4	8, 1	6, 6	<5, 0
T286	3-cloro-N-(2-cianoetil)-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	516	C27 H26 Cl N7 O2	7, 2	5, 9	
T287	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzoil)piperazin-2-ona	532	C27 H26 Cl N7 O3	7, 3	<5, 1	
T288	Ácido 3-(4-(4-(terc-butoxi)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-clorofenoxi)propanoico	513	C27 H26 Cl2 N2 O4	7, 8	5, 7	<5, 0
T289	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil) pentanoico	525	C27 H26 Cl2 N4 O3	8, 3	6, 9	
T290	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)-2-metilbutanoico (racémico)	525	C27 H26 Cl2 N4 O3	8, 2	6, 6	

T291	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 8	
T292	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)pentanoico	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 3	7, 5	<5, 0
T293	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 3	7, 5	<5, 5
T294	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 8	<5, 0
T295	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 3	6, 9	<5, 0
T296	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 3	7, 6	<5, 0
T297	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 2	7, 2	
T298	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 2	
T299	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 1	7, 1	<5, 0
T300	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 4	7, 2	<5, 0
T301	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 2	5, 6	

	2-hidroxi-2-metilbutanoico					
T302	Ácido 2-(3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 3	6, 5	<5, 0
T303	Ácido 3-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)propanoico	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 1	6, 9	
T304	Ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 2	7	<5, 0
T305	ácido rac-(R)-2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)propanoico	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 4	6, 1	<5, 0
T306	Ácido (R)-2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)propanoico	557	C27 H26 Cl2 N4 O5	8, 5	6, 1	
T307	1-(2-(3-cloro-4-(9-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	557	C27 H27 Cl F2 N6 O3	8, 3	5, 8	<5, 0
T308	1-(azetidin-1-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona	503	C27 H27 Cl N6 O2	8, 2	6, 5	<5, 0
T309	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (pirrolidin-1-il)metanona	503	C27 H27 Cl N6 O2	8	6, 2	
T310	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-ciclopropilacetamida	503	C27 H27 Cl N6 O2	8, 1	6, 4	<5, 0
T311	(R)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	519	C27 H27 Cl N6 O3	8, 1	5, 4	<5, 0

	il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona					
T312	1-(azetidin-1-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ona	519	C27 H27 Cl N6 O3	8, 2	6, 7	
T313	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-2-ona	519	C27 H27 Cl N6 O3	8, 3	6, 7	
T314	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 8	5, 9	
T315	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(morfolino)metanona	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 1	5, 8	
T316	(R)-3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 9	6, 2	
T317	3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)benzamida	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 7	6	
T318	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-ciclopropilacetamida	519	C27 H27 Cl N6 O3	8	6, 4	
T319	3-cloro-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	519	C27 H27 Cl N6 O3	8, 1	5, 6	
T320	3-cloro-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 6	5, 5	

T321	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-2-ona (racémica)	519	C27 H27 Cl N6 O3	7, 8	5, 4	
T322	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etan-1-ona	535	C27 H27 Cl N6 O4	8, 1	6, 2	
T323	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(oxetan-3-il)acetamida	535	C27 H27 Cl N6 O4	8, 1	6, 7	
T324	(S)-6-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)morfolin-3-ona	535	C27 H27 Cl N6 O4	8, 4	6, 4	
T325	4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(metilsulfonil)butanamida	604	C27 H27 Cl2 N5 O5 S	8, 3	6, 5	
T326	4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(metilsulfonil)butanamida	604	C27 H27 Cl2 N5 O5 S	8, 5	6, 2	<5, 0
T327	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-fluoropropil)acetamida	539	C27 H28 Cl F N6 O3	8	6, 7	
T328	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(3-fluoropropil)acetamida	539	C27 H28 Cl F N6 O3	8	6, 4	
T329	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	561	C27 H28 Cl F3 N6 O2	8, 6	6, 9	5
T330	rel-(1R,3R)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	506	C27 H28 Cl N5 O3	8, 2	6, 7	

	il)fenoxi)ciclopentan-1-ol (Isómero 1)					
T333	8-(2-cloro-4-((3-metoxioxetan-3-il) metoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	522	C27 H28 Cl N5 O4	8	6, 6	
T334	3-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)oxetan-3-ol	522	C27 H28 Cl N5 O4	8, 2	6, 6	
T335	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido	554	C27 H28 Cl N5 O4 S	8, 2	6, 6	<5, 0
T336	8-(4-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo [2. 2. 1]heptan-2-il)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	502	C27 H28 Cl N7 O	8, 1	5, 8	<5, 0
T337	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (piperazin-1-il)metanona	518	C27 H28 Cl N7 O2	7, 8	5, 3	<5, 0
T338	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	518	C27 H28 Cl N7 O2	7, 5	5, 7	
T339	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	518	C27 H28 Cl N7 O2	8, 2	6, 3	
T340	(S)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)pirrolidina-3-carboxamida	518	C27 H28 Cl N7 O2	8, 1	5, 9	
T341	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-metilazetidin-3-carboxamida	518	C27 H28 Cl N7 O2	8, 2	6, 5	

T342	(R)-N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida	534	C27 H28 Cl N7 O3	8, 1	<5, 4	<5, 0
T343	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilazetidin-1-carboxamida	534	C27 H28 Cl N7 O3	8, 1	6, 4	
T344	(R)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxamida	534	C27 H28 Cl N7 O3	7, 9	5, 7	
T345	9-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	572	C27 H28 Cl2 F N7 O2	7, 9	6, 1	5
T346	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	572	C27 H28 Cl2 F N7 O2	8, 2	5, 8	<5, 0
T347	1-(3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	555	C27 H28 Cl2 N6 O3	8, 6	6, 8	<5, 1
T348	8-(2-bromo-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	598	C27 H29 Br Cl N7 O2	8, 3	6, 9	<5, 0
T349	9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-8-(2-fluoro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	538	C27 H29 Cl F N7 O2	7, 9	6, 2	<5, 0
T350	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	540 (37 Cl)	C27 H29 Cl F N7 O2	7, 8	5, 6	

T351	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	538	C27 H29 Cl F N7 O2	7, 7	5, 5	
T352	3-(3-cloro-4-(9-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	543	C27 H29 Cl F2 N6 O2	8, 2	6, 8	<5, 0
T353	(R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)bencil)pirrolidin-3-ol	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 3	6, 5	<5, 0
T354	8-(2-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 3	6, 3	<5, 0
T355	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)azetidin-3-ol	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 2	6, 2	<5, 0
T356	(R)-8-(2-cloro-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 4	6, 7	<5, 0
T357	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-isopropilacetamida	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 1	6, 4	<5, 0
T358	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N,N-dimetilpropanamida	505	C27 H29 Cl N6 O2	8, 2	6, 6	
T359	2-((8-(2-cloro-4-((2-metil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	537	C27 H29 Cl N6 O2 S	8, 5	6, 3	<5, 0
T360	1-(2-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)azetidin-3-ol	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 1	6, 1	<5, 0

T361	(R)-3-cloro-N-(1-hidroxibutan-2-il)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	7, 9	6, 2	
T362	3-cloro-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	7, 9	6, 2	
T363	3-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	7, 9	6, 1	<5, 0
T364	(R)-3-cloro-N-(4-hidroxibutan-2-il)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	7, 8	6, 1	
T365	(R)-3-cloro-N-(2-hidroxibutil)-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8	6, 1	
T366	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 1	6, 7	
T367	N-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)acetamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 3	6, 5	
T368	(R)-N-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)-2-hidroxipropanamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 3	6, 2	
T369	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 1	6	<5, 0
T370	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	521	C27 H29 Cl N6 O3	8, 1	6	

	il)fenil)-N-(3-hidroxipropil)acetamida					
T371	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-(2-hidroxipropil)acetamida	521	C27 H29 Cl N6 O3	8	6	<5, 0
T372	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-hidroxipropil)acetamida	537	C27 H29 Cl N6 O4	8, 2	6, 4	
T373	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(3-hidroxipropil)acetamida	537	C27 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 5	
T374	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida	537	C27 H29 Cl N6 O4	8, 1	5, 9	
T375	(R)-N-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-2-hidroxipropanamida	537	C27 H29 Cl N6 O4	8, 3	6, 6	
T377	3-(3-cloro-4-(1-((4-cloropiridin-2-il)metil)-4-(1-metilciclopropoxi)-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	526	C27 H29 Cl2 N5 O2	8, 2	6, 8	<5, 1
T378	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	554	C27 H29 Cl2 N7 O2	8	5, 8	<5, 0
T379	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((5-cloropiridin-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	554	C27 H29 Cl2 N7 O2	7, 7	6, 6	<5, 0
T380	Ácido 4-(2-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-	634	C27 H29 Cl2 N7 O5 S	7, 6	5, 1	<5, 0

	il)fenoxi)etil)piperazina-1-sulfónico					
T381	2-(3-cloro-4-(4-(1-metilciclopropoxi)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina	492	C27 H30 Cl N5 O2	8	6, 6	
T382	4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol	508	C27 H30 Cl N5 O3	8, 3	7	<5, 0
T383	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol	508	C27 H30 Cl N5 O3	8, 2	6, 9	
T384	8-(2-cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	504	C27 H30 Cl N7 O	8, 2	6, 4	
T385	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	507	C27 H31 Cl N6 O2	8, 2	7, 1	<5, 0
T386	3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	507	C27 H31 Cl N6 O2	8, 2	7	<5, 0
T387	3-(4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-metilfenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina	507	C27 H31 Cl N6 O2	8, 1	6, 8	
T388	2-((8-(2-cloro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	539	C27 H31 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 6	<5, 0
T389	2-((8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol (Isómero 1)	539	C27 H31 Cl N6 O2 S	8, 3	6, 5	<5, 0
T390	2-((8-(2-cloro-4-((1-metilazepan-4-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-	539	C27 H31 Cl N6 O2 S	8, 4	6, 5	<5, 0

	purin-9-il)metil)-5-metiltiazol (Isómero 2)					
T391	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	555	C27 H31 Cl N6 O3 S	8, 3	6, 3	<5, 0
T392	(R)-1-(3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metiltiazol-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	555	C27 H31 Cl N6 O3 S	8, 1	6, 1	6, 1
T393	(S)-2-((8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil)-5-metiltiazol	554	C27 H32 Cl N7 O2 S	8, 3	6, 1	<5, 0
T394	Ácido 3-((3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	579	C28 H24 Cl2 N6 O4	8, 5	5, 5	
T395	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	593	C28 H25 Cl F4 N4 O4	8, 6	7	<5, 0
T396	Ácido 4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(3-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	575	C28 H26 Cl F3 N4 O4	8, 1	6, 6	
T397	Ácido 4-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-(3-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	575	C28 H26 Cl F3 N4 O4	8, 2	6, 4	
T399	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 5	6, 5	<5, 0
T400	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 2	6, 6	<5, 0

	metilbutanoico (racémico)					
T401	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(3-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 4	6, 4	<5, 0
T402	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 0	6, 4	<5, 0
T403	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 0	6, 4	<5, 0
T404	(S)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzoilo)pirrolidin-2-carbonitrilo	528	C28 H26 Cl N7 O2	7, 4	5, 9	
T405	(R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzoilo)pirrolidin-3-carbonitrilo	528	C28 H26 Cl N7 O2	7, 6	5, 9	
T406	Ácido 3-(3-cloro-4-(1-(3-clorobencil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)propanoico	525	C28 H26 Cl2 N2 O4	8	5, 7	<5, 0
T407	Ácido 1-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil) ciclopropano-1-carboxílico	553	C28 H26 Cl2 N4 O4	8	6, 5	<5, 0
T409	ácido (1s,3s)-3-((3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil) ciclobutan-1-carboxílico	553	C28 H26 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 8	
T410	Ácido (1r,3r)-3-((3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil) ciclobutan-1-carboxílico	553	C28 H26 Cl2 N4 O4	8, 1	7, 1	
T412	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-(difluorometil)bencil)-	557	C28 H27 Cl F2 N4 O4	8, 3	6, 6	

	6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)					
T413	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-(difluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	557	C28 H27 Cl F2 N4 O4	8, 1	6, 6	
T414	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-(difluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	557	C28 H27 Cl F2 N4 O4	8, 1	5, 8	
T415	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-(difluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	557	C28 H27 Cl F2 N4 O4	8, 1	6	
T416	(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2. 2. 1]heptan-5-il)(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)metanona	531	C28 H27 Cl N6 O3	7, 3	5, 8	
T417	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-fluoro-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	539	C28 H28 Cl F N4 O4	8, 5	7, 3	<5, 0
T418	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-fluoropiperidin-1-il)metanona	535	C28 H28 Cl F N6 O2	7, 3	6, 2	
T419	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (4-fluoropiperidin-1-il)metanona	535	C28 H28 Cl F N6 O2	7, 3	6	<5, 0
T420	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-	551	C28 H28 Cl F N6 O3	8, 1	6, 6	

	fluoropirrolidin-1-il)etan-1-ona					
T421	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(3-fluorociclobutil)acetamida	551	C28 H28 Cl F N6 O3	8, 1	6, 6	
T422	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	551	C28 H28 Cl F N6 O3	8	6	<5, 0
T423	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-((3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	567	C28 H28 Cl F N6 O4	8, 2	6	
T424	9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-((3-(trifluorometil)oxetan-3-il)oxi)-9H-purina	589	C28 H28 Cl F3 N6 O3	7, 4	5, 7	5
T425	1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	589	C28 H28 Cl F3 N6 O3	8, 3	6, 3	<5, 0
T426	8-(4-((2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	518	C28 H28 Cl N5 O3	8, 1	7	
T427	(3,6-diazabiciclo [3.1. 1]heptan-3-il)(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)metanona	530	C28 H28 Cl N7 O2	7, 6	5, 1	<5, 0
T428	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metanona	530	C28 H28 Cl N7 O2	8, 6	<5, 0	<5, 0
T429	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	530	C28 H28 Cl N7 O2	8, 4	5, 9	<5, 0

	il)fenil)(1,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona					
T430	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-cianoetil)-N-metilacetamida	546	C28 H28 Cl N7 O3	7, 8	6, 3	
T431	4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)acetil)piperazin-2-ona	546	C28 H28 Cl N7 O3	7, 8	5, 6	<5, 0
T432	4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)acetil)piperazin-2-ona	562	C28 H28 Cl N7 O4	7, 9	<5, 2	
T433	3-((3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)-5.6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina	558	C28 H28 Cl N9 O2	8, 4	5, 5	
T434	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)-2-metilpentanoico (racémico)	539	C28 H28 Cl2 N4 O3	8, 1	6, 8	
T435	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilbutanoico	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 7	<5, 0
T436	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3,3-dimetilbutanoico	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 1	6, 7	
T437	Ácido 6-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi) hexanoico	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 4	7, 2	<5, 0
T438	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpentanoico (Isómero 2)	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 9	
T439	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 9	

	metilpentanoico (Isómero 1)					
T440	Ácido 6-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi) hexanoico	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 2	7, 6	<5, 0
T441	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-etilbutanoico (racémico)	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 1	6, 8	
T442	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilbutanoico	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 5	7, 1	
T443	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpentanoico (Isómero 1)	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 2	7, 1	
T444	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilpentanoico (Isómero 2)	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 3	6, 8	
T445	ácido 2-(4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butoxi)acético	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 3	6, 6	<5, 0
T446	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-5-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 2	6, 5	
T447	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-5-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 5	6, 3	
T448	Ácido 2-(4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)butoxi)acético	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 1	<5, 0
T449	Ácido 3-(3-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 5	7, 3	<5, 0

	il)fenoxi)propoxi)propanoico					
T450	Ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)-2-metilpropanoico	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 6	6, 7	<5, 0
T451	Ácido 2-(2-(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)etoxi)acético	587	C28 H28 Cl2 N4 O6	8, 4	6, 3	<5, 0
T452	1-(3-(3-cloro-4-(9-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	571	C28 H29 Cl F2 N6 O3	8, 1	6, 1	<5, 0
T453	9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-8-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-9H-purina	588	C28 H29 Cl F3 N7 O2	8	6, 6	<5, 0
T454	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	537	C28 H29 Cl N4 O5	8, 4	6, 1	
T455	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	537	C28 H29 Cl N4 O5	8, 2	5, 8	
T456	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	537	C28 H29 Cl N4 O5	8, 2	6, 1	
T457	8-(4-((2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	517	C28 H29 Cl N6 O2	8, 4	6, 5	<5, 0
T458	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8	6, 2	
T459	(R)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 6	5, 9	

	il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona					
T460	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (4-hidroxipiperidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 2	5, 5	<5, 0
T461	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 2	5, 9	
T462	3-cloro-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-N-metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 2	5, 8	
T463	(R)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 5	5, 8	
T464	(R)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 8	5, 8	
T465	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 8	6, 2	
T466	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 4	6	
T467	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8	6, 5	
T468	3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-N-	533	C28 H29 Cl N6 O3	7, 3	5, 9	

	metil-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)benzamida					
T469	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8, 3	6, 8	
T470	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)etan-1-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8, 2	6	<5, 0
T471	1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)propan-1-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8, 3	6, 8	
T472	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-1-il)etan-1-ona	533	C28 H29 Cl N6 O3	8, 1	6, 7	
T473	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 2	6	
T474	(R)-1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 6	
T475	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-morfolinoetan-1-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8	6, 6	
T476	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)acetamida	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 6	
T477	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-hidroxi-3-	549	C28 H29 Cl N6 O4	8	5, 9	

	metilazetidin-1-il)etan-1-ona					
T478	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 3	
T479	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 4	
T480	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metil-N-(oxetan-3-il)acetamida	549	C28 H29 Cl N6 O4	8	6, 3	
T481	4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)morfolin-3-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 2	6, 5	
T482	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)azetidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 3	6, 5	<5, 0
T483	(S)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona	549	C28 H29 Cl N6 O4	8, 1	6, 2	
T484	6-((8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-9-il)metil) nicotinonitrilo	545	C28 H29 Cl N8 O2	7	<5, 1	<5, 0
T485	8-(4-(2-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	566	C28 H29 Cl2 N7 O2	8, 3	6, 3	
T486	8-(4-(2-(1,6-diazaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-	566	C28 H29 Cl2 N7 O2	8, 2	6, 3	

	metilciclopropoxi)-9H-purina					
T487	8-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2. 2. 1]heptan-2-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	566	C28 H29 Cl2 N7 O2	8, 2	6, 4	
T488	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	570	C28 H30 Cl F2 N7 O2	8	6	<5, 0
T489	8-(4-((1,6-diazaespiro[3. 3]heptan-6-il)metil)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 2	6, 1	5, 3
T490	8-(2-cloro-4-(2,6-diazaespiro[3. 4]octan-6-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 1	5, 7	
T491	8-(4-(2,6-diazabiciclo[3. 2. 1]octan-6-il)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (racémica)	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 2	6, 3	
T492	8-(2-cloro-4-(hexahidropirrolo [3,2-b]pirrol-1 (2H)-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (estereoquímica absoluta desconocida)	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 2	6, 4	
T493	8-(4-(1,4-diazabiciclo[3. 2. 1]octan-4-il)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (racémica)	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 3	6, 6	
T494	8-(2-cloro-4-((3aR,6aR)-hexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5 (1H)-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	516	C28 H30 Cl N7 O	8, 3	6, 5	

T495	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona	532	C28 H30 Cl N7 O2	8, 6	6, 1	<5, 0
T496	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil) (1,4-diazepan-1-il)metanona	532	C28 H30 Cl N7 O2	7, 9	<5, 0	<5, 0
T497	(S)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida	532	C28 H30 Cl N7 O2	8, 2	6, 3	
T498	1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazin-2-ona	548	C28 H30 Cl N7 O3	8, 2	6, 5	
T499	4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)piperazin-2-ona	548	C28 H30 Cl N7 O3	8, 2	6, 5	
T500	3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N,N-dimetilazetidin-1-carboxamida	548	C28 H30 Cl N7 O3	7, 7	6, 8	<5, 0
T501	(R)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	548	C28 H30 Cl N7 O3	8, 1	6, 1	
T502	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	569	C28 H30 Cl2 N6 O3	8, 5	6, 9	<5, 1
T503	(S)-1-(3-(3-cloro-4-(9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	569	C28 H30 Cl2 N6 O3	8, 3	7	<5, 1
T504	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3-	552	C28 H31 Cl F N7 O2	8, 3	5, 7	<5, 0

	fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina					
T505	8-(2-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	503	C28 H31 Cl N6 O	8, 3	6, 8	<5, 0
T506	9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-ciclobutoxi-9H-purina	519	C28 H31 Cl N6 O2	7, 9	6, 3	5, 7
T507	8-(2-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	519	C28 H31 Cl N6 O2	8, 2	7	<5, 0
T508	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)bencil)piperidin-4-ol	519	C28 H31 Cl N6 O2	8, 4	6, 5	<5, 0
T509	8-(4-(azepan-4-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (Isómero 2)	519	C28 H31 Cl N6 O2	8, 4	6, 4	<5, 0
T510	8-(4-(azepan-4-iloxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (Isómero 1)	519	C28 H31 Cl N6 O2	8, 3	6	<5, 0
T511	(R)-1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)pirrolidin-3-ol	519	C28 H31 Cl N6 O2	8, 4	6, 5	<5, 0
T512	(R)-1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol	535	C28 H31 Cl N6 O3	8, 3	6, 7	<5, 0
T513	1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol	535	C28 H31 Cl N6 O3	8, 3	6, 5	<5, 0
T514	1-(3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	535	C28 H31 Cl N6 O3	8, 1	6, 4	<5, 0

	il)fenoxi)propil)azetidin-3-ol					
T515	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida	535	C28 H31 Cl N6 O3	8, 1	6, 2	
T516	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(4-hidroxibutan-2-il)acetamida	551	C28 H31 Cl N6 O4	8	6, 7	
T517	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida	551	C28 H31 Cl N6 O4	8, 1	6, 4	
T518	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)acetamida	551	C28 H31 Cl N6 O4	8	6, 4	
T519	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida	551	C28 H31 Cl N6 O4	8, 1	6, 5	
T520	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-(2-hidroxibutil)acetamida	551	C28 H31 Cl N6 O4	8, 3	6, 4	
T522	(R)-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	8, 2	6, 6	
T523	(S)-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	8, 4	6, 7	<5, 0
T524	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((6-cloro-4-metilpiridin-2-il)metil)-6-(1-	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	8, 4	6, 3	<5, 0

	metilciclopropoxi)-9H-purina					
T525	9-((4-cloro-3-metilpiridin-2-il)metil)-8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	7, 9	5, 9	<5, 0
T526	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloro-5-metilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	8, 4	6, 2	<5, 0
T527	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4-cloro-6-metilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	568	C28 H31 Cl2 N7 O2	8, 3	6, 4	<5, 2
T528	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	518	C28 H32 Cl N7 O	8, 4	6, 4	5, 1
T529	9-((4-cloropiridin-2-il)metil)-8-(2-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	534	C28 H32 Cl N7 O2	8, 1	6, 2	<5, 0
T530	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((5-metilpiridin-3-il)metil)-9H-purina	534	C28 H32 Cl N7 O2	7, 9	6	<5, 0
T531	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((2-metilpiridin-4-il)metil)-9H-purina	534	C28 H32 Cl N7 O2	6, 9	5, 2	<5, 0
T532	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	550	C28 H32 Cl N7 O3	7, 4	5, 2	<5, 0
T533	Ácido 4-(4-(9-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	643	C29 H25 Cl F6 N4 O4	8, 1	6, 4	<5, 5

T534	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	589	C29 H28 Cl F3 N4 O4	8	5, 5	
T535	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	589	C29 H28 Cl F3 N4 O4	8	5, 6	
T536	8-(2-cloro-4-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]piridin-6-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (Isómero 2)	542	C29 H28 Cl N7 O2	8, 3	6, 3	
T537	8-(2-cloro-4-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]piridin-6-il)oxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina (Isómero 1)	542	C29 H28 Cl N7 O2	8, 3	6, 5	
T538	(R)-1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)acetil)pirrolidin-3-carbonitrilo	558	C29 H28 Cl N7 O3	8	6, 3	
T539	(S)-1-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo	558	C29 H28 Cl N7 O3	8	6, 5	
T540	Ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano -1-carboxílico	567	C29 H28 Cl2 N4 O4	8, 4	7, 1	<5, 0
T541	ácido (1s,4s)-4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	567	C29 H28 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 8	<5, 0
T542	Ácido (1r,4r)-4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-	567	C29 H28 Cl2 N4 O4	8, 5	7, 4	<5, 0

	il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico					
T543	ácido (1s,4s)-4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano -1-carboxílico	567	C29 H28 Cl2 N4 O4	8, 4	6, 7	
T544	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-(1,1-difluoroetil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	571	C29 H29 Cl F2 N4 O4	8, 6	6, 3	<5, 0
T545	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-(1,1-difluoroetil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	571	C29 H29 Cl F2 N4 O4	8, 2	6	
T546	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-(1,1-difluoroetil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	571	C29 H29 Cl F2 N4 O4	8, 3	6, 1	
T547	rel-1-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo [3. 1. 1]heptan-3-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona (racémica)	545	C29 H29 Cl N6 O3	8, 1	6, 3	<5, 0
T549	1-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicilo [2. 2. 1]heptan-5-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ona	561	C29 H29 Cl N6 O4	8	6, 6	
T550	rel-1-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo [3. 1. 1]heptan-3-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etan-1-ona (racémica)	561	C29 H29 Cl N6 O4	8	6, 5	
T551	(2-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-L-prolina	582	C29 H29 Cl2 N5 O4	8, 2	6, 5	<5, 0

T552	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)etan-1-ona	565	C29 H30 Cl F N6 O3	8, 1	6, 8	
T553	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)etan-1-ona	565	C29 H30 Cl F N6 O3	8, 3	6, 7	
T554	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	603	C29 H30 Cl F3 N6 O3	8, 1	6, 5	<5, 0
T555	1-(3,6-diazabiciclo[3.1. 1]heptan-3-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona	544	C29 H30 Cl N7 O2	8, 5	<5, 1	<5, 0
T556	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(1,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)etan-1-ona	544	C29 H30 Cl N7 O2	8, 4	5, 2	
T557	1-(3,6-diazabiciclo[3.1. 1]heptan-6-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona	544	C29 H30 Cl N7 O2	8, 5	5, 2	
T558	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona	544	C29 H30 Cl N7 O2	8, 5	<5, 0	
T559	1-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo [2. 2. 1]heptan-2-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona	544	C29 H30 Cl N7 O2	8, 1	<5, 2	<5, 0
T560	7-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-	572	C29 H30 Cl N9 O2	8, 5	5, 9	

	il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)etil)-5.6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina					
T561	Ácido 7-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)heptanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 2	7, 4	<5, 0
T562	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3,3-dimetilpentanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 3	6, 9	
T563	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 5	6, 7	5
T564	Ácido 7-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)heptanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 1	7, 5	
T565	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 1	7	
T566	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-isopropilbutanoico (racémico)	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 4	6, 8	<5, 0
T567	9-bencil-8-(2-cloro-4-(2-(2-(difluorometil)piperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	569	C29 H31 Cl F2 N6 O2	8	6, 8	
T568	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(9-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	585	C29 H31 Cl F2 N6 O3	8, 2	6, 1	<5, 0
T569	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	535	C29 H31 Cl N4 O4	8, 3	6, 2	
T570	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,3-dimetilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-	535	C29 H31 Cl N4 O4	8, 3	6, 4	

	2-metilbutanoico (racémico)					
T571	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,6-dimetilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	535	C29 H31 Cl N4 O4	8, 1	5, 9	<5, 0
T572	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	535	C29 H31 Cl N4 O4	8, 3	6, 2	
T573	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	535	C29 H31 Cl N4 O4	8, 3	6, 3	
T574	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona	547	C29 H31 Cl N6 O3	8, 1	6	<5, 0
T575	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona	547	C29 H31 Cl N6 O3	8, 2	6, 5	
T576	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 3	
T577	(S)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-metoxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8, 1	6, 4	
T578	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 2	
T579	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 3	

T580	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 3	
T581	(R)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 3	
T582	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-N-metilacetamida	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	6, 2	
T583	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-N-metilacetamida	563	C29 H31 Cl N6 O4	8	5, 7	
T584	(R)-1-((S)-3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)pirrolidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona	563	C29 H31 Cl N6 O4	8, 1	6, 1	
T585	(S)-8-(2-cloro-4-(hexahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2 (1H)-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	530	C29 H32 Cl N7 O	8, 2	6, 7	
T586	8-(2-cloro-4-(1,7-diazaespiro[3. 5]nonan-7-il)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	530	C29 H32 Cl N7 O	8, 1	5, 8	
T587	8-(4-(2-(1,6-diazaespiro[3. 3]heptan-6-il)etoxi)-2-clorofenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	546	C29 H32 Cl N7 O2	8, 3	6	<5, 0
T588	(S)-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-	546	C29 H32 Cl N7 O2	8, 3	5, 9	<5, 0

	(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona					
T589	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-(1,4-diazepan-1-il)etan-1-ona	546	C29 H32 Cl N7 O2	8, 4	5, 8	<5, 0
T590	8-(2-cloro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	533	C29 H33 Cl N6 O2	8, 1	6, 6	<5, 0
T591	1-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenetil)piperidin-4-ol	533	C29 H33 Cl N6 O2	8, 3	6, 5	<5, 0
T592	(R)-1-(3-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	549	C29 H33 Cl N6 O3	8, 3	6, 7	<5, 0
T593	(R)-1-(3-(2-cloro-3-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenoxi)propil)pirrolidin-3-ol	549	C29 H33 Cl N6 O3	8, 2	6, 6	<5, 0
T594	(S)-8-(2-cloro-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purina	548	C29 H34 Cl N7 O2	8, 2	6, 3	5, 6
T595	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	548	C29 H34 Cl N7 O2	8, 3	5, 9	<5, 0
T596	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((4,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	548	C29 H34 Cl N7 O2	8, 2	5, 3	<5, 0
T597	8-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-9-((3,4-dimetilpiridin-2-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	548	C29 H34 Cl N7 O2	7, 7	5, 6	5, 2
T598	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-ciclopropilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-	547	C30 H31 Cl N4 O4	8, 2	6, 2	<5, 0

	9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)					
T599	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-ciclopropilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 1)	547	C30 H31 Cl N4 O4	8, 2	6, 2	
T600	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-ciclopropilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (Isómero 2)	547	C30 H31 Cl N4 O4	8, 2	6, 3	
T601	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-ciclopropilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	547	C30 H31 Cl N4 O4	8, 4	6, 1	
T602	(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)(3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metanona	558	C30 H32 Cl N7 O2	8, 6	5, 9	
T603	1-([1,3'-biazetidina]-1'-il)-2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)etan-1-ona	558	C30 H32 Cl N7 O2	8, 3	6, 1	
T604	rel-(1R,4R)-2-(2-(4-(9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-3-clorofenoxi)etil)-2,5-diazabiciclo [2. 2. 2]octano (estereoquímica absoluta desconocida)	545	C30 H33 Cl N6 O2	8, 5	6, 6	
T605	8-(4-(2-(3,8-diazabiciclo[3. 2. 1]octan-8-il)etoxi)-2-clorofenil)-9-bencil-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	545	C30 H33 Cl N6 O2	8, 3	6, 8	
T606	2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-il)fenil)-1-((3R,5S) 3,5-dimetilpiperazin-1-il)etan-1-ona	560	C30 H34 Cl N7 O2	8, 2	6, 1	<5, 0
T607	1-(4-(2-(3-cloro-4-(6-(1-metilciclopropoxi)-9-((4-metilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-8-	576	C30 H34 Cl N7 O3	8, 1	6, 9	

	il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etan-1-ona					
T608	4-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol	553	C30 H34 Cl2 N4 O2	7, 9	6, 3	
T609	4-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol	534	C30 H36 Cl N5 O2	8, 4	5, 8	<5, 0
T610	4-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	549	C30 H37 Cl N6 O2	6, 7	<5, 1	
T611	2-(2-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1-(3-clorobencil)-4-(1-metilciclobutoxi)-1H-benzo[d]imidazol	565	C31 H34 Cl2 N4 O2	7, 8	6, 5	
T612	9-bencil-8-(2-(metoximetil)-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purina	543	C31 H38 N6 O3	7, 6	6	<5, 0

Tabla U

Ej. núm.	Nombre:	ES (MH+)	Fórmula	POLQ Enz Lumin primaria CR GMean pIC50	POLQ PD Prolif Lumin BRCA2 -/- pIC50 media	POLQ PD Prolif Lumin DLD1 pIC50 media
U1	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	551	C29 H31 Cl N4 O5	8, 3	7, 3	<5, 0
U2	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 3	7, 2	<5, 0

U3	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	7, 9	5, 4	
U4	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	537	C28 H29 Cl N4 O5	8, 2	6, 6	
U5	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	525	C27 H26 Cl F N4 O4	8, 2	6, 5	
U6	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	525	C27 H26 Cl F N4 O4	8, 2	6, 6	
U7	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(4-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 1	5, 6	
U8	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(3-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	532	C28 H26 Cl N5 O4	8, 3	6, 4	<5, 2
U9	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	8, 3	7, 1	<5, 0
U10	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 4	7, 2	<5, 0
U11	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 3	7, 3	<5, 2

U12	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)-2-metilpentanoico (racémico)	530	C29 H28 Cl N5 O3	8, 1	6, 4	
U13	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-ciano-6-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	550	C28 H25 Cl F N5 O4	7, 7	5, 5	<5, 0
U14	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-ciano-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	562	C29 H28 Cl N5 O5	8, 3	6, 4	<5, 0
U15	Ácido 2-(1-((3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)ciclopropil)acético	544	C29 H26 Cl N5 O4	8	6, 1	
U16	Ácido (1s,4s)-4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	558	C30 H28 Cl N5 O4	8, 2	6, 4	
U17	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilbutanoico	546	C29 H28 Cl N5 O4	8, 2	6, 6	
U18	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-ciano-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	550	C28 H25 Cl F N5 O4	8, 2	6, 4	
U19	Ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	558	C30 H28 Cl N5 O4	8, 3	6, 6	
U20	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)pentanoico	516	C28 H26 Cl N5 O3	8, 2	6, 6	

U21	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico	560	C30 H30 Cl N5 O4	8, 3	6, 8	
U22	ácido 2-(2-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético	561	C26 H23 Cl2 F N4 O5	8, 3	7, 3	<5, 0
U24	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 2	7, 9	<5, 0
U25	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (racémico)	532	C28 H26 Cl N5 O4	8	6, 4	
U26	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 1	7, 6	<5, 0
U27	Ácido (1r,3r)-3-((3-cloro-4-(9-(2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)metil)ciclobutan-1-carboxílico	544	C29 H26 Cl N5 O4	7, 9	6, 7	
U28	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3,3-dimetilpentanoico	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 1	7, 1	<5, 0
U30	ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	587	C28 H28 Cl2 N4 O6	8, 1	7, 7	<5, 0
U31	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilbutanoico	585	C29 H30 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 3	<5, 1

U32	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	531	C25 H21 Cl2 F N4 O4	8, 1	7, 4	
U33	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 1	7, 8	
U34	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 1	7, 5	
U35	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	627	C28 H24 Cl2 F4 N4 O4	8	6, 8	
U36	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	555	C28 H28 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 5	
U37	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	7, 7	5, 7	
U38	Ácido (1r,4r)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	597	C30 H30 Cl2 N4 O5	8, 3	7, 5	5, 1
U39	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-5-fluorofenoxi)propanoico	531	C25 H21 Cl2 F N4 O4	8, 4	7, 9	<5, 0
U40	Ácido (1s,4s)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	597	C30 H30 Cl2 N4 O5	8	7	<5, 1

U42	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (racémico)	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 4	<5, 0
U43	Ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	597	C30 H30 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 2	<5, 0
U44	Ácido (1s,4s)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	585	C29 H27 Cl2 F N4 O4	8, 3	7, 2	
U45	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (racémico)	559	C27 H25 Cl2 F N4 O4	8, 3	7, 1	
U46	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilbutanoico	573	C28 H27 Cl2 F N4 O4	8, 1	7, 5	
U47	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2,2-dimetilpentanoico	599	C30 H32 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 5	5, 2
U48	Ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético	573	C27 H26 Cl2 N4 O6	8, 2	6, 2	<5, 0
U49	Ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico	585	C29 H27 Cl2 F N4 O4	8	7, 3	
U50	Ácido (1s,4s)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico	597	C30 H30 Cl2 N4 O5	8, 1	7, 6	<5, 0

U51	Ácido (1r,3r)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	569	C28 H26 Cl2 N4 O5	8, 2	7, 2	<5, 0
U52	Ácido 2-(2-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)acético	573	C27 H26 Cl2 N4 O6	8, 1	7, 3	<5, 0
U53	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-((5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)metil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	572	C27 H27 Cl2 N5 O5	7, 7	6, 5	
U54	Ácido 2-(2-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)etoxi)-2-metilpropanoico	601	C29 H30 Cl2 N4 O6	8	6, 9	<5, 0
U55	Ácido 5-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)-2-metilpentanoico (racémico)	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 9	<5, 0
U56	Ácido 5-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)-2-metilpentanoico (racémico)	569	C29 H30 Cl2 N4 O4	8, 2	6, 9	<5, 0
U57	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	589	C28 H27 Cl2 F N4 O5	8, 5	6, 9	<5, 0
U59	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-etoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	585	C29 H30 Cl2 N4 O5	8, 2	7, 2	
U60	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-(difluorometoxi)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-	607	C28 H26 Cl2 F2 N4 O5	8	6, 9	

	metilbutanoico (racémico)					
U61	Ácido 4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico (racémico)	589	C28 H27 Cl2 F N4 O5	8, 2	6, 8	
U62	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)butanoico	541	C27 H26 Cl2 N4 O4	8, 4	7, 3	<5, 0
U63	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3,3-difluorobutanoico	563	C26 H22 Cl2 F2 N4 O4	8, 5	6, 3	
U64	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenil)propanoico	527	C26 H24 Cl2 N4 O4	8, 3	7	<5, 0
U65	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-6-fluorofenoxi)propanoico	531	C25 H21 Cl2 F N4 O4	8, 6	6, 6	<5, 0
U66	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)-4-fluorofenoxi)propanoico	531	C25 H21 Cl2 F N4 O4	>8, 7	6, 7	
U67	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 7	7, 3	<5, 0
U68	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 6	7, 4	<5, 0

U69	Ácido (1r,4r)-4-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico	581	C30 H30 Cl F N4 O5	8, 5	7, 4	<5, 0
U71	ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	571	C28 H28 Cl F N4 O6			<5, 0
U72	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	555	C28 H28 Cl F N4 O5		8, 8	
U73	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 5	8, 7	<5, 0
U74	Ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico	553	C28 H26 Cl F N4 O5	8, 4	7, 2	<5, 0
U75	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	571	C28 H28 Cl2 N4 O5	8, 5	8, 7	<5, 0
U76	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(2-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	605	C29 H28 Cl F3 N4 O5	8, 4	6, 7	<5, 0
U77	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 5	8, 1	<5, 0
U78	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 7		<5, 0

U79	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(2-metoxi-5-(trifluorometil)bencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	605	C29 H28 Cl F3 N4 O5	8, 4		
U80	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	555	C28 H28 Cl F N4 O5	8, 5	8	
U81	Ácido (R)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	8, 4	7, 7	<5, 0
U82	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	8, 6	7, 3	<5, 0
U83	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-fluoro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	527	C26 H24 Cl F N4 O5	8, 4	7, 3	<5, 0
U84	Ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico	564	C28 H23 Cl2 N5 O4	8, 4	7, 3	<5, 0
U85	Ácido (1r,4r)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	592	C30 H27 Cl2 N5 O4	8, 4		<5, 0
U86	(S)-(4-(3-cloro-4-(9-(3-clorobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoil) glicina	598	C29 H29 Cl2 N5 O5	8, 5	5, 6	<5, 0
U87 Ejemplo 54	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	8, 4	7, 8	<5, 0

U89	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	523	C27 H27 Cl N4 O5	8, 3	7, 8	5, 1
U90	Ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)-2-metilpropanoico	615	C30 H32 Cl2 N4 O6	8, 3	8, 3	<5, 0
U91	Ácido (1r,4r)-4-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	577	C31 H33 Cl N4 O5	8, 4	7, 8	<5, 0
U92	Ácido 2-(3-(3-cloro-4-(9-(5-cloro-2-metoxibencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)-2-metilpropanoico	615	C30 H32 Cl2 N4 O6	8, 3		<5, 0
U93	ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	567	C29 H31 Cl N4 O6	8, 2	7, 9	<5, 0
U94	Ácido (S)-4-(3-cloro-4-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	551	C29 H31 Cl N4 O5	8, 3	7, 3	<5, 0
U95 Ejemplo 53	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	566	C28 H25 Cl2 N5 O4	8, 4	8, 7	<5, 0
U96	Ácido 3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propanoico	538	C26 H21 Cl2 N5 O4	8, 4	8	<5, 0
U98	Ácido 2-(3-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)propoxi)acético	581	C28 H25 Cl2 N5 O5		7, 5	<5, 0

U99	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	550	C29 H31 Cl N4 O5			
U100	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	550	C29 H31 Cl N4 O5			
U101	Ácido (1s,3s)-3-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)ciclobutan-1-carboxílico	548	C29 H29 Cl N4 O5			
U102	Ácido (S)-4-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	550	C29 H31 Cl N4 O5			
U103	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 1)	565	C28 H25 Cl2 N5 O4			
U104	Ácido 4-(2-cloro-3-(9-(5-cloro-2-cianobencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-3-metilbutanoico (Isómero 2)	565	C28 H25 Cl2 N5 O4			
U105	Ácido (R)-4-(2-cloro-3-(9-(2-metoxi-5-metilbencil)-6-(1-metilciclopropoxi)-9H-purin-8-il)fenoxi)-2-metilbutanoico	550	C29 H31 Cl N4 O5			

Todas las referencias citadas en la presente, incluidas las patentes, solicitudes de patentes, investigaciones, libros de texto y lo similar, y las referencias citadas en estas, en la medida en que no lo

estén ya, se incorporan en la presente como referencia en su totalidad para todos los fines.

Referencias

Alexandrov, L. B., Kim, J., Haradhvala, N. J., Huang, M. N., Tian Ng, A. W., Wu, Y., Boot, A., Covington, K. R., Gordenin, D. A., Bergstrom, E. N., *et al.* (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. Nature *578*, 94-101.

Ceccaldi, R., Liu, J. C., Amunugama, R., Hajdu, I., Primack, B., Petalcorin, M. I., O'Connor, K. W., Konstantinopoulos, P. A., Elledge, S. J., Boulton, S. J., *et al.* (2015). Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Poltheta-mediated repair. Nature *518*, 258-262.

Ciccia, A., and Elledge, S. J. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. Mol Cell *40*, 179-204.

Higgins, G. S., and Boulton, S. J. (2018). Beyond PARP—POLθ as an anticancer target. Science *359*, 1217-1218.

Higgins, G. S., Prevo, R., Lee, Y. F., Helleday, T., Muschel, R. J., Taylor, S., Yoshimura, M., Hickson, I. D., Bernhard, E. J., and McKenna, W. G. (2010). A small interfering RNA screen of genes involved in DNA repair identifies tumor-specific radiosensitization by POLQ knockdown. Cancer Res *70*, 2984-2993.

Loeb, L. A., and Monnat, R. J., Jr. (2008). DNA polymerases and human disease. Nat Rev Genet *9*, 594-604.

Mateos-Gomez, P. A., Gong, F., Nair, N., Miller, K. M., Lazzerini-Denchi, E., and Sfeir, A. (2015). Mammalian polymerase theta promotes alternative NHEJ and suppresses recombination. Nature *518*, 254-257.

Mateos-Gomez, P. A., Kent, T., Deng, S. K., McDevitt, S., Kashkina, E., Hoang, T. M., Pomerantz, R. T., and Sfeir, A. (2017). The helicase domain of Pol[theta] counteracts RPA to promote alt-NHEJ. Nat Struct Mol Biol *advance online publication*.

Nik-Zainal, S., Davies, H., Staaf, J., Ramakrishna, M., Glodzik, D., Zou, X., Martincorena, I., Alexandrov, L. B., Martin, S., Wedge, D. C., *et al.* (2016). Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature *534*, 47-54.

Pellegrino, B., Mateo, J., Serra, V., and Balmaña, J. (2019). Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? ESMO Open *4*.

Pettitt, S. J., Frankum, J. R., Punta, M., Lise, S., Alexander, J., Chen, Y., Yap, T. A., Haider, S., Tutt, A. N. J., and Lord, C. J. (2020). Clinical BRCA1/2 Reversion Analysis Identifies Hotspot Mutations and Predicted Neoantigens Associated with Therapy Resistance. Cancer Discov.

Ramsden, D. A., Carvajal-Garcia, J., and Gupta, G. P. (2022). Mechanism, cellular functions and cancer roles of polymerase-theta-mediated DNA end joining. Nature Reviews Molecular Cell Biology *23*, 125-140.

Shima, N., Munroe, R. J., and Schimenti, J. C. (2004). The mouse genomic instability mutation chaos1 is an allele of Polq that exhibits genetic interaction with Atm. Mol Cell Biol *24*, 10381-10389.

Tobalina, L., Armenia, J., Irving, E., O'Connor, M. J., and Forment, J. V. (2021). A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance. Annals of Oncology *32*, 103-112.

Wyatt, D. W., Feng, W., Conlin, M. P., Yousefzadeh, M. J., Roberts, S. A., Mieczkowski, P., Wood, R. D., Gupta, G. P., and Ramsden, D. A. (2016). Essential Roles for Polymerase theta-Mediated End Joining in the Repair of Chromosome Breaks. Mol Cell *63*, 662-673.

Yoon, J. -H., McArthur, M. J., Park, J., Basu, D., Wakamiya, M., Prakash, L., and Prakash, S. (2019). Error-Prone Replication through UV Lesions by DNA Polymerase θ Protects against Skin Cancers. Cell *176*, 1295-1309. e1215.

Yousefzadeh, M. J., Wyatt, D. W., Takata, K., Mu, Y., Hensley, S. C., Tomida, J., Bylund, G. O., Doublie, S., Johansson, E., Ramsden, D. A., *et al.* (2014). Mechanism

of suppression of chromosomal instability by DNA polymerase POLQ. PLoS Genet *10*, e1004654.

Zatreanu, D., Robinson, H. M. R., Alkhatib, O., Boursier, M., Finch, H., Geo, L., Grande, D., Grinkevich, V., Heald, R. A., Langdon, S., *et al.* (2021). Polθ inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance. Nature Communications *12*, 3636.

Zhou, J., Gelot, C., Pantelidou, C., Li, A., Yücel, H., Davis, R. E., Färkkilä, A., Kochupurakkal, B., Syed, A., Shapiro, G. I., *et al.* (2021). A first-in-class polymerase theta inhibitor selectively targets homologous-recombination-deficient tumors. Nature Cancer *2*, 598-610.