

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 833 473**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2016** **PCT/CN2016/079022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016** **WO16169417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2016** **E 16782564 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020** **EP 3287459**

54 Título: **Derivados de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, método de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.04.2015 CN 201510189476

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2021

73 Titular/es:

CHENGDU ZENITAR BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
9F, 3rd Floor, No. 16 Hemin Street, China
(Sichuan) Pilot Free Trade Zone, Hi-Tech Zone
Chengdu, Sichuan 610000, CN

72 Inventor/es:

CHEN, LIJUAN y
WEI, YUQUAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 833 473 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, método de preparación y uso de los mismos

5 Campo técnico

La invención se refiere al campo de las medicinas químicas, y en particular a un derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, métodos de preparación y usos de los mismos.

10 Estado de la técnica

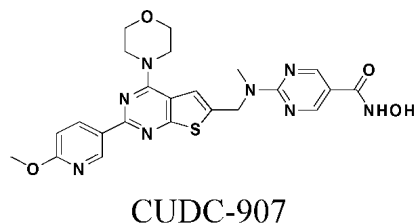
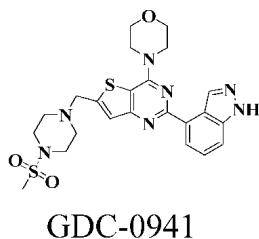
Un tumor es una clase de enfermedad caracterizada por la proliferación celular maligna, que tiene una patogénesis complicada que a menudo implica cambios hereditarios o epigenéticos. La aparición y el desarrollo de un tumor dependen de una variedad de receptores o vías de transducción de señales, lo que hace que los fármacos antineoplásicos que actúan sobre un determinado punto objetivo tengan que afrontar los siguientes problemas tales como: 1) las células tumorales no pueden destruirse por completo; 2) es fácil tener resistencia a los medicamentos. Actualmente, aunque la combinación de múltiples fármacos ha resuelto los problemas anteriores, es probable que provoque interacciones entre fármacos, generando reacciones adversas impredecibles; además, el uso de cada fármaco en la combinación es diferente del que se usa por separado. En comparación con la combinación de fármacos, el fármaco de objetivo múltiple puede evitar interacciones entre fármacos y obviamente tiene un mejor efecto de tratamiento que el fármaco de objetivo único.

En los últimos años, a medida que los estudios sobre tumores malignos se profundizan constantemente, se encuentran cada vez más rutas de señales tumorales. Entre los cuales, los protocolos antineoplásicos con la vía de transducción de señales mediada por PI3K como punto objetivo se convierten gradualmente en un importante tema de estudio. El importante papel que desempeña la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR en la aparición y desarrollo de tumores se ha demostrado en muchos estudios y también se ha informado su función en el cáncer de pulmón y el cáncer de hígado.

Las histonas desacetilasas (HDAC) están estrechamente relacionadas con el tumor; a través de la desacetilación de residuos de lisina del terminal N de la histona, se puede realizar la regulación de la transcripción génica y la remodelación de la cromatina. Además, las HDAC también pueden catalizar la desacetilación sin histonas, tal como p21, microtubulina, HSP90 (proteína de choque térmico 90), etc. La inhibición de las HDAC puede inducir la detención del ciclo, la diferenciación y la apoptosis de las células tumorales.

La proteína quinasa PI3K y HDAC son los puntos objetivo más importantes para la supervivencia de las células tumorales; el inhibidor de HDAC puede tener un efecto de inhibición sobre múltiples puntos objetivo mensajeros de células tumorales a través de un mecanismo regulador epigenético. El importante efecto anticanceroso del inhibidor de PI3K y el inhibidor de HDAC se ha verificado clínicamente. Múltiples inhibidores de HDAC como vorinostat (SAHA), panobinostat (LBH589) y chidamida han salido al mercado tras su aprobación.

Con base en las características de la estructura del inhibidor de la quinasa PI3K GDC-0941, Qian CG et al., utilizó el método de empalme de farmacóforos, es decir, empalmar los farmacóforos del inhibidor de la quinasa PI3K y el inhibidor de las HDACI en una molécula. A través de una gran cantidad de cribado *in vivo/in vitro*, se encuentra el compuesto CUDC-907 más preferido. Puede inhibir de forma potente la enzima PI3K de tipo I y la enzima HDAC de tipo I y II, y los valores de inhibición de las actividades de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC₈, HDAC₆, HDAC10, HDAC11, PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ son respectivamente 1,7; 5,0; 1,8; 191; 27, 2,8; 5,4; 19, 54, 39 y 311 nM [1]. El experimento de farmacología posterior muestra que, mediante la inhibición de HDAC a través de CUDC-907, se reducen múltiples rutas de señalización y, por lo tanto, se inhibe el crecimiento de células tumorales. Por su desempeño posterior favorable, Curis declaró el 6 de abril de 2015 que la FDA otorgó a CUDC-907 la calificación de medicamento huérfano para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes. Este progreso también promueve y fomenta la investigación y el desarrollo de inhibidores de múltiples objetivos de DAC-quinasa.



55 El documento WO2010/080996 divulga compuestos heterocíclicos como inhibidores de PI3K con una fracción de unión a zinc.

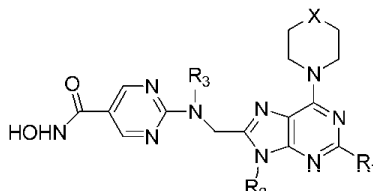
Sin embargo, actualmente no hay informes relacionados con inhibidores de quinastas difuncionales que tengan la

estructura bioquímica del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida.

Sumario de la invención

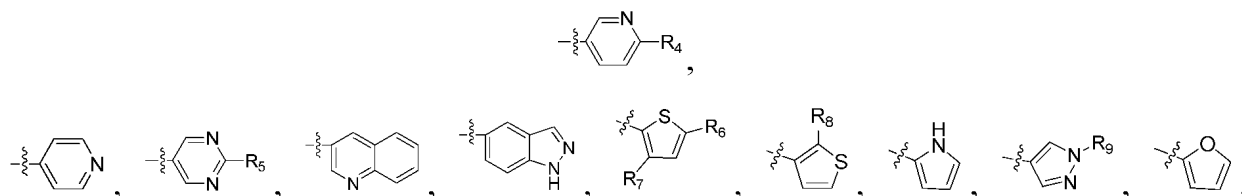
- 5 La invención proporciona un derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida que tiene objetivos difuncionales de PI3K y HDAC.

Dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, cuya estructura es como se muestra en la Fórmula I:

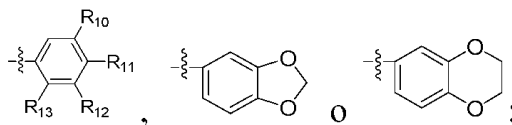


Fórmula I

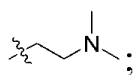
en la que X es O o N-R'; R' es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄; R₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



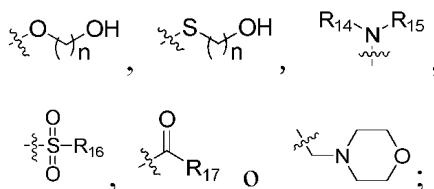
2



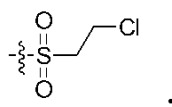
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilo C₁-C₄ amino o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



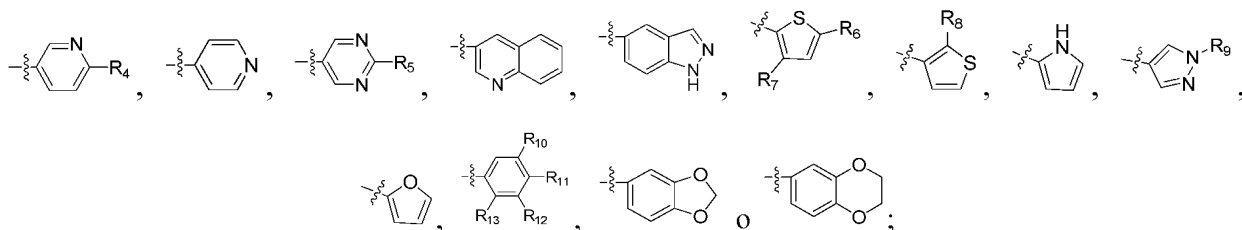
t-butiloxicarbonilo,

R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

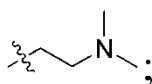
$$\begin{array}{ccc} \text{H} & & \text{H} \\ | & & | \\ \text{---N---CH}_2\text{---CH}_2\text{---Cl} & \text{O} & \text{---N---CH}_2\text{---OH} \\ | & & | \\ \text{---} & & \text{---} \end{array}$$
*NCCO *N1CCN(CCO)CC1

10

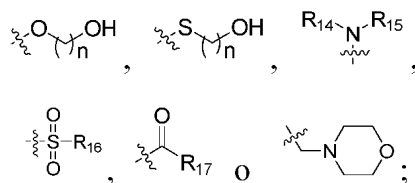
15



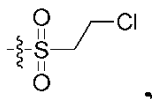
20



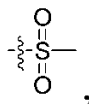
25



35

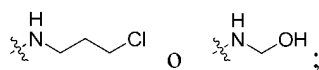


40



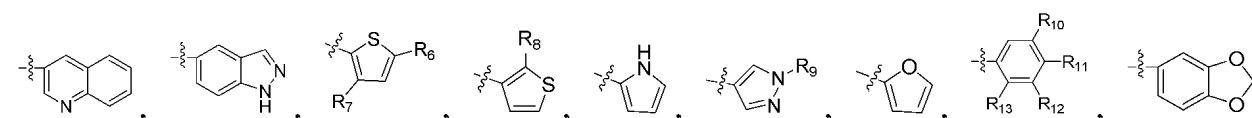
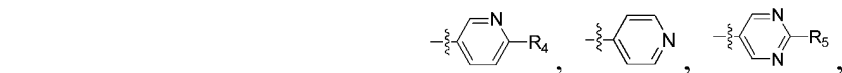
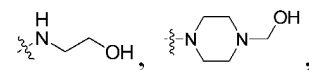
alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

R₁₇ es -NH₂,

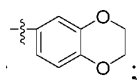


-OH o halógeno.

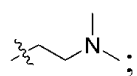
Preferiblemente, R₁ es halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



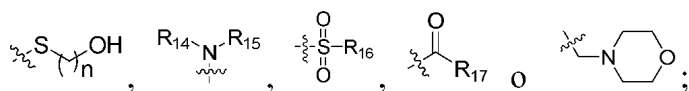
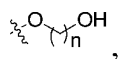
o



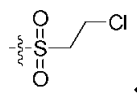
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



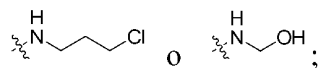
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



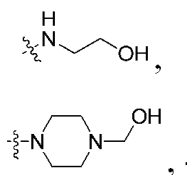
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

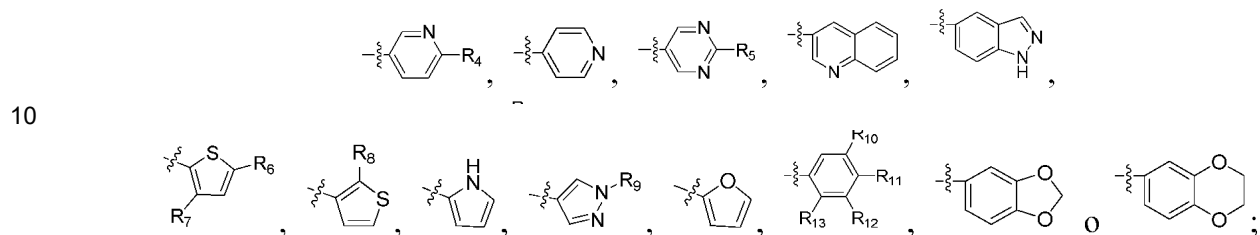


R₁₇ es -NH₂,

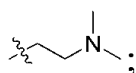


5 -OH o halógeno.

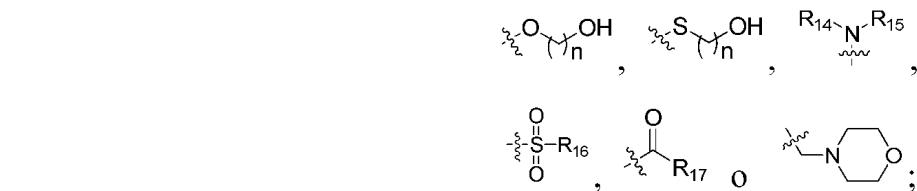
Más preferiblemente, R₁ es halógeno,



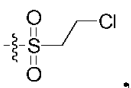
15 X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



20 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



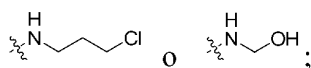
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



30 t-butiloxicarbonilo,



35 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

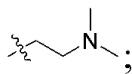


-OH o halógeno.

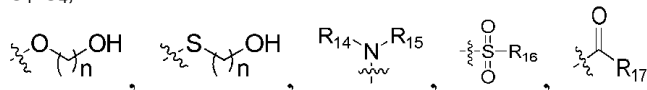
Más preferiblemente, R₁ es -Cl,

45

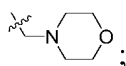
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



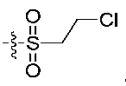
5 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



10 o



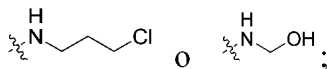
15 n = 1- 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



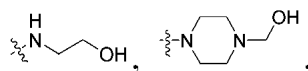
t-butiloxycarbonilo,



20 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

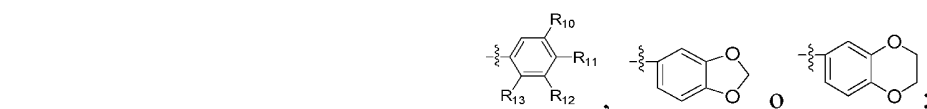
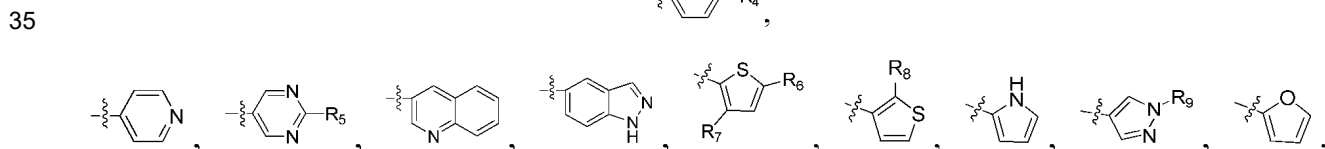
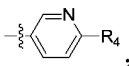


25 R₁₇ es -NH₂,

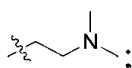


30 -OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,

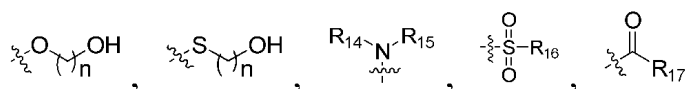


40 R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

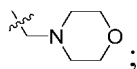


45

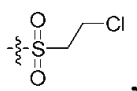
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



O



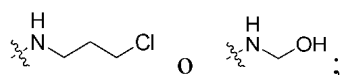
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



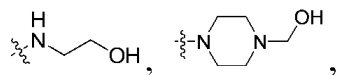
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

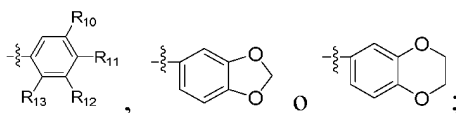
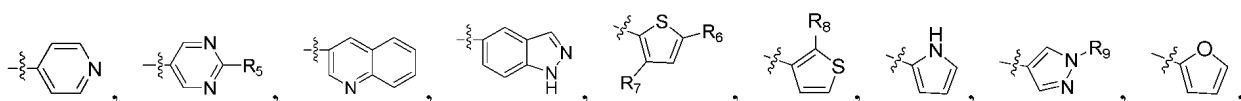
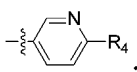


R₁₇ es -NH₂,

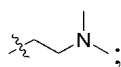


-OH o halógeno.

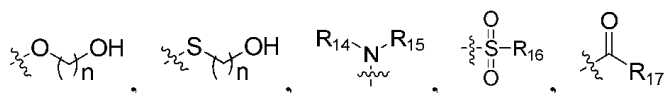
Más preferiblemente, R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o alquil ciclopentilo; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



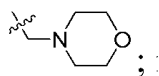
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, base nafténica C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, base nafténica C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

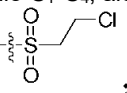


o



5

$n = 1 - 4$; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_6 ,



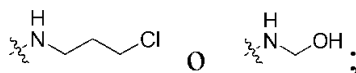
t-butiloxicarbonilo,

10

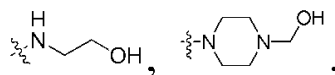


alcoxi C_1-C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno,

15



R_{17} es $-NH_2$,

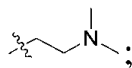


20

-OH o halógeno.

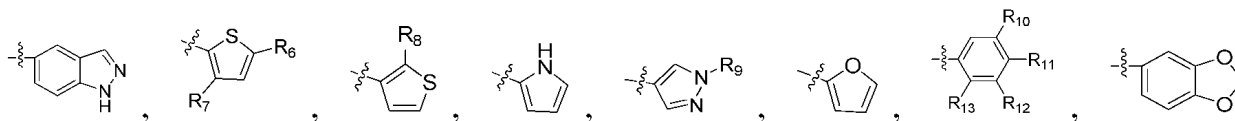
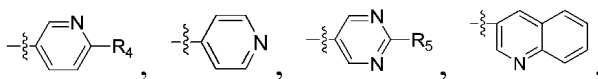
Más preferiblemente, $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o

25



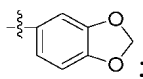
X es O o $N-R'$; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ; R_1 es halógeno,

30



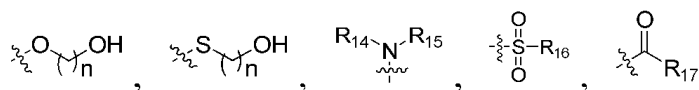
o

35

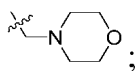


R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 ; $R_{10} - R_{13}$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -OH, $-CF_3$, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , $-NH_2$, un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ,

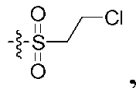
40



o



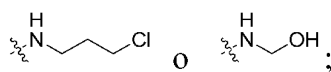
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



5 t-butiloxicarbonilo,



10 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

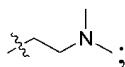


R₁₇ es -NH₂,

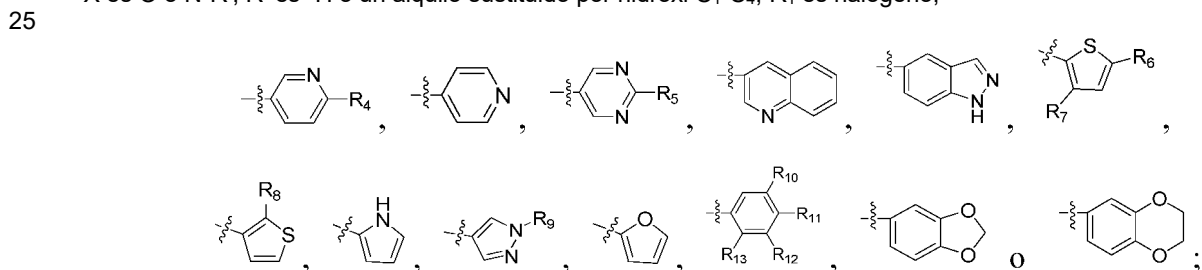


-OH o halógeno.

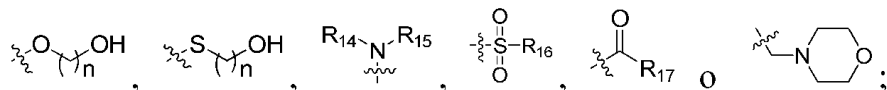
20 Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



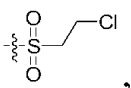
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



30 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



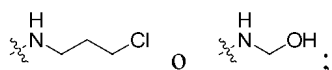
35 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



t-butiloxicarbonilo,

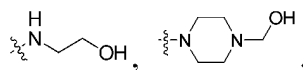


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

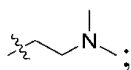
5



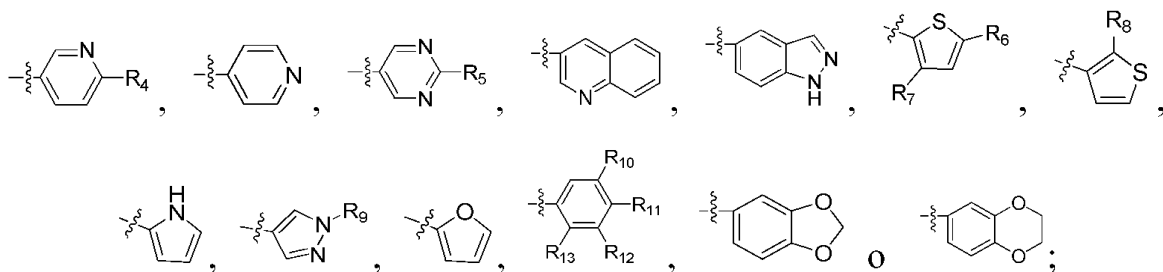
-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxilo, -NH₂, -COOH, metilamino o

10



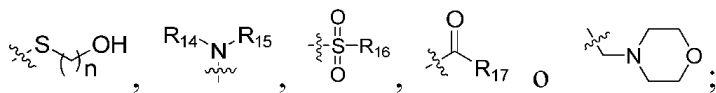
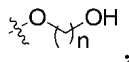
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



15

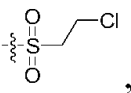
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

20



25

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



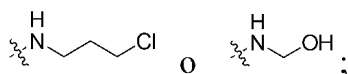
30

t-butiloxicarbonilo,



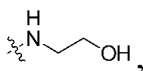
alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

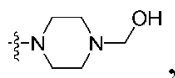
35



R₁₇ es -NH₂,

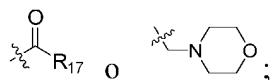
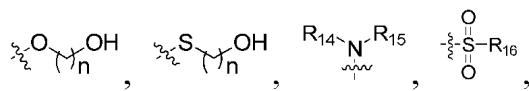
40





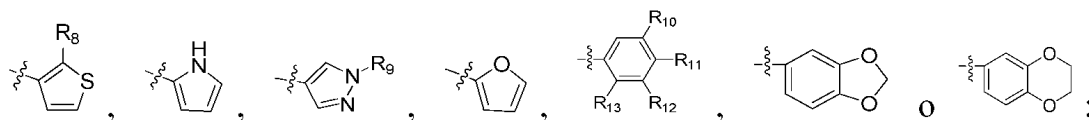
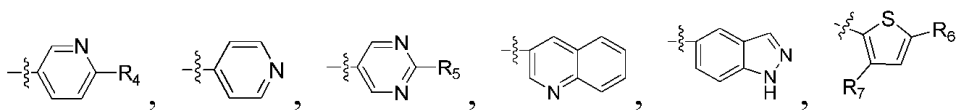
-OH o halógeno.

5 Preferiblemente, R_{10} - R_{13} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, - CF_3 , halógeno, - NH_2 , un alquilo sustituido por hidroxilo C_1 - C_4 ,



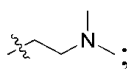
10

$n = 1 - 4$; X es O o N- R' ; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C_1 - C_4 ; R_1 es halógeno,



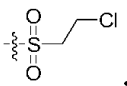
15

R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_8 ; R_4 - R_9 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , - NH_2 , - $COOH$, alquilamino C_1 - C_4 o



20

R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_1 - C_6 ,



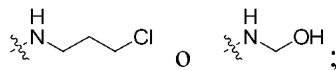
25

t-butiloxicarbonilo,



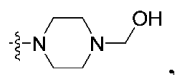
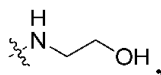
30

alcoxi C_1 - C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno,



35

R_{17} es - NH_2 ,

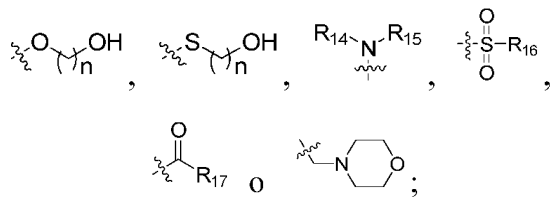


40

-OH o halógeno.

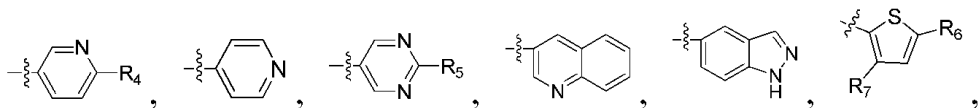
Más preferiblemente, R_{10} - R_{13} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, - CF_3 , halógeno, - NH_2 , un

alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄,

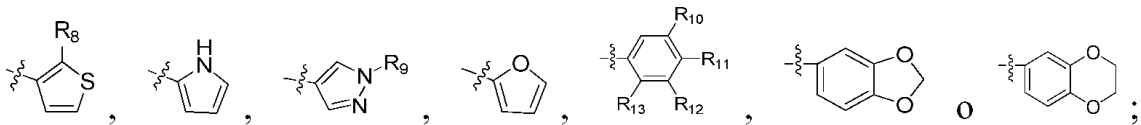


5

n = 1 o 2; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄; R₁ es halógeno,

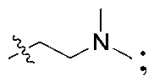


10

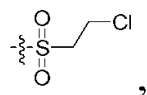


R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

15



R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



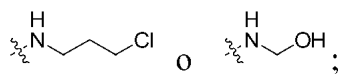
20

t-butiloxicarbonilo,



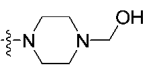
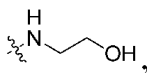
25

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



30

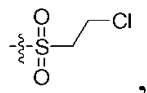
R₁₇ es -NH₂,



35

-OH o halógeno.

Preferiblemente, R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

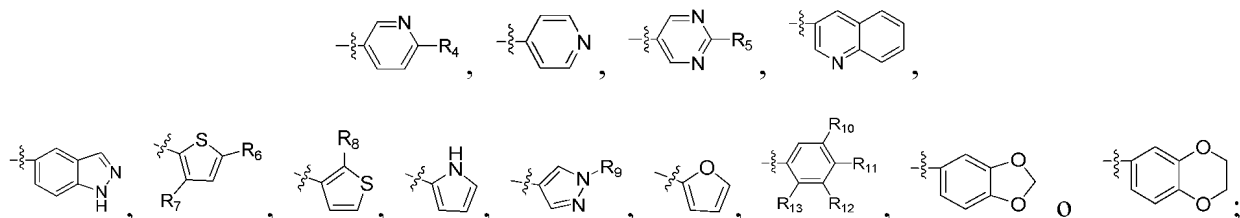


40

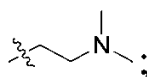
t-butiloxicarbonilo,



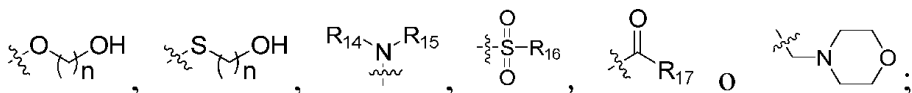
5 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,



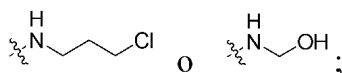
10 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



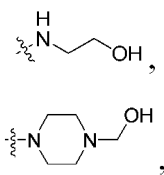
15 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



20 n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

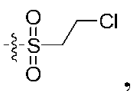


25 R₁₇ es -NH₂,



30 -OH o halógeno.

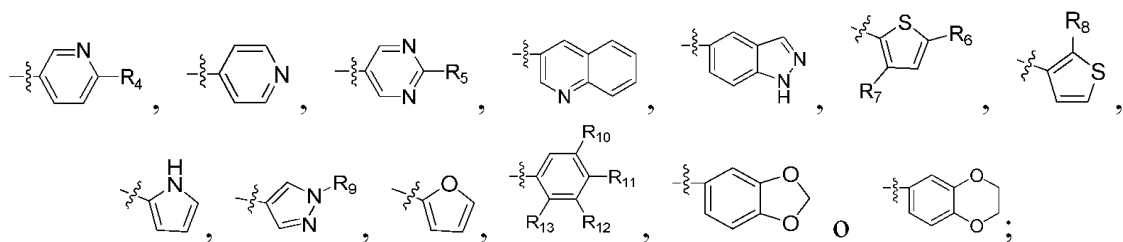
Más preferiblemente, R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



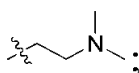
35 t-butiloxicarbonilo o



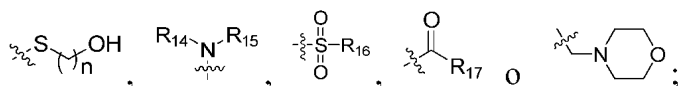
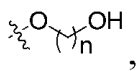
40 X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,



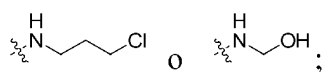
5 R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 ; $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o



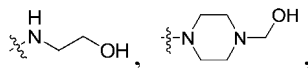
10 $R_{10} - R_{13}$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-OH$, $-CF_3$, halógeno, $-NH_2$, un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ,



15 $n = 1 - 4$; R_{16} es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno,

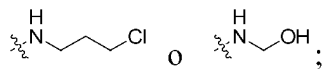


20 R_{17} es $-NH_2$,

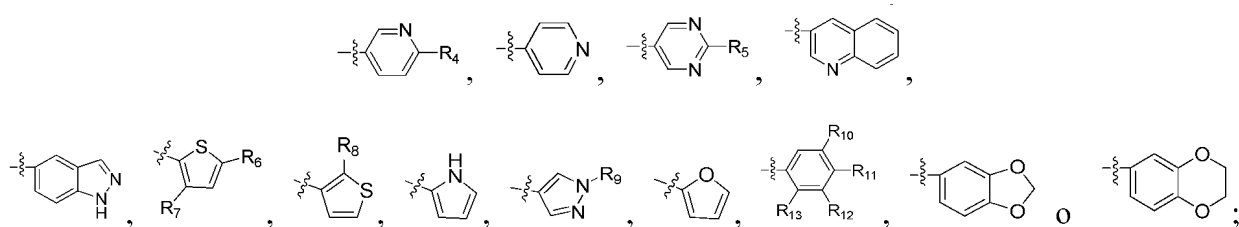


25 $-OH$ o halógeno.

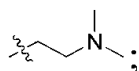
Preferiblemente, R_{16} es alquilo C_1-C_4 ,



30 X es O o $N-R'$; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ; R_1 es halógeno,

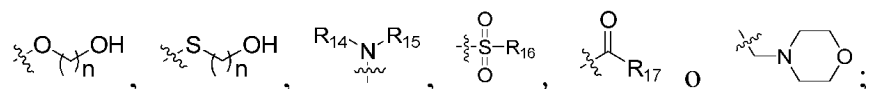


35 R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 ; $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o



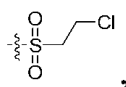
40

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄,



5

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

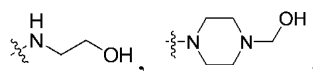


10 t-butiloxicarbonilo o



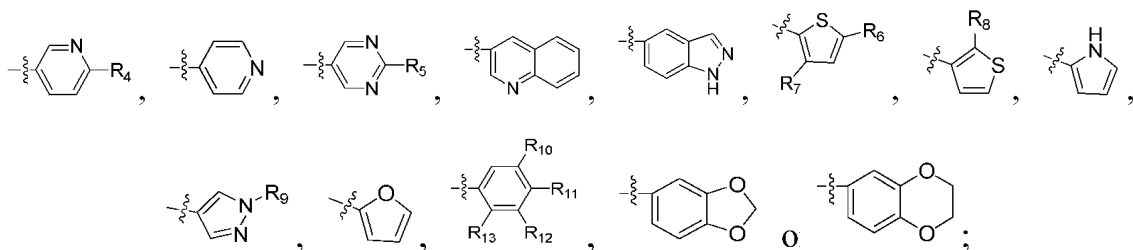
15

R₁₇ es -NH₂,



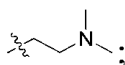
-OH o halógeno.

20 Más preferiblemente, X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄; R₁ es halógeno,



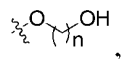
25

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

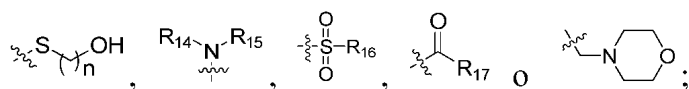


30

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

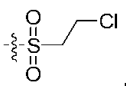


35



40

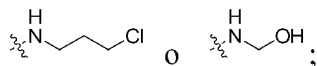
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



t-butiloxicarbonilo o

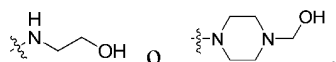


R₁₆ es alquilo C₁-C₄,



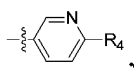
5

R₁₇ es -NH₂,

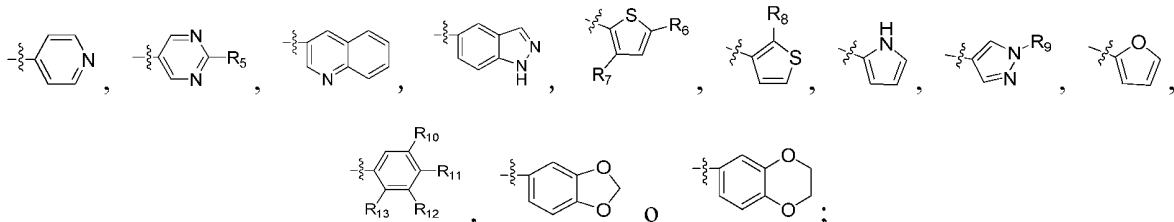


10

Lo más preferiblemente, X es O o N-R'; R' es -H o hidroxietilo; R₁ es -Cl,

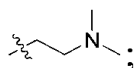


15



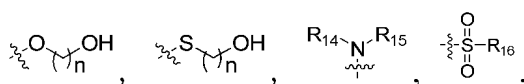
20

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o ciclopentilalquilo; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o

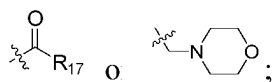


25

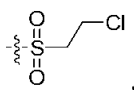
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -OH, -CF₃, -Cl, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



30



n = 1 o 2; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



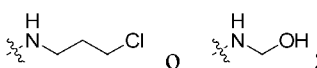
35

t-butiloxycarbonilo o

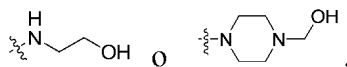


40

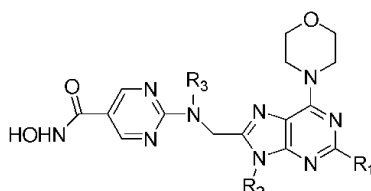
R₁₆ es alquilo C₁-C₄,



R₁₇ es -NH₂,

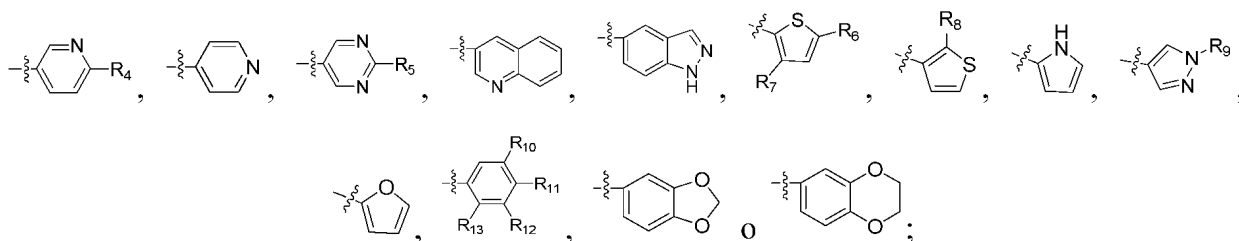


5 Dicho derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida, cuando X es O, cuya estructura es como se muestra en la Fórmula II:

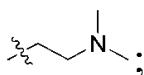


Fórmula II

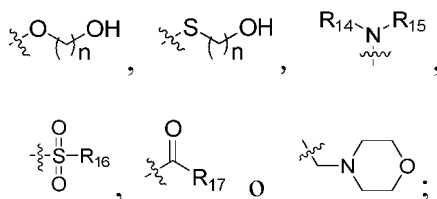
10 en la que, R₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



20 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈;
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

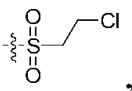


25 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



30 n = 1 - 4;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

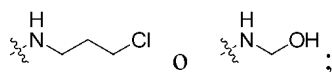


35 t-butiloxycarbonilo,



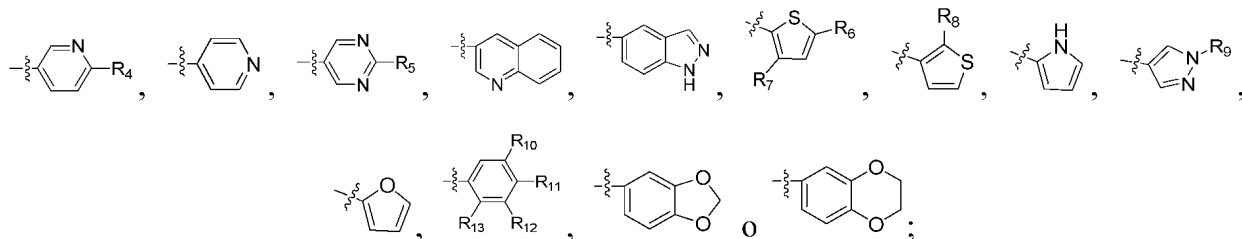
40 alcoxi C₁-C₄ o halógeno;
R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

R₁₇ es -NH₂,

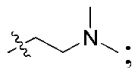


-OH o halógeno.

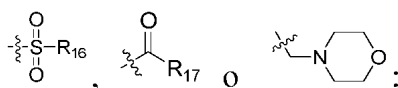
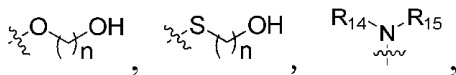
Como esquema preferido de la invención, R₁ es halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



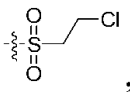
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



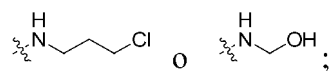
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



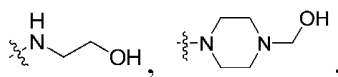
t-butiloxycarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

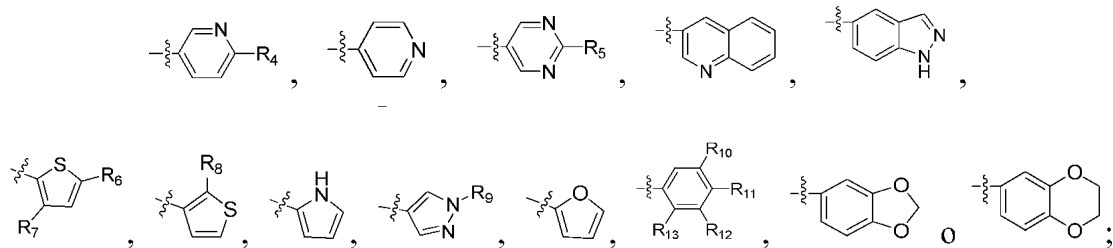


R₁₇ es -NH₂,

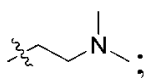


-OH o halógeno.

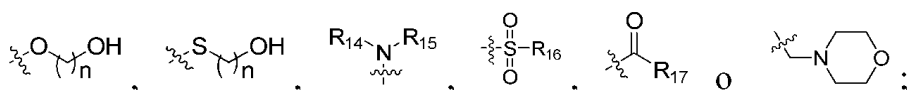
Preferiblemente, R_1 es halógeno,



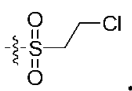
R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, halógeno o cicloalquilo C_3 - C_8 ; R_4 - R_9 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, halógeno, cicloalquilo C_3 - C_8 , - NH_2 , -COOH, alquilamino C_1 - C_4 o



R_{10} - R_{13} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, - CF_3 , halógeno, cicloalquilo C_3 - C_8 , - NH_2 , un alquilo sustituido por hidroxilo C_1 - C_4 ,



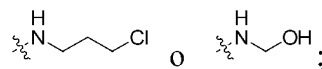
$n = 1 - 4$; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_1 - C_6 ,



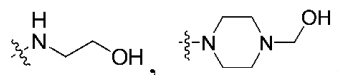
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C_1 - C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno,

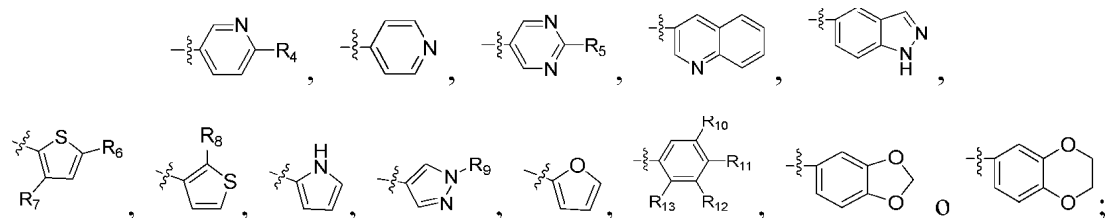


R_{17} es - NH_2 ,



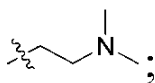
-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R_1 es -Cl,

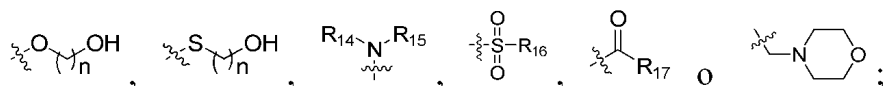


R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, halógeno o cicloalquilo C_3 - C_8 ; R_4 - R_9 son

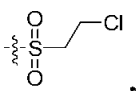
independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



5 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



10 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

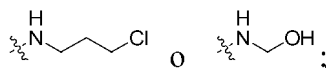


t-butiloxycarbonilo,



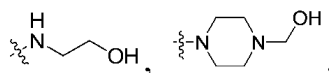
15

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



20

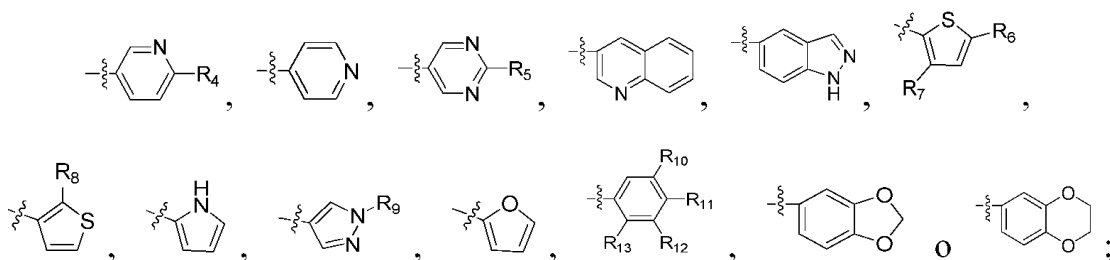
R₁₇ es -NH₂,



25 -OH o halógeno.

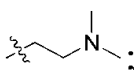
Preferiblemente, R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,

30



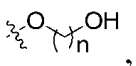
35

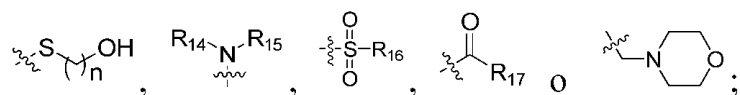
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



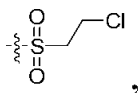
40

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,





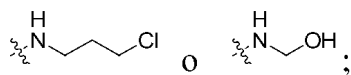
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



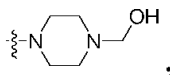
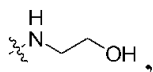
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

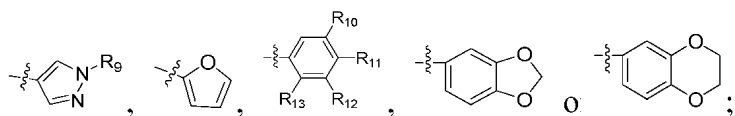
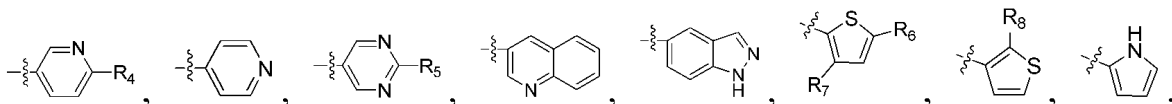


R₁₇ es -NH₂,

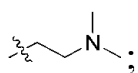


-OH o halógeno.

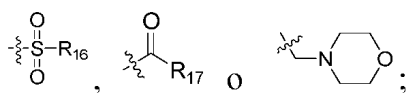
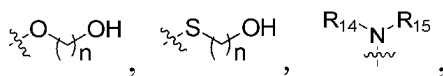
Más preferiblemente, R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,



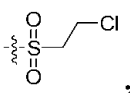
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

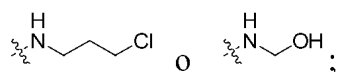


t-butiloxicarbonilo,



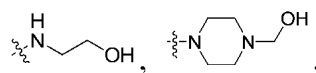
5

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



10

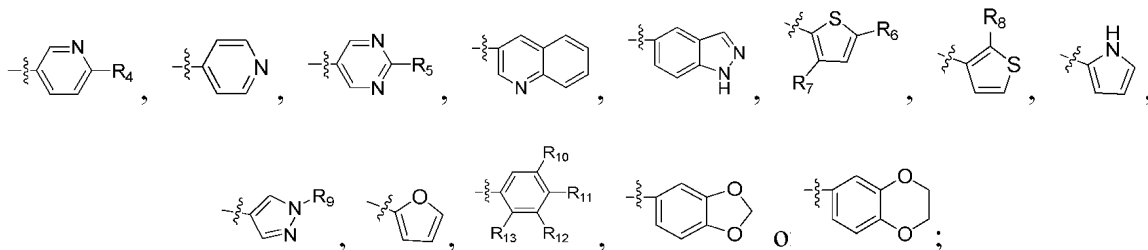
R₁₇ es -NH₂,



15

-OH o halógeno.

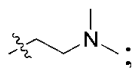
Más preferiblemente, R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o ciclopentilalquilo; R₁ es halógeno,



20

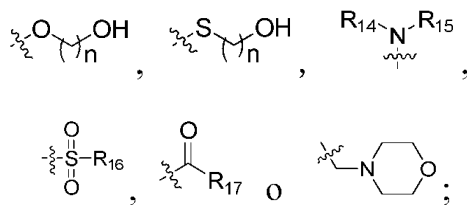
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

25



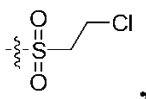
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

30



35

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

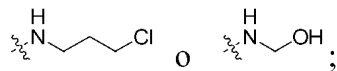


t-butiloxicarbonilo,

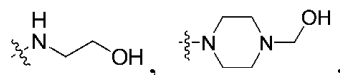
40



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

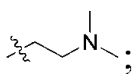


5 R₁₇ es -NH₂,

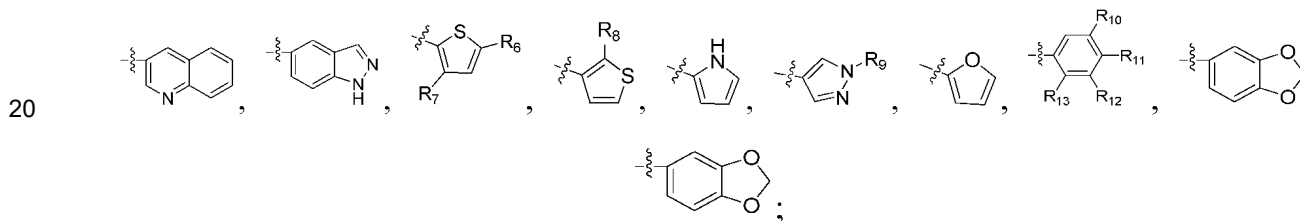
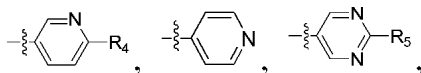


-OH o halógeno.

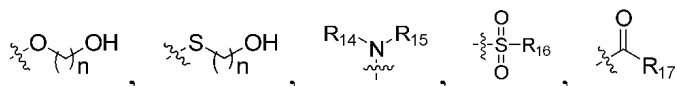
10 Preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



15 R₁ es halógeno,



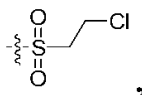
25 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



o



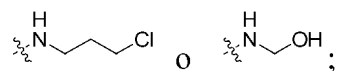
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



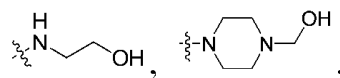
35 t-butiloxycarbonilo,



40 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

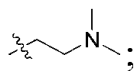


R₁₇ es -NH₂,



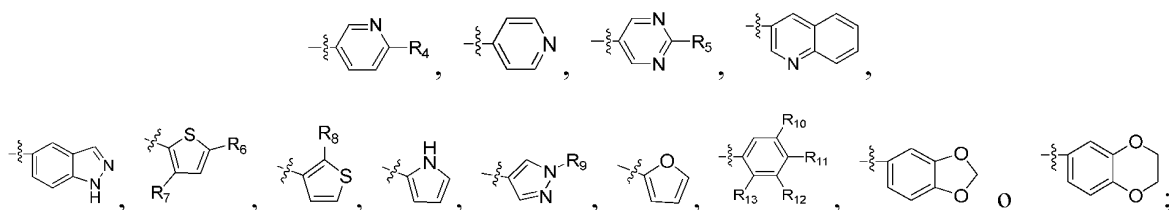
5 -OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquil amino C₁-C₄ o



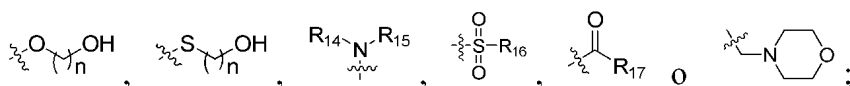
10

R₁ es halógeno,



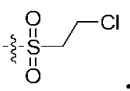
15

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



20

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

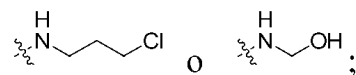


25

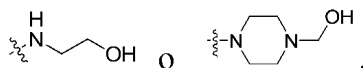
t-butiloxicarbonilo,



30 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



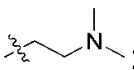
35 R₁₇ es -NH₂,



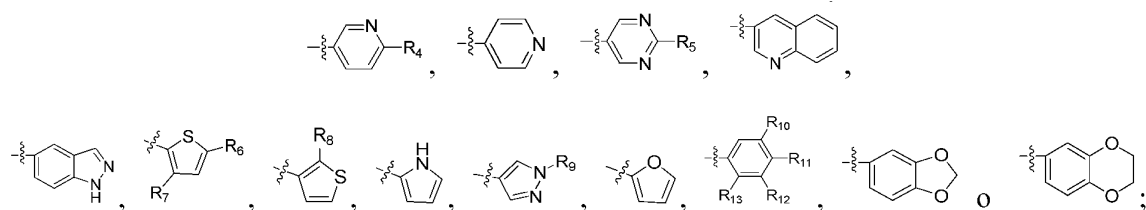
-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o

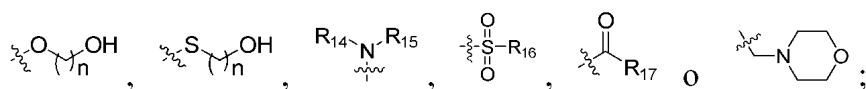
40



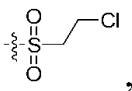
R₁ es halógeno,



- 5 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



- 10 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

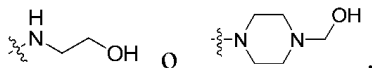


t-butiloxicarbonilo,

15

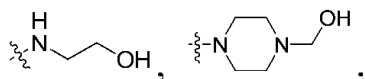


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



20

R₁₇ es -NH₂,

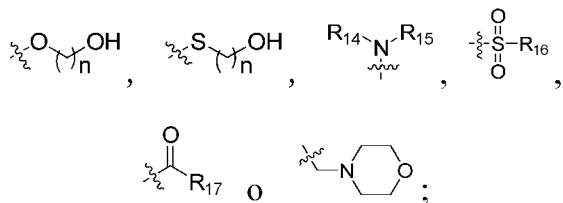


25

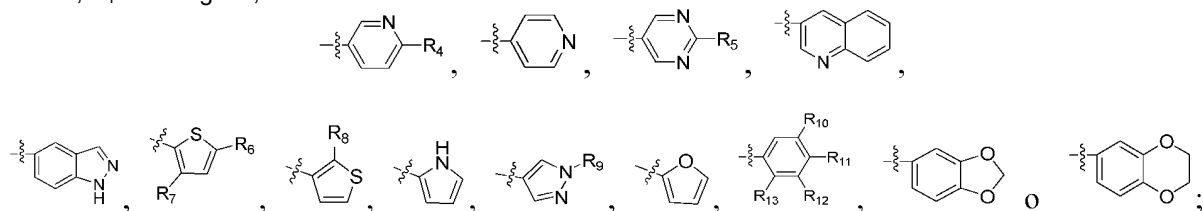
-OH o halógeno.

Preferiblemente, R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

30

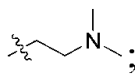


- 35 n = 1 - 4; R₁ es halógeno,

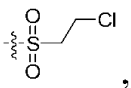


- 40 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-

C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

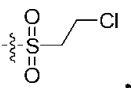


5 R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

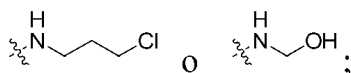


t-butiloxycarbonilo,

10

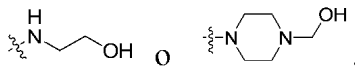


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



15

R₁₇ es -NH₂,

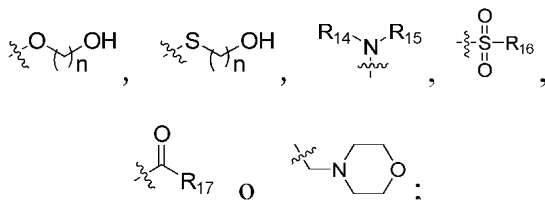


20

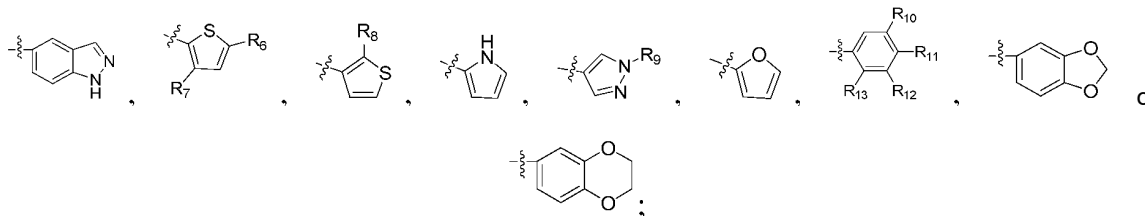
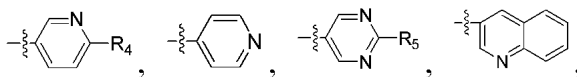
-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

25



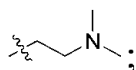
30 n = 1 o 2; R₁ es halógeno,



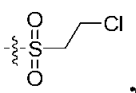
35

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

40



R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

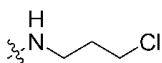


t-butiloxicarbonilo,



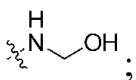
5

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



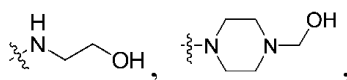
10

o



15

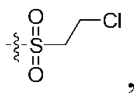
R₁₇ es -NH₂,



20

-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



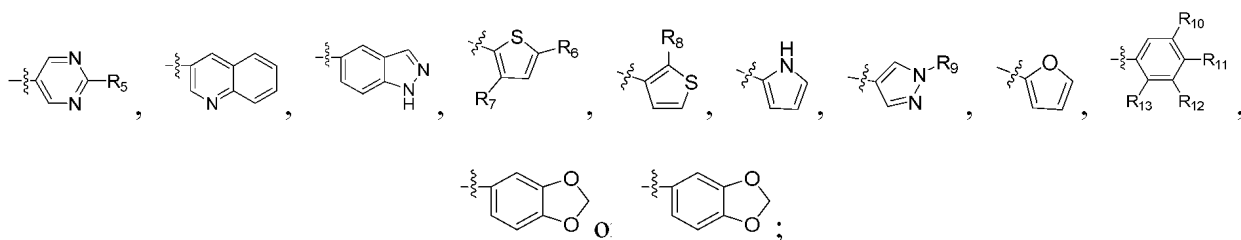
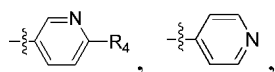
25

t-butiloxicarbonilo,



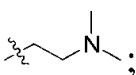
30

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁ es halógeno,



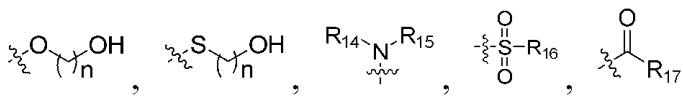
35

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



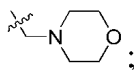
40

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

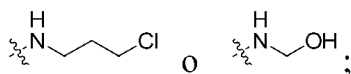


O

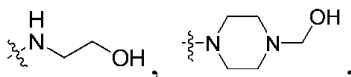
5



n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

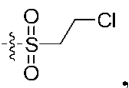


R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

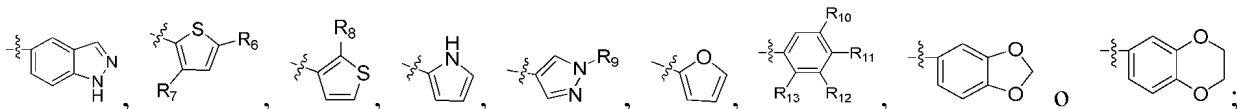
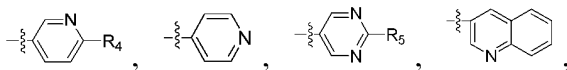
Más preferiblemente, R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



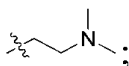
t-butiloxicarbonilo o



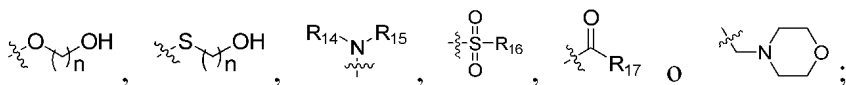
R₁ es halógeno,



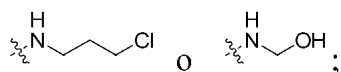
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

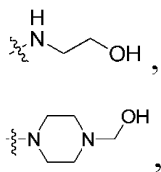


n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

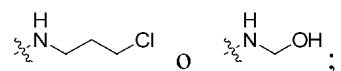
5



-OH o halógeno.

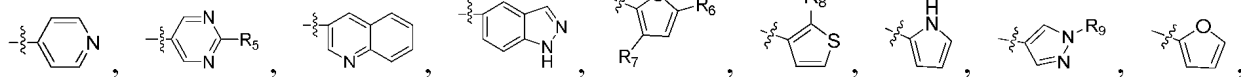
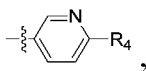
10

Preferiblemente, R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

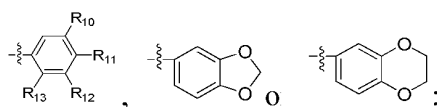


15

R₁ es halógeno,

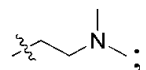


20



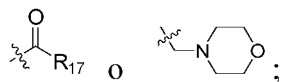
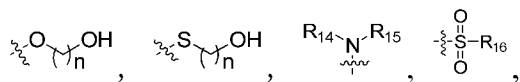
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

25



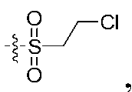
R₁₀-R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

30



35

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

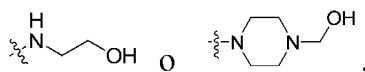


t-butiloxycarbonilo o

40



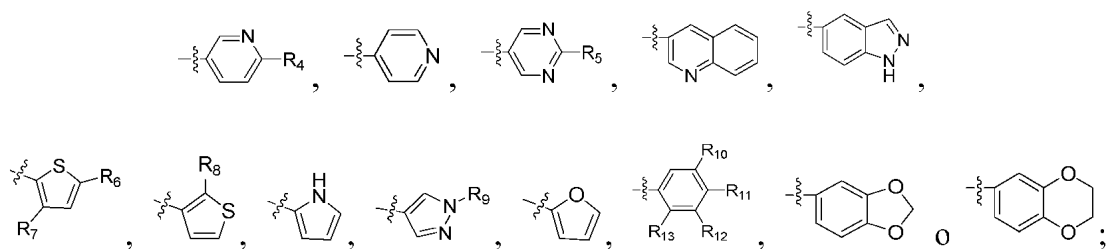
R₁₇ es -NH₂,



5 -OH o halógeno.

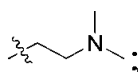
Más preferiblemente, R₁ es halógeno,

10



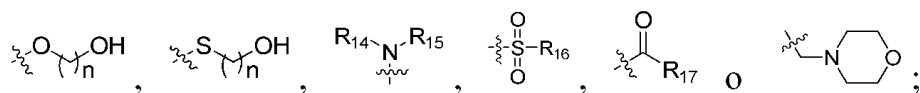
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

15



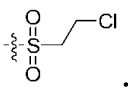
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

20



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

25



t-butiloxicarbonilo o

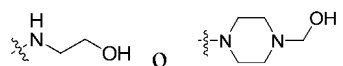
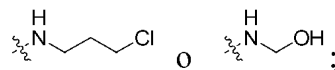
30



R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

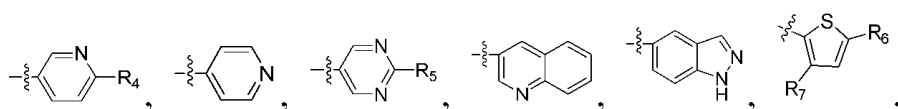
35

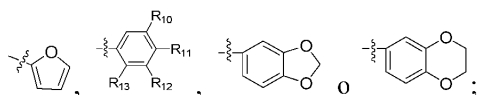
R₁₇ es -NH₂,



Lo más preferiblemente, R₁ es -Cl,

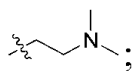
40



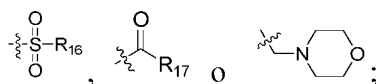
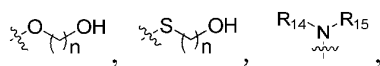


R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈;

R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

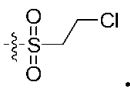


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



n = 1 - 4;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

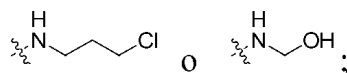


t-butiloxycarbonilo,

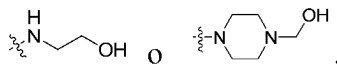


alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

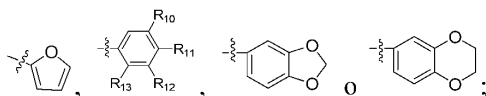
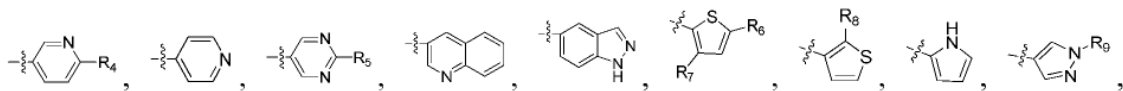


R₁₇ es -NH₂,

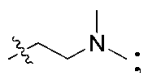


-OH o halógeno.

Como esquema preferido de la invención, R₁ es halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,

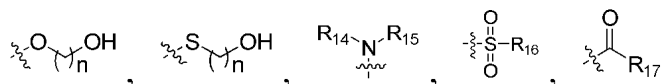


R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

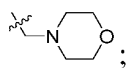


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

5

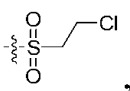


o



10

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



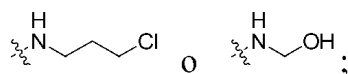
15

t-butiloxycarbonilo,



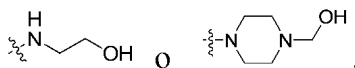
20

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



25

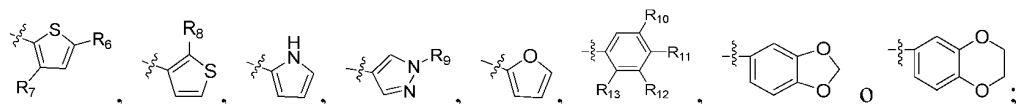
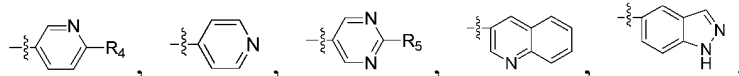
R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

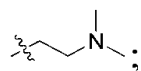
30

Preferiblemente, R₁ es halógeno,



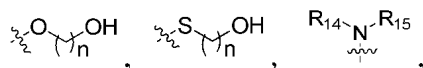
35

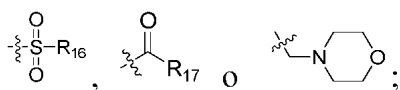
R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



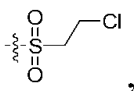
40

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,





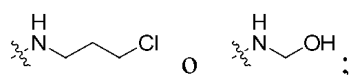
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



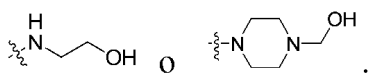
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

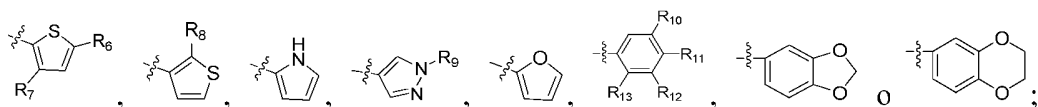
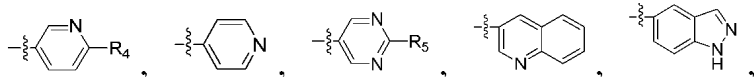


R₁₇ es -NH₂,

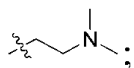


-OH o halógeno.

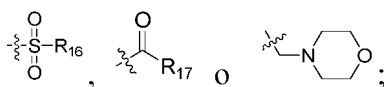
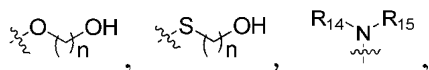
Más preferiblemente, R₁ es -Cl,



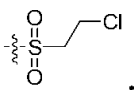
R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

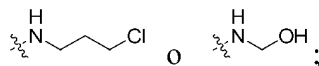


n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

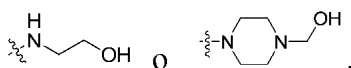


t-butiloxicarbonilo,

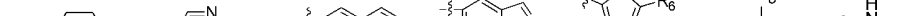
5



10



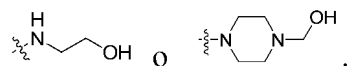
15





*CCN
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \sim\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_n-\text{OH} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \sim\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_n-\text{OH} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}_{14}\text{-N-R}_{15} \\ | \\ \sim \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \sim\text{S}-\text{R}_{16} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \sim\text{C}-\text{R}_{17} \end{array}$$
*CN1CCOCC1*S(=O)(=O)CCl
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \quad \cdot$$
$$\begin{array}{ccc} \text{H} & & \text{H} \\ | & & | \\ \sim\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} & \quad \text{O} \quad & \sim\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$$

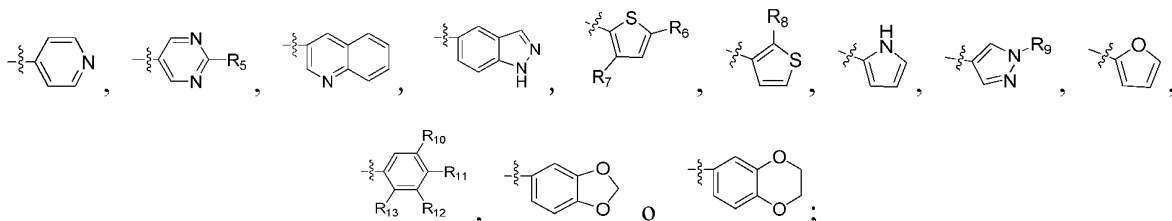
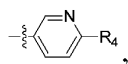
37



-OH o halógeno.

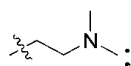
5

Más preferiblemente, R₃ es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,



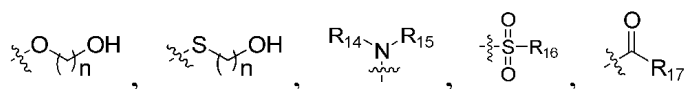
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

15



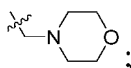
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

20

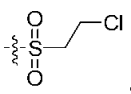


O

25



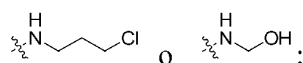
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



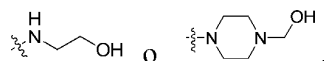
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

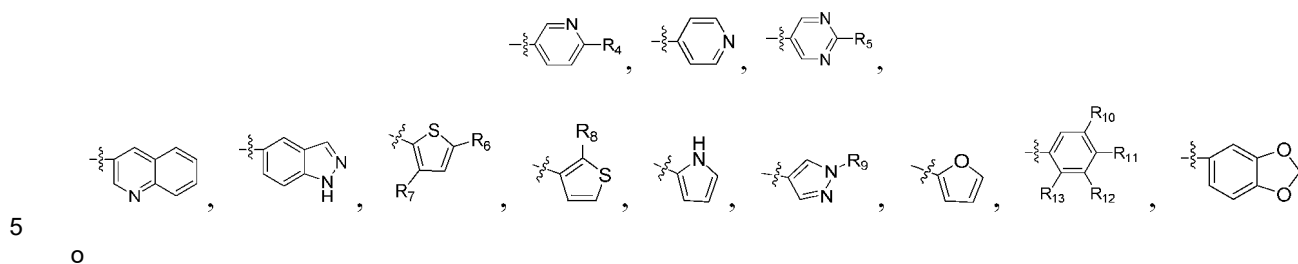


R₁₇ es -NH₂,

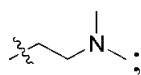


-OH o halógeno.

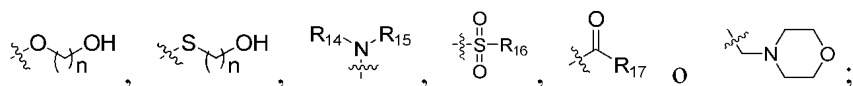
Más preferiblemente, R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



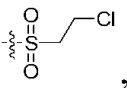
10 $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -OH, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o



15 $R_{10} - R_{13}$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -OH, $-CF_3$, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , $-NH_2$, un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ,



20 $n = 1 - 4$; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_1-C_6 ,



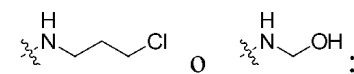
t-butiloxicarbonilo,

25

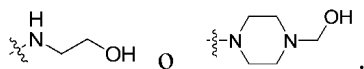


alcoxi C_1-C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno,

30



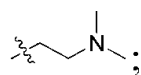
R_{17} es $-NH_2$,



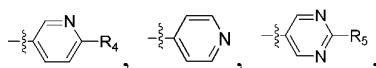
35 -OH o halógeno.

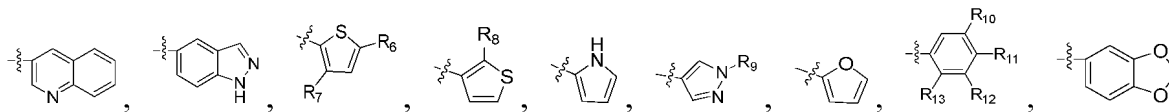
Preferiblemente, $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o

40



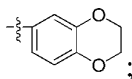
R_1 es halógeno,





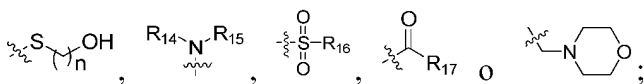
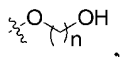
o

5



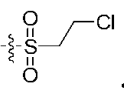
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

10



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

15



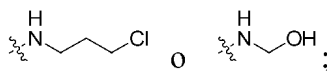
t-butiloxycarbonilo,

20



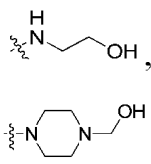
alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

25



R₁₇ es -NH₂,

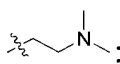
30



-OH o halógeno.

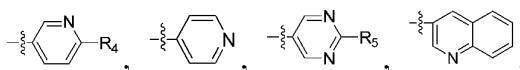
Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

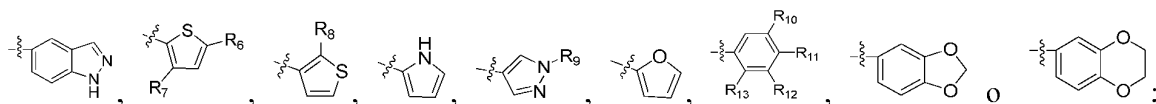
35



R₁ es halógeno,

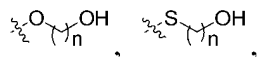
40



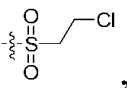


R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

5



10 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

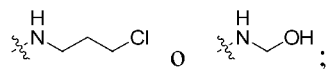


t-butiloxycarbonilo,

15

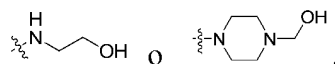


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



20

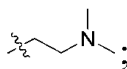
R₁₇ es -NH₂,



25

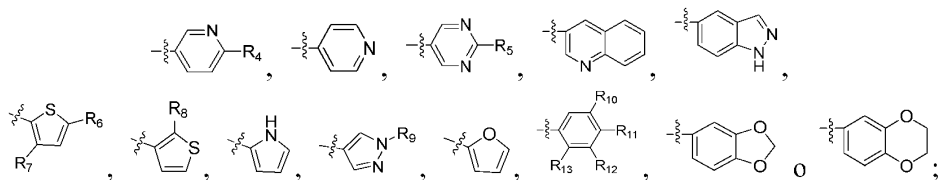
-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o



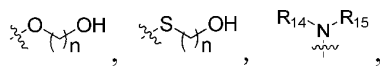
30

R₁ es halógeno,

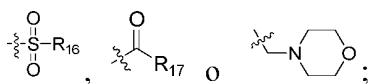


35

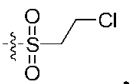
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



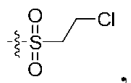
40



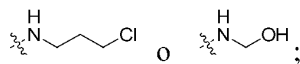
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



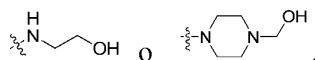
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

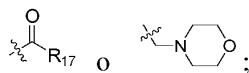
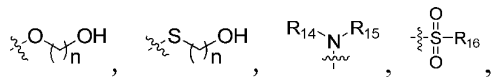


R₁₇ es -NH₂,

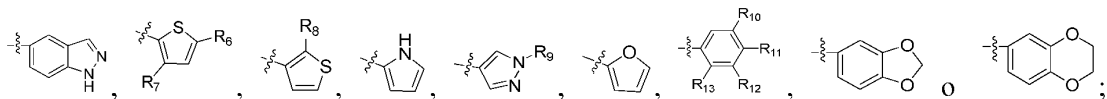
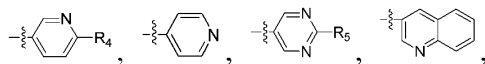


-OH o halógeno.

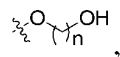
Preferiblemente, R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



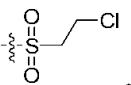
n = 1 - 4; R₁ es halógeno,



R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

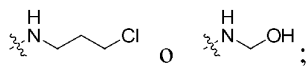


t-butiloxicarbonilo,

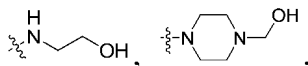


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

5



R₁₇ es -NH₂,

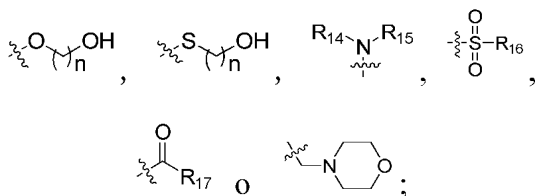


10

-OH o halógeno.

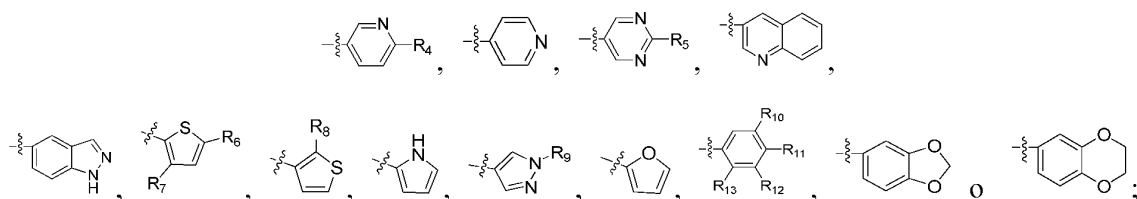
Más preferiblemente, R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

15



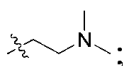
20

n = 1 o 2; R₁ es halógeno,



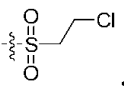
25

R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



30

R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



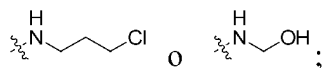
35

t-butiloxycarbonilo,

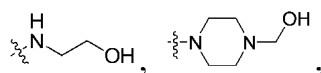


40

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

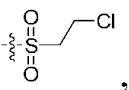


R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

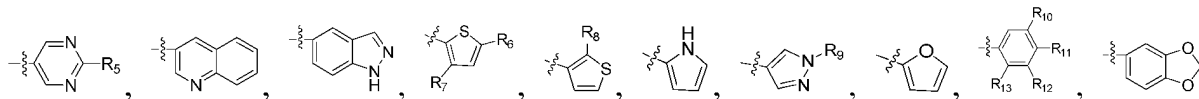
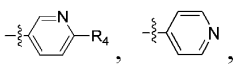
5 Preferiblemente, R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alquenilo C_1 - C_6 ,



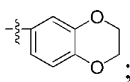
t-butiloxicarbonilo,



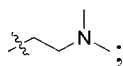
alcoxi C_1 - C_4 o halógeno; R_1 es halógeno,



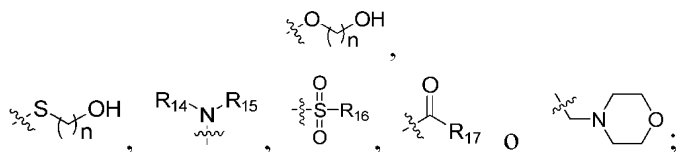
o



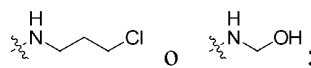
R_3 es -H o alquilo C_1 - C_4 ; R_4 - R_9 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , - NH_2 , - $COOH$, alquilamino C_1 - C_4 o



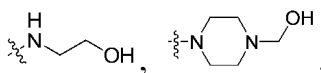
R_{10} - R_{13} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, - CF_3 , halógeno, - NH_2 , un alquilo sustituido por hidroxilo C_1 - C_4 ,



$n = 1 - 4$; R_{16} es alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno,

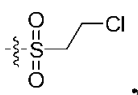


R_{17} es - NH_2 ,



-OH o halógeno.

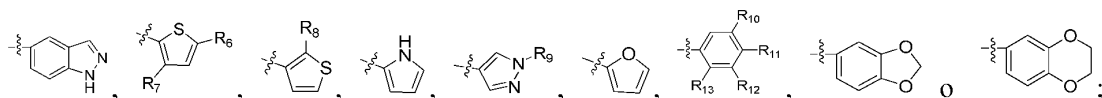
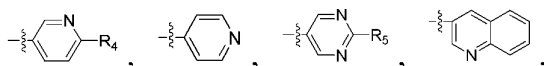
Más preferiblemente, R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alquenilo C_1 - C_6 ,



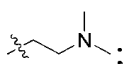
t-butiloxicarbonilo o



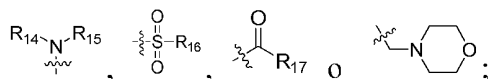
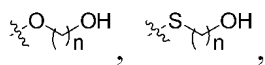
R₁ es halógeno,



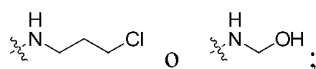
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



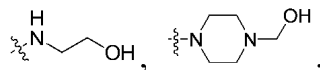
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

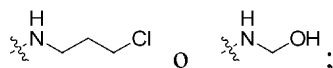


R₁₇ es -NH₂,

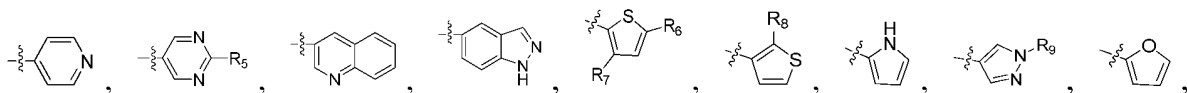
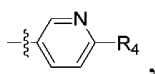


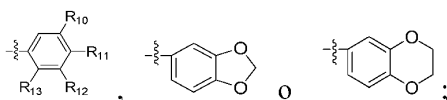
-OH o halógeno.

Preferiblemente, R₁₆ es alquilo C₁-C₄,



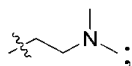
R₁ es halógeno,





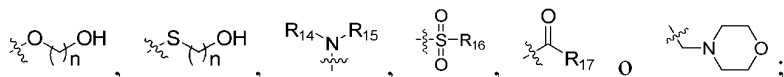
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

5



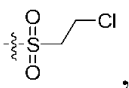
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

10



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

15

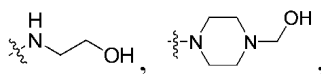


t-butiloxycarbonilo o



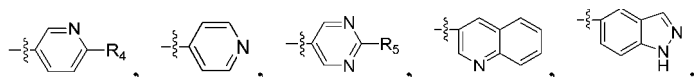
20

R₁₇ es -NH₂,

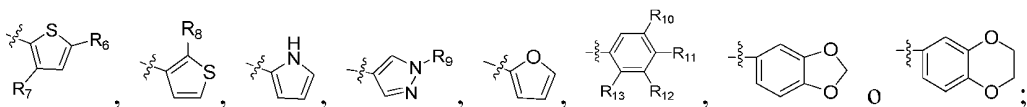


-OH o halógeno.

Más preferiblemente, R₁ es halógeno,

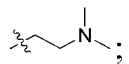


30



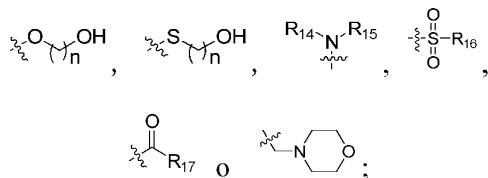
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

35

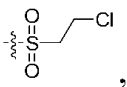


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

40



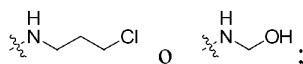
$n = 1 - 4$; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_6 ,



5 t-butiloxicarbonilo o



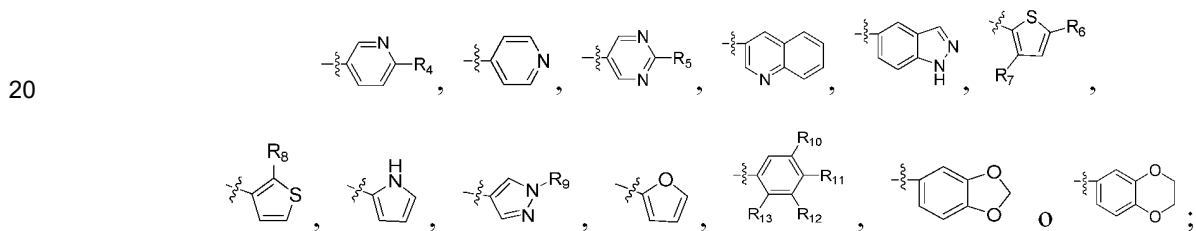
10 R_{16} es alquilo C_1-C_4 ,



R_{17} es $-NH_2$,



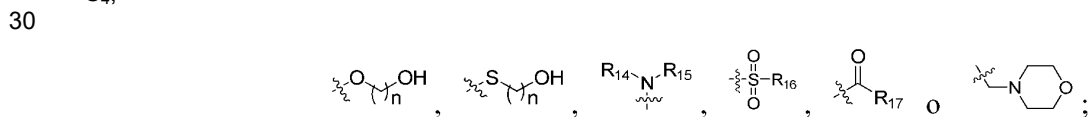
Lo más preferiblemente, R_1 es -Cl,



25 R_3 es -H o alquilo C_1-C_4 ; $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , metoxi, $-NH_2$, $-COOH$, metilamino o



30 $R_{10} - R_{13}$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , metoxi, -OH, $-CF_3$, -Cl, $-NH_2$, un alquilo sustituido por hidroxilo C_1-C_4 ,



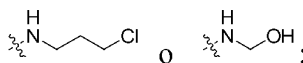
$n = 1$ o 2 ; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_6 ,



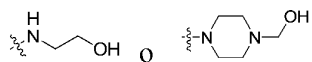
35 t-butiloxicarbonilo o



40 R_{16} es alquilo C_1-C_4 ,

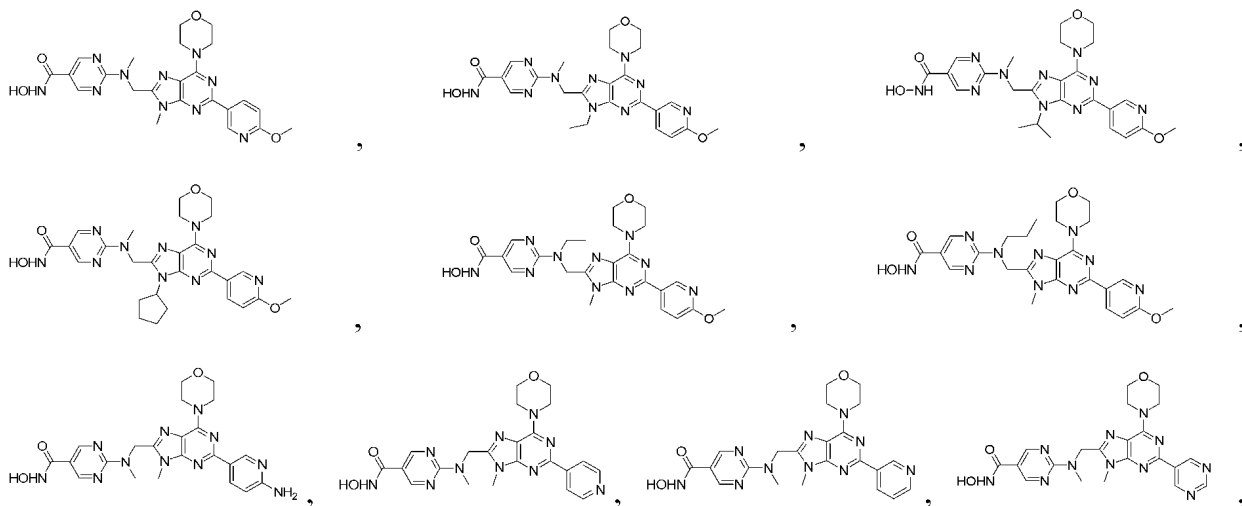


R_{17} es $-NH_2$,

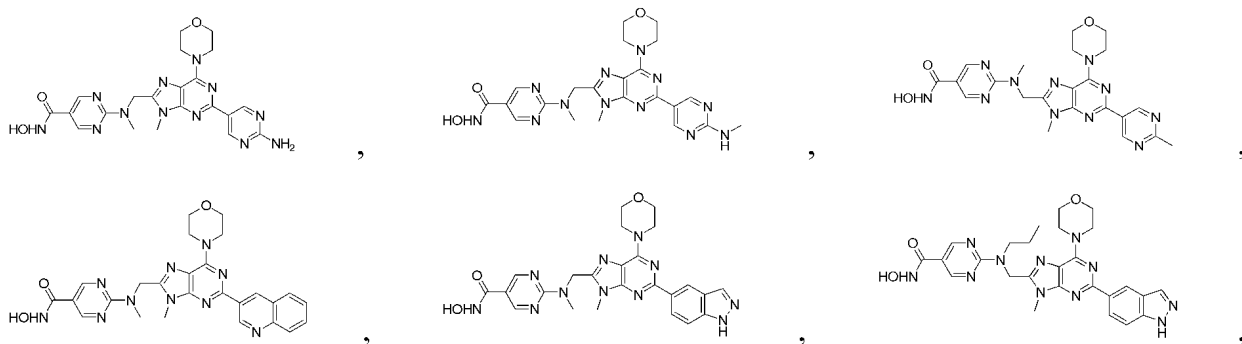


Dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, cuyas estructuras se muestran a continuación:

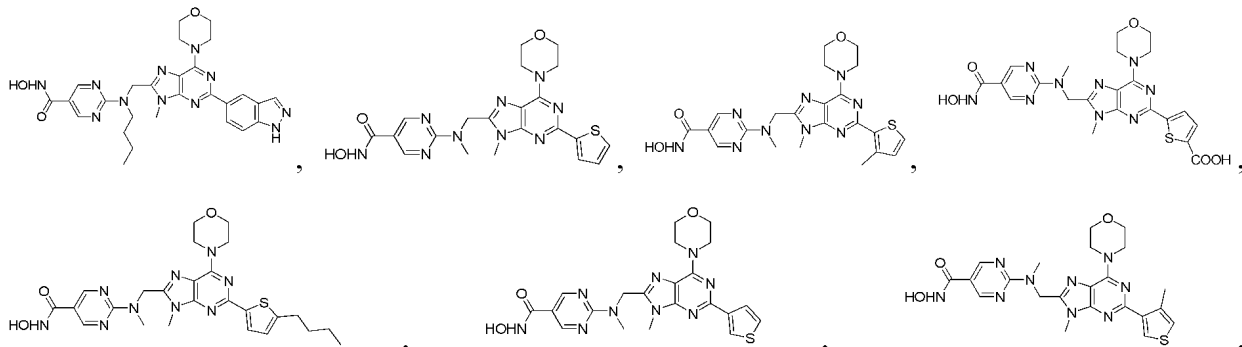
5



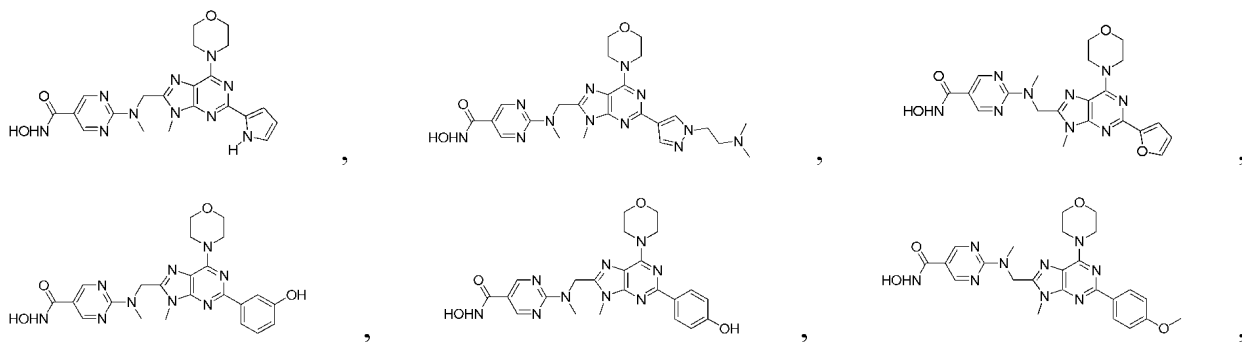
10

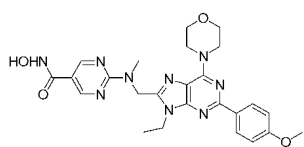


15

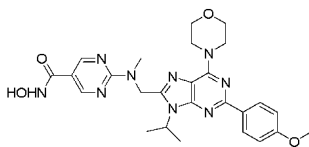


20

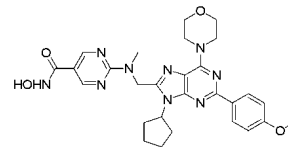




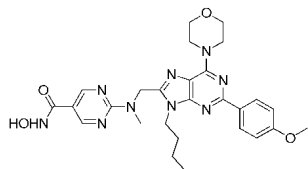
,



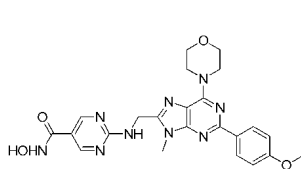
,



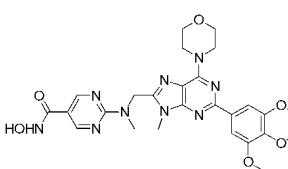
,



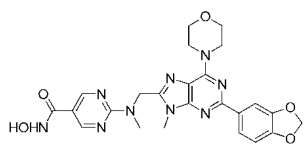
,



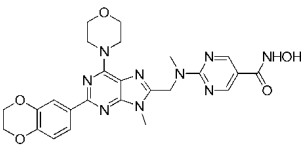
,



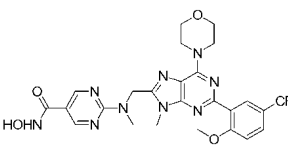
,



,

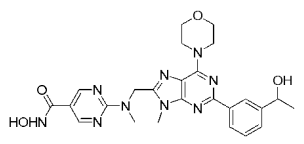


,

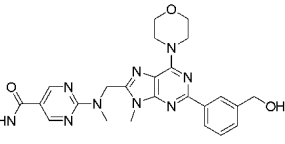


,

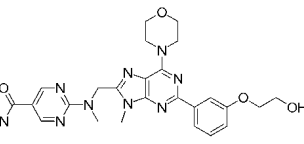
5



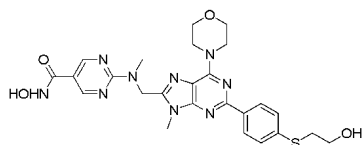
,



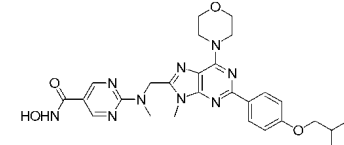
,



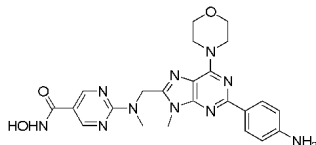
,



,

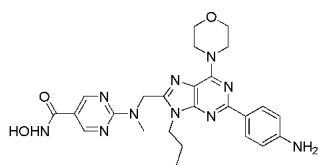


,

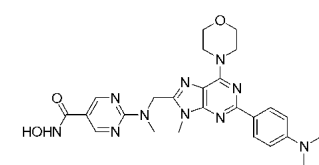


,

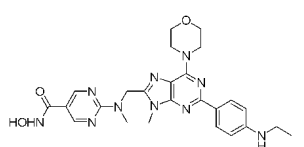
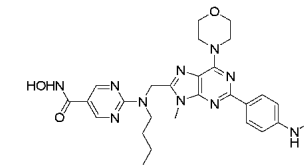
10



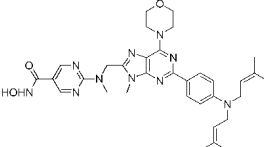
,



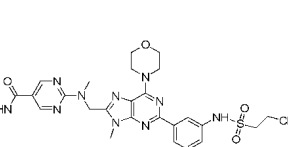
,



,

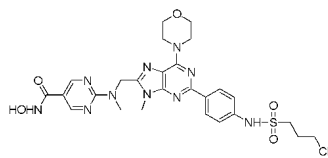


,

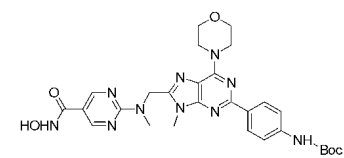


,

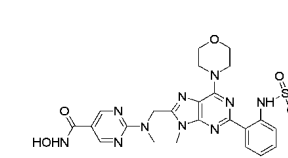
15



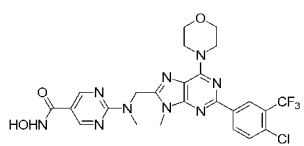
,



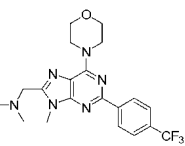
,



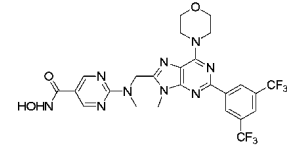
,



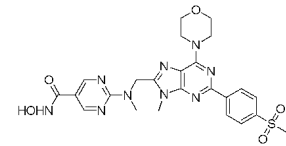
,



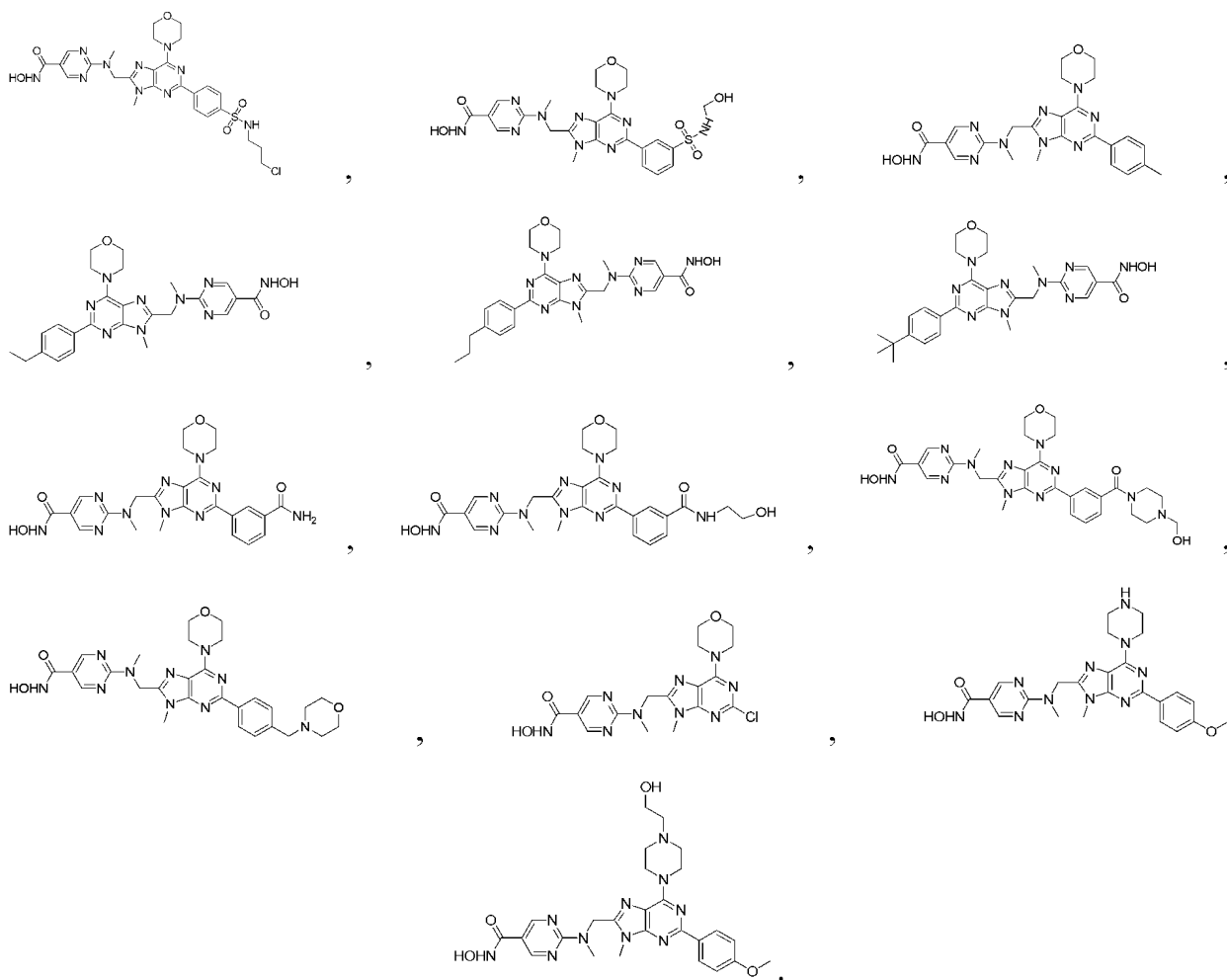
,



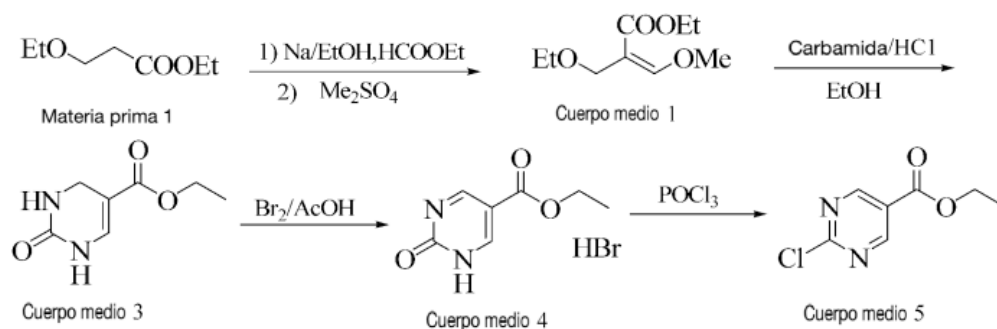
,

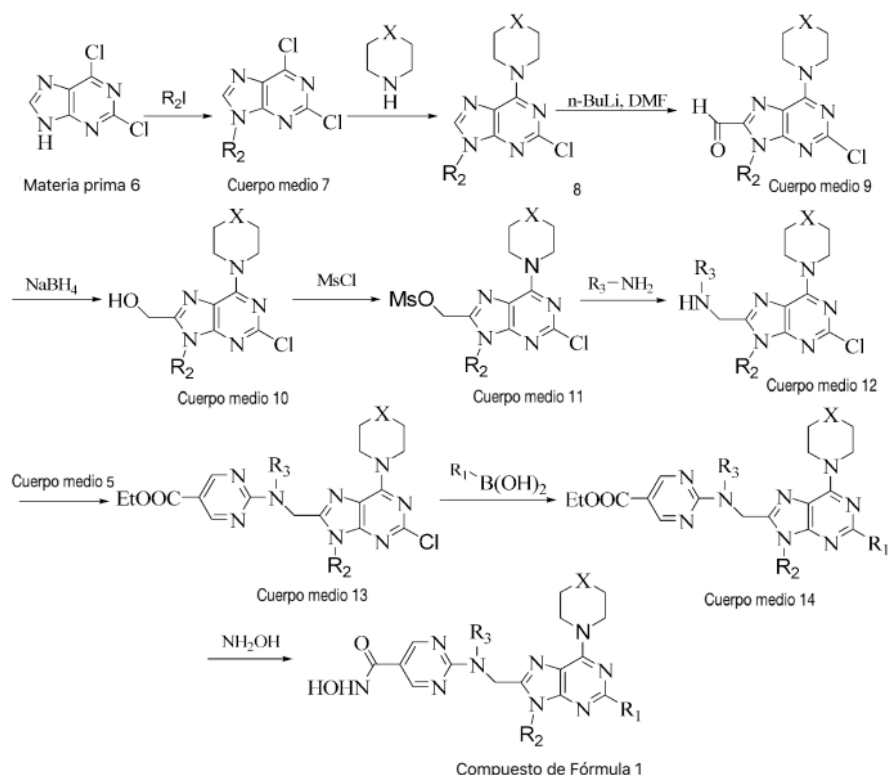


,



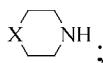
La invención también proporciona métodos de preparación de dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida, cuya ruta de síntesis es la siguiente:



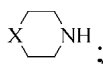


Dicho método de preparación del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida comprende las siguientes etapas operativas tales como:

- 5 1) después de que la materia prima 1 y el formiato de etilo reaccionen en condiciones alcalinas durante 2 h, agregando sulfato de dimetilo para la reacción durante 3-8 h a 50 °C para obtener el cuerpo medio 2; dicho álcali es metóxido de sodio o etóxido de sodio; el disolvente usado en la reacción es cualquiera de entre alcohol etílico, benceno, metilbenceno o tetrahidrofurano; la temperatura de reacción de dicha materia prima 1 y formiato de etilo es 0-20 °C; y
- 10 2) obtener el cuerpo medio 3 mediante la reacción de reflujo del cuerpo medio 2 y carbamida en alcohol etílico bajo ácido clorhídrico concentrado; la dosis de dicha carbamida es de 0,9 a 1,2 equivalentes del cuerpo medio 2; dicho ácido clorhídrico concentrado tiene una cantidad catalítica; los disolventes utilizados en la reacción son metanol, etanol y acetonitrilo, etc.; la temperatura de reacción es 60-80 °C y el tiempo de reacción es 5-8 h;
- 15 3) deshidrogenación del cuerpo medio 3 y bromo líquido mediante reflujo bajo ácido acético glacial; la dosis de dicho bromo líquido es 1,1-1,5 equivalentes del cuerpo medio 3; el disolvente utilizado en la reacción es un disolvente ácido con alto punto de ebullición y se prefiere el ácido acético glacial; la temperatura de reacción es 80-120 °C;
- 4) obtención del cuerpo medio 5 mediante la reacción de reflujo del cuerpo medio 4 y álcali en oxiclورو de fósforo; dicho álcali es cualquiera de trietilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y DIEA; la dosis de dicho álcali es 1,5-2 equivalentes del cuerpo medio 4; la temperatura de reacción es 60-100 °C y el tiempo de reacción es 2-6 h;
- 20 5) obtención del cuerpo medio 7 mediante la reacción de sustitución de la materia prima 6 y R_2I en condición alcalina; el disolvente usado en la reacción es cualquiera de acetona, acetonitrilo o DMF (N,N-dimetilformamida); la dosis de R_2I es 2-3 equivalentes de la materia prima 6; dicho álcali es cualquiera de carbonato de cesio, carbonato de potasio, NaOH y KOH; la dosis de dicho álcali es de 1,5 a 2 equivalentes de la materia prima 6; la temperatura de reacción es de 25 a 80 °C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 2 h;
- 25 6) obtener el cuerpo medio 8 a través de la reacción del cuerpo medio 7 y



el disolvente usado en la reacción es un disolvente alcohólico orgánico que contiene menos de 6 carbonos, tal como metanol y etanol; la dosis de



es 1,5-2 equivalentes del cuerpo medio 7;

35 7) obtención el cuerpo medio 9 añadiendo DMF para la reacción de 1-3 h después de la reacción de 2-3 h del cuerpo medio 8 y n-butilitio en THF (tetrahidrofurano); la dosis de dicho n-butilitio es 1,6 equivalentes del cuerpo medio 8; la

temperatura para la reacción del cuerpo medio 9 y n-butilitio es -78 - -40 °C; la dosis de DMF es 2 equivalentes del cuerpo medio 8;

8) obtención del cuerpo medio 10 a través de la reacción del cuerpo medio 9 y el reductor; el disolvente usado en la reacción es uno cualquiera de THF, etanol o metanol; dicho reductor es LiAlH_4 o NaBH_4 , cuya dosis es 2-3 equivalentes del cuerpo medio 9; la temperatura de reacción es 0 - 25 °C;

9) obtención del cuerpo medio 11 mediante la reacción del cuerpo medio 10 y cloruro de metanosulfonilo en condiciones alcalinas; el disolvente usado en la reacción es THF o CH_2Cl_2 (diclorometano); el álcali es trietilamina o DIEA, cuya dosis es de 2-3 equivalentes de cuerpo medio 10; la dosis de cloruro de metanosulfonilo es 1,5-2 equivalentes del cuerpo medio 10; la temperatura de reacción es 0-25 °C;

10) obtención del cuerpo medio 12 a través de la reacción del cuerpo medio 11 y $\text{R}_3\text{-NH}_2$; el disolvente usado en la reacción es etanol o metanol; la dosis de $\text{R}_3\text{-NH}_2$ es 1,5-2 equivalentes de del cuerpo medio 11; la temperatura de reacción es 0-25 °C y el tiempo de reacción es 1-5 h;

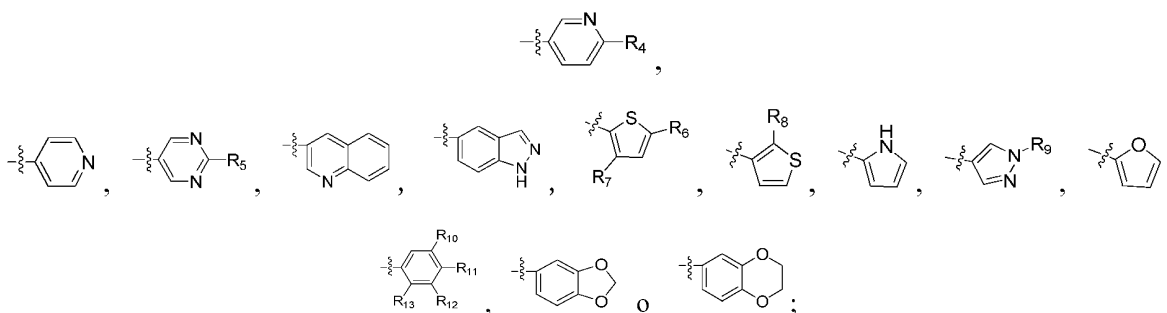
11) obtención del cuerpo medio 13 a través de la reacción del cuerpo medio 12 y el medio 5 en condiciones alcalinas; el disolvente usado en la reacción es al menos uno de acetonitrilo, alcohol etílico o diclorometano; la dosis del cuerpo medio 5 es 1,1-1,2 equivalentes del cuerpo medio 12;

12) obtención del cuerpo medio 14 a través de la reacción acoplada del cuerpo medio 13 y $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ catalizada por Pd; el disolvente usado en la reacción es una solución mixta de alcohol metilbenceno etílico y agua en una relación en volumen de 7: 3: 2; se debe agregar álcali inorgánico en la reacción, cuya dosis es de 1,5 a 2 equivalentes del cuerpo medio 13; dicho álcali inorgánico es cualquiera de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, NaOH o KOH; dicho catalizador de Pd es cualquier tipo de tetraquis trifenilfosfina paladio, dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]paladio o acetato de paladio, cuya dosis es equivalente a la del catalizador; la temperatura de reacción es 80-100 °C y el tiempo de reacción es 5-8 h;

13) Obtención del compuesto de Fórmula I a través de la reacción del cuerpo medio 14 e hidroxilamina; el disolvente utilizado en la reacción es una solución mixta de metanol y diclorometano; la concentración de dicha hidroxilamina es 4N; la temperatura de reacción es temperatura ambiente y el tiempo de reacción es de 1-8 h.

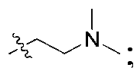
Cuando X es O o N-R'; R' es -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un alquilo sustituido por hidroxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R₁ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, -OH, halógeno, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, -NH₂,

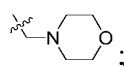
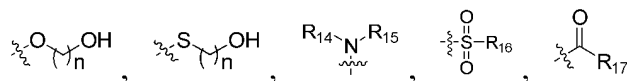


R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, -OH, halógeno o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$;

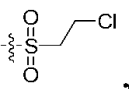
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, -OH, halógeno, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, -NH₂, -COOH, amino alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,



n=1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

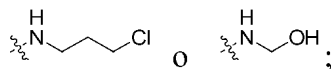


t-butiloxicarbonilo,



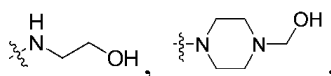
5

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



10

R₁₇ es -NH₂,



15

-OH o halógeno.

El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de la invención comprende su tautómero, estereoisómero y mezclas de todas las proporciones, y también comprende el compuesto sustituido por su isótopo.

20

La invención también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida. En el que, sal de adición de ácido se refiere a que la sal se obtiene mediante la reacción de álcali libre del compuesto original y ácido inorgánico o ácido orgánico. El ácido inorgánico comprende ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso y ácido perclórico, etc. El ácido orgánico comprende ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido oxálico, (D) o (L)-ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroxibenzoico, ácido γ-hidroxibutírico, ácido metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido succínico y ácido malónico, etc.

25

30

El término "farmacéuticamente aceptable" utilizado en la invención se refiere a que, en el ámbito del juicio médico razonable, algo se aplica al contacto con tejidos de humanos y otros mamíferos sin ninguna toxicidad, estímulo o reacción anafiláctica indebidos, y puede proporcionar directa o indirectamente el compuesto de la invención o un profármaco de dicho compuesto mientras los fármacos se administran a un receptor.

35

La invención también proporciona un hidrato farmacéuticamente aceptable de dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida. El término "hidrato" se refiere a un compuesto de agua que se combina con quimiometría o sin estequiometría a través de la fuerza que actúa entre moléculas no covalentes.

40

La invención también proporciona una sustancia polimórfica farmacéuticamente aceptable de dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida. El término "sustancia polimórfica" se refiere al cristal sólido de un compuesto o su material compuesto, que puede representarse mediante métodos físicos, tales como patrón de difracción de rayos X en polvo o espectroscopía infrarroja.

45

La invención también proporciona una composición farmacéutica, farmacéuticamente aceptable, de dicho derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida; dicha composición farmacéutica se prepara mediante el derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal o hidrato con ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables. Dichos ingredientes auxiliares son ciclodextrina, arginina o meglumina. Dicha ciclodextrina se selecciona entre α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas, γ-ciclodextrinas, (alquil C₁₋₄)-α-ciclodextrinas, (alquil C₁₋₄)-β-ciclodextrinas, (alquil C₁₋₄)-γ-ciclodextrinas, (hidroxil-alquil C₁₋₄)-α-ciclodextrinas, (hidroxil-alquil C₁₋₄)-β-ciclodextrinas, (hidroxil-alquil C₁₋₄)-γ-ciclodextrinas, (carboxil-alquil C₁₋₄)-α-ciclodextrinas, (carboxil-alquil C₁₋₄)-β-ciclodextrinas, (carboxil-alquil C₁₋₄)-γ-ciclodextrinas, éter carbohidrato de α-ciclodextrinas, éter carbohidrato de β-ciclodextrinas, éter carbohidrato de γ-ciclodextrinas, sulfobutil éter de α-ciclodextrinas, sulfobutil éter de β-ciclodextrinas y sulfobutil éter de γ-ciclodextrinas. Dichos ingredientes auxiliares también comprenden un vehículo, adyuvante o agente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica, farmacéuticamente aceptable, también comprende intercambiador de iones, óxido de aluminio, estearato de aluminio, lecitina; la sustancia también comprende fosfato, glicina, arginina y ácido sórbico, etc.

55

Dicha composición farmacéutica puede estar en forma líquida o sólida. En la que, dicha forma líquida puede ser la forma de solución acuosa; dicha forma sólida puede ser en forma de polvo, partícula, tableta o polvo liofilizado. La

composición farmacéutica también comprende agua para inyección, solución salina, solución acuosa de glucosa, solución salina para inyección/infusión, glucosa para inyección/infusión, solución de Ringer o solución de Ringer que contiene lactato.

5 Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal, hidrato o composición farmacéutica en la preparación del inhibidor de PI3K.

Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal, hidrato o composición farmacéutica en la preparación del inhibidor de HDAC.

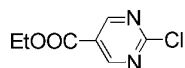
10 Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal, hidrato o composición farmacéutica en la preparación de fármacos antineoplásicos.

La invención también proporciona usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal, hidrato o composición farmacéutica en la preparación de preparaciones inyectables orales o intravenosas.
15 Dichas preparaciones orales o para inyección intravenosa comprenden al menos un derivado de urinil-N-hidroxil pirimidina formamida mostrado en las Fórmulas I-III y su sal, hidrato o composición farmacéutica, y cualquier excipiente y/o adyuvante.

El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida proporcionado en la invención puede ser no solo un inhibidor de quinasa con objetivos difuncionales de PI3K y HDAC, sino también un inhibidor de quinasa con un solo objetivo funcional de PI3K o HDAC, proporcionando así una nueva opción para preparar fármacos antineoplásicos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

25 Realización 1. Síntesis de éster etílico del ácido 2-cloropirimidin-5-carboxílico (cuerpo medio 5)



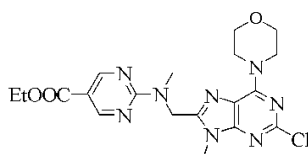
30 Añadir sodio (13,8 g) a la mezcla de benceno (300 mL) y alcohol etílico (27 g); añadir lentamente la mezcla de formiato de etilo (45 g, 0,61 mol) y 3-etoxipropionato de etilo (44 g, 0,3 mol) en la mezcla antes mencionada a 0 °C. Agitar la mezcla de reacción obtenida durante 2 h, luego agregar dimetilsulfato (76 g, 0,61 mol) y agitar durante 3 h a 50 °C; filtrar la mezcla y lavar el filtrado con agua; separar y extraer la capa orgánica, secar con sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporarla para obtener un residuo por destilación al vacío, luego se obtiene el cuerpo medio 2; dicho compuesto puede usarse directamente en las siguientes etapas sin purificación adicional.

35 Calentar durante la noche la mezcla de etanol (300 mL) de cuerpo medio 2 (21,4 g, 0,11 mol), carbamida (5,7 g, 0,095 mol), ácido clorhídrico concentrado y etanol (36% - 38%, 5 mL) en el estado de reflujo recristalizar dicho residuo en etanol después de la evaporación para obtener un cuerpo medio prismático incoloro 3 (7,8 g, 65%).

40 Calentar la solución de ácido acético (55 mL) del cuerpo medio 3 (2,5 g, 14,7 mmol) y bromo (2,4 g, 15 mmol) durante 1,5 h en estado de reflujo; eliminar dicho disolvente para obtener el cuerpo medio 4 grueso (3,6 g, 99%), que puede utilizarse directamente en las siguientes etapas sin purificación adicional.

45 Calentar la mezcla del cuerpo medio 4 (3,6 g, 21 mmol), oxiclورو de fósforo (25 mL) y N,N-dimetilanilina (2,5 mL) durante 1,5 h en estado de reflujo; eliminar dicho disolvente y luego añadir agua helada (10 mL) a dicho residuo; añadir dicha mezcla en hidróxido de sodio 2 N (90 mL) y extraerla con acetato de etilo. Evaporar la capa orgánica para purificación mediante cromatografía en columna (disolvente de desarrollo éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1) para obtener el cuerpo medio 5 (1,2 g, 30%).

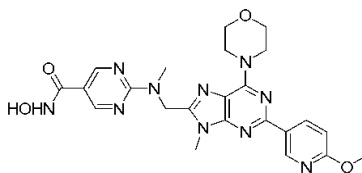
50 Realización 2. Éster etílico del ácido 2-(((2-cloro-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)pirimidin-5-carboxílico (cuerpo medio 13-1)



55 Añadir el cuerpo medio 12-1 (1-(2-cloro-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il)-N-metil-metilamina y el cuerpo medio 5 en la mezcla de acetonitrilo con una equivalencia de 1:1 y añadir lentamente N,N-diisopropiletilamina para la reacción durante la noche; luego disolver el producto en acetonitrilo, filtrarlo para obtener el producto crudo, luego lavarlo con acetato de etilo y secarlo para obtener el cuerpo medio objetivo 13-1.

60 Realización 3. Síntesis de 2-(((2-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil

pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-1)



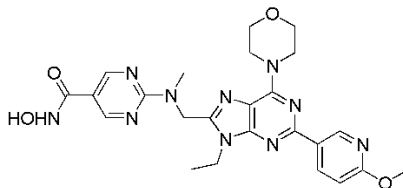
Añadir el cuerpo medio 13-1, ácido 6-metoxipiridin-3-borónico y PdCl₂ (dppf) en un matraz de reacción; aspirar e introducir nitrógeno; añadir 20 mL de solución de metilbenceno: alcohol etílico = 1:1 y 2 mL de solución acuosa de Na₂CO₃ de 2 mol/L en secuencia; calentar hasta 80 °C para reacción durante la noche. Llevar a cabo la filtración por succión con tierra de diatomeas después de completar la reacción; reducir la presión, eliminar el disolvente y realizar una cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el cuerpo medio clave 14-1.

Mientras tanto, añadir una solución metanólica de hidróxido de potasio en la solución metanólica con agitación de hidrocloreuro de hidroxilamina a 0 °C; luego agitar la mezcla durante 30 min a 0 °C y dejar reposar a baja temperatura; separar el sedimento obtenido y preparar la solución en hidroxilamina libre.

Añadir el cuerpo medio 14-1 a la solución de hidroxilamina libre y agitarla durante 1 h; luego añadir agua en la mezcla de reacción después de la reacción y ajustar el valor de pH a 7-8; filtrarlo después de que se haya disuelto algo de sólido y limpiar la torta del filtro con alcohol metílico y diclorometano para obtener el compuesto objetivo CLJ-1.

LCMS: 507,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,23 (s, 3H), 3,71 - 3,77 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,21-4,27 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,14 (s, 1H).

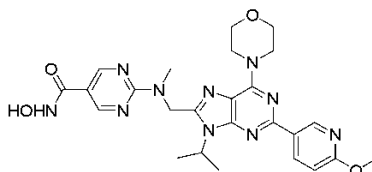
Realización 4. Síntesis de 2-(((9-etil-2-(6-metoxil-3-piridil)-6-morfolino-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-2)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el yoduro de metilo se reemplaza por yoduro de etilo en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 41%.

LCMS: 521,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,71 - 3,82 (m, 4H), 4,21 - 4,29 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,14 (s, 1H).

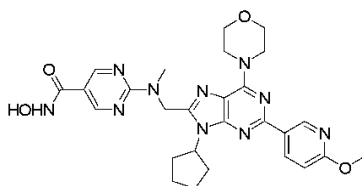
Realización 5. Síntesis de 2-(((9-isopropil-2-(6-metoxil-3-piridil)-6-morfolino-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-3)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el yoduro de metilo se reemplaza por 2-yodopropano en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 534,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 3,17 (s, 3H), 3,68 - 3,75 (br, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,19 - 4,28 (br, 4H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,55 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 8,71 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

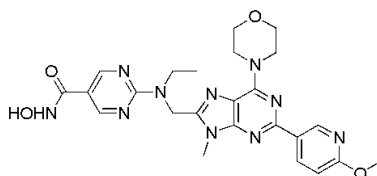
Realización 6. Síntesis de 2-(((9-ciclopentil-2-(6-metoxil-3-piridil)-6-morfolino-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-4)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el yoduro de metilo se reemplaza por yodociclopentano en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 48%.

LCMS: 561,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,54 - 1,64 (m, 2H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,66 - 3,74 (m, 4H), 4,17 - 4,29 (br, 4H), 4,87 - 4,97 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,10 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 11,13 (s, 1H).

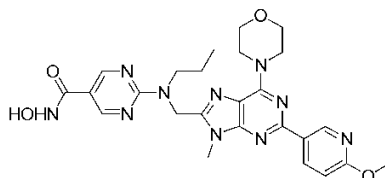
Realización 7. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(6-metoxil-3-piridil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(etil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-5)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que la metilamina se reemplaza por etamina en la etapa 9 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 33%.

LCMS: 521,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,02 (t, 3H, J = 4,8 Hz), 3,23 (q, 3H, J = 4,8 Hz), 3,64 - 3,71 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,21 - 4,29 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,14 (s, 1H).

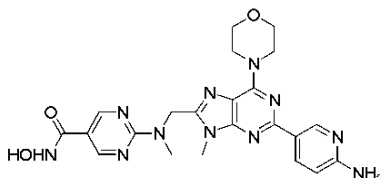
Realización 8. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(6-metoxil-3-piridil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(propil)amino)pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-6)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que la metilamina se reemplaza por propilamonia en la etapa 9 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 33%.

LCMS: 535,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (t, 4,8 Hz, 3H), 1,57 - 1,63 (m, 2H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,78 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,21 - 4,27 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,14 (s, 1H).

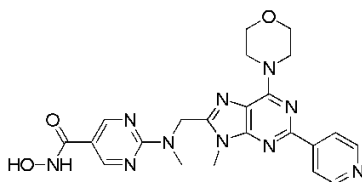
Realización 9. Síntesis de 2-(((2-(p-amino-3-piridil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxilpirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-7)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-6-aminopiridinborónico; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 49%.

LCMS: 492,5 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,14 (s, 3H), 3,65 - 3,82 (m, 7 H), 4,12 - 4,30 (br, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,93 (s, 1H).

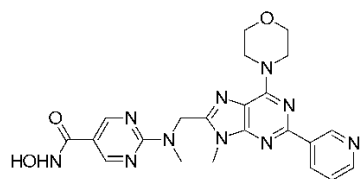
Realización 10. Síntesis de 2-(((2-(4-piridil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-8)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-piridinborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 30%.

LCMS: 574,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,24 (s, 3H), 3,72 - 3,80 (br, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,71 - 8,78 (m, 4H), 9,05 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

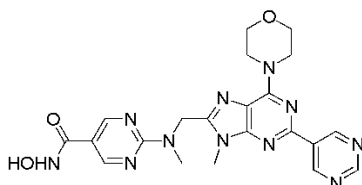
Realización 11. Síntesis de 2-(((2-(3-piridil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-9)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3-piridinborónico; el rendimiento total de las dos etapas es 33%.

LCMS: 477,5 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,23 (s, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,17 - 4,32 (br, 4H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 8,60 - 8,68 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,53 (s, 1H).

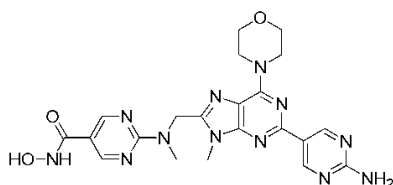
Realización 12. Síntesis de 2-(((2-(pirimidina-5-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-10)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido pirimidin-5-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 35%.

LCMS: 478,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,25 (s, 3H), 3,72 - 3,78 (br, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 - 4,32 (br, 4H), 5,19 (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,62 (s, 2H).

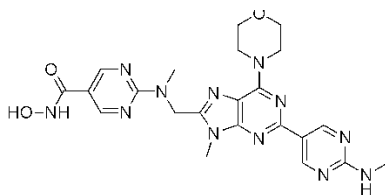
Realización 13. Síntesis de 2-(((2-(2-aminopirimidina-5-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-11)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 2-aminopirimidin-5-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 42%.

LCMS: 493,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,71 - 3,82 (m, 7 H), 4,20 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 2H).

Realización 14. Síntesis de 2-(((2-(4-amino-metilpirimidina)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-12)

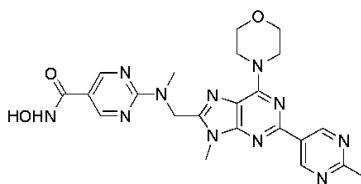


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-amino-metilpirimidin-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 33%.

5 LCMS: 507,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,71 - 3,80 (m, 7 H), 4,20 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 2H).

Realización 15. Síntesis de 2-(((2-(4-metilpirimidina)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-13)

10

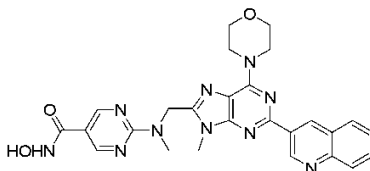


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-metoxipiridin-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 32%.

15 LCMS: 492,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,45 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,71 - 3,80 (m, 7 H), 4,20 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,11 (s, 2H).

Realización 16. Síntesis de 2-(((2-(quinolina-3-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-14)

20

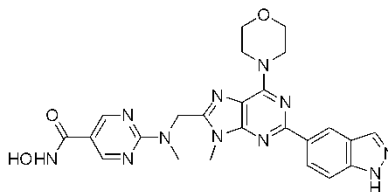


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido quinolon-3-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 37%.

25 LCMS: 527,5 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,30 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,71 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

Realización 17. Síntesis de 2-(((2-(1H-indazol-5-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-15)

30

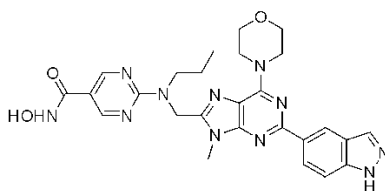


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 1H-indazol-5-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 45%.

35 LCMS: 516,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,24 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,18 - 4,36 (br, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

Realización 18. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(1H-indazol-5-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(propil)amino) pirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-16)

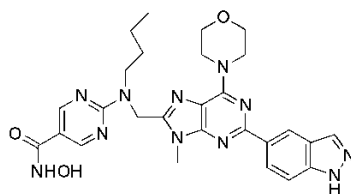
40



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido y mientras tanto la metilamina se reemplaza por propilamina en la etapa 9 de la reacción; el

5 rendimiento total de las dos últimas etapas es del 27%.
LCMS: 544,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (t, 4,8 Hz, 3H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 3,49 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,73-3,84 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,64 (s, 2H).

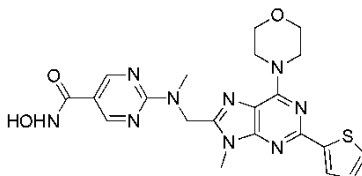
10 Realización 19. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(1H-indazol-5-il)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(butil)amino)pirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-17)



15 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido y mientras tanto la metilamina se reemplaza por butilo en la etapa 9 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 558,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (t, 3H, J = 4,8 Hz), 1,37 - 1,45 (m, 2H), 1,49 - 1,54 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 3,49 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,73 - 3,78 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,64 (s, 2H).

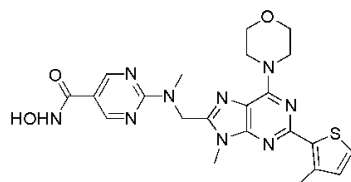
20 Realización 20. Síntesis de 2-(((2-(2-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-18)



25 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido tiofeno-2-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 28%.

LCMS: 481,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (s, 3H), 3,72 (s, 7 H), 4,22 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,68 (s, 2H).

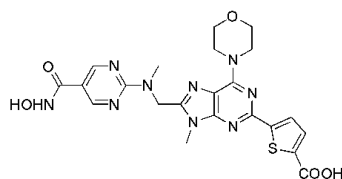
30 Realización 21. Síntesis de 2-(((2-(3-metil-2-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxilpirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-19)



35 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-metil-2-tienil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 53%.

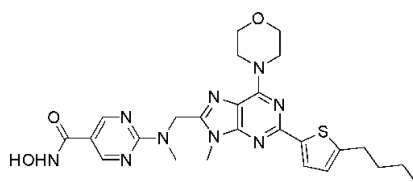
LCMS: 496,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (br, 7 H), 4,22 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,72 (s, 2H).

40 Realización 22. Síntesis de 2-(((2-(5-carboxil-2-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-20)



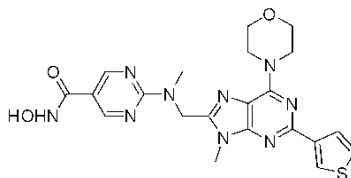
- 5 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (5-carboxil-2-tienil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 48%.
LCMS: 526,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,16 (s, 3H), 3,72 - 3,82 (br, 7 H), 4,26 (s, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,73 (s, 2H).

- 10 Realización 23. Síntesis de 2-(((2-(5-n-butil-2-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-21)



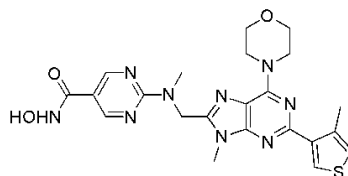
- 15 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (5-carboxil-2-tienil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 48%.
LCMS: 538,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33 - 1,51 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,18 (s, 3H), 3,71 (s, 7H), 4,16 - 4,30 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 3,6 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,72 (s, 2H).

- 20 Realización 24. Síntesis de 2-(((2-(3-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-22)



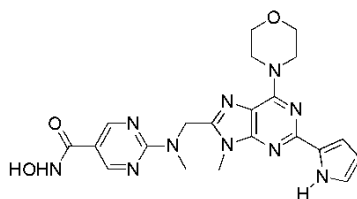
- 25 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido pirrol-2-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 43%.
LCMS: 482,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,19 (s, 3H), 3,71 (s, 7 H), 4,12 - 4,30 (br, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,70 (s, 2H).

- 30 Realización 25. Síntesis de 2-(((2-(3-metil-3-tienil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxilpirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-23)



- 35 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-metil-3-tienil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 56%.
LCMS: 496,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,38 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,71 - 3,77 (br, 7 H), 4,18 - 4,32 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,72 (s, 2H).

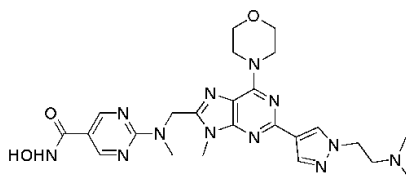
- 40 Realización 26. Síntesis de 2-(((2-(1H-2-pirrolil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-24)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (1(1H)-2-pirrolil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 49%.

5 LCMS: 565,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,16 (s, 3H), 3,71 (s, 7 H), 4,22 - 4,28 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 11,43 (s, 1H).

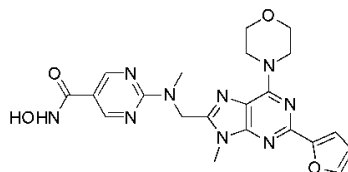
Realización 27. Síntesis de 2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-4-pirazolil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-25)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-4-pirazolil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 52%.

15 LCMS: 537,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,88 (s, 6 H), 3,16 (s, 3H), 3,71 - 3,76 (m, 9 H), 4,22 - 4,26 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,70 (s, 2H).

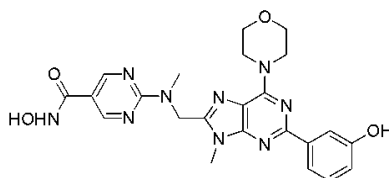
Realización 28. Síntesis de 2-(((2-(2-furil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-26)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 2-furano borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 46%.

25 LCMS: 466,1 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (s, 3H), 3,63 - 3,77 (m, 7 H), 4,11 - 4,29 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,72 (s, 2H).

Realización 29. Síntesis de 2-(((2-(3-hidroxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-27)

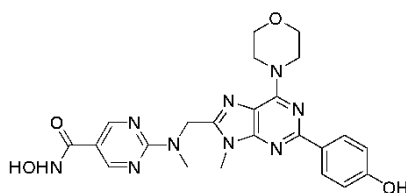


La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3-hidroxifenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es 37%.

35 LCMS: 492,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (br, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,23 - 4,29 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,73 (s, 2H).

Realización 30. Síntesis de 2-(((2-(4-hidroxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-28)

40

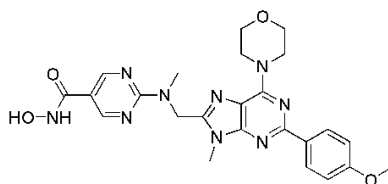


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-bórico se reemplaza por ácido p-hidroxifenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 53%.

5 LCMS: 492,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 3,18 (s, 3H), 3,66 - 3,74 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,27 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,64 (s, 2H).

Realización 31. Síntesis de 2-(((2-(4-metoxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-29)

10

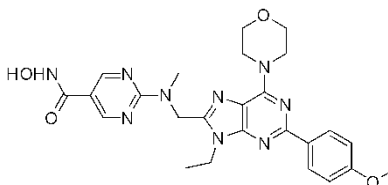


El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-bórico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 22%.

15 LCMS: 506,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,23 (s, 3H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,22 - 4,28 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Realización 32. Síntesis de 2-(((9-etil-2(4-metoxifenil)-6-morfolino-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-30)

20



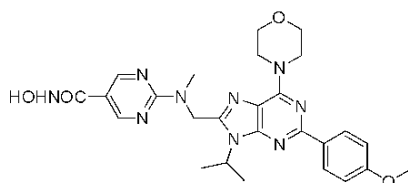
El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-bórico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y mientras tanto el yoduro de metilo se reemplaza por yoduro de etilo en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 46%.

25

LCMS: 520,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,64 - 3,72 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (q, 3H, J = 7,2 Hz), 4,22 - 4,30 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

30

Realización 33. Síntesis de 2-(((9-isopropil-2-(6-metoxibenceno)-6-morfolino-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-31)

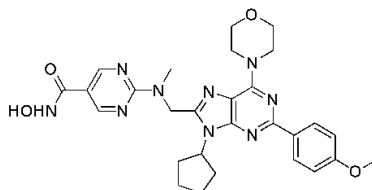


35

El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el yoduro de metilo se reemplaza por 2-yodopropano en la etapa 5 y el ácido 6-metoxi-3-piridinborónico se reemplaza por ácido 6-metoxiborónico en la etapa 12 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 38%.

40 LCMS: 534,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,62 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 3,19 (s, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,18 - 4,28 (br, 4H), 4,78 - 4,84 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

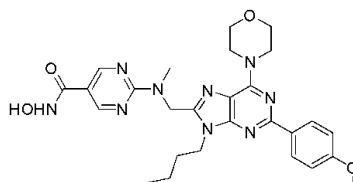
Realización 34. Síntesis de 2-(((9-ciclopentil-2(4-metoxifenil)-6-morfolin-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxi-5-formamida (Compuesto CLJ-32)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y mientras tanto el yoduro de metilo se reemplaza por ciclopentano en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 39%.

LCMS: 562,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,56 - 1,64 (m, 4H), 1,83 - 1,92 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,22 - 4,30 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

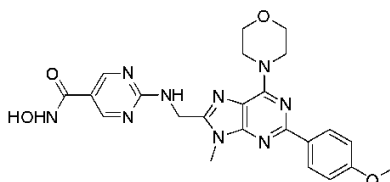
Realización 35. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-6-morfolino-9-butil-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-33)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y mientras tanto el yoduro de metilo se reemplaza por yoduro de butilo en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 36%.

LCMS: 548,4 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 5,2Hz), 1,29 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 3,68 - 3,72 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (q, 3H, J = 7,0 Hz), 4,22 - 4,28 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

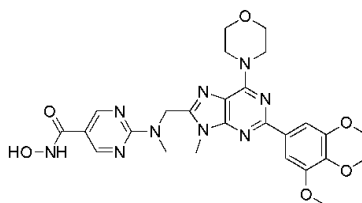
Realización 36. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il)metil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-34)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y mientras tanto la metilamina se reemplaza por amoníaco en la etapa 9 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 37%.

LCMS: 492,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,68 - 3,72 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,22 - 4,30 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

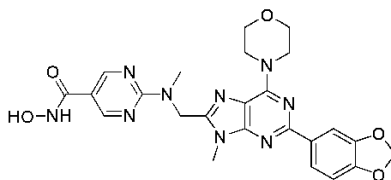
Realización 37. Síntesis de 2-(((2-(3,4,5-trimetoxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil)(metil)amino)-N-hidroxi-5-formamida (Compuesto CLJ-35)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 29%.

LCMS: 551,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (s, 3H), 3,69 - 3,76 (br, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 4,18-4,31 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 8,70 (s, 2H).

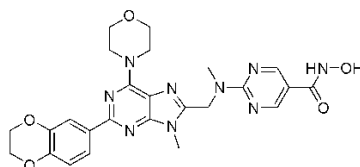
Realización 38. Síntesis de 2-(((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-yl))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-36)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido benzo 1,3 dioxolano-5-borónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 45%.

LCMS: 520,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (s, 3H), 3,64 - 3,72 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,22 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,71 (d, 2H, J = 4,4 Hz).

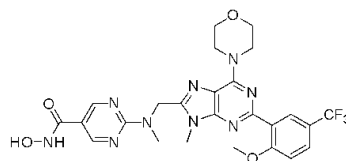
Realización 39. Síntesis de 2-(((2-(benzo[d][1,4]dioxan-6-yl)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-yl))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-37)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido benzo 1,4 dioxano-6-borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos etapas es del 41%.

LCMS: 533,7 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,70 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,15 - 4,25 (br, 4H), 4,28 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 - 7,90 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

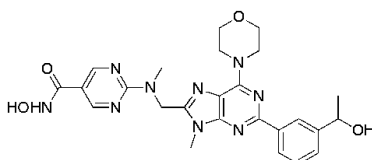
Realización 40. Síntesis de 2-(((2-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-yl))metil(metil)amino)-N-hidroxilpirimidina -5-formamida (Compuesto CLJ-38)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 2-metoxi-5-trifluorometilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es 31%.

LCMS: 574,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,58 - 3,64 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,15 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,71 (s, 2H).

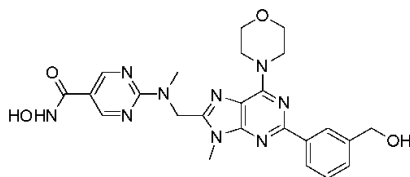
Realización 41. Síntesis de 2-(((2-(2-(3-(1-hidroxietil)2-fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-yl))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-39)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3-(1-hidroxietil) fenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es 33%.

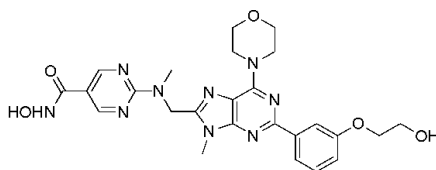
LCMS: 536,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,59 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,64 - 3,72 (m, 4H), 3,80 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,51 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,48 (s, 2H).

Realización 42. Síntesis de 2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-yl))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-40)



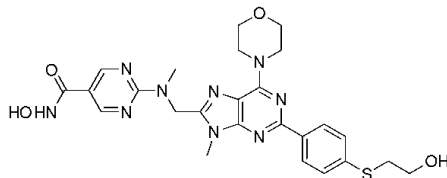
- 5 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3-hidroximetilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 36%.
LCMS: 506,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,17 (d, 2H, J = 9,2Hz), 3,14 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (br, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 4,59 (d, 4H, J = 13,2 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 14,0 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,48 (s, 2H).

- 10 Realización 43. Síntesis de 2-(((2-(3-(2-hidroxiletoxi)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-41)



- 15 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-(2-hidroxiletoxi)fenil)borónico; el rendimiento total de las dos etapas es 32%.
LCMS: 536,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,23 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 6 H), 3,75 (s, 3H), 4,23 - 4,29 (br, 4H), 4,33 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,73 (s, 2H).

- 20 Realización 44. Síntesis de 2-(((2-(4-((2-hidroxicaproil)sulfidril)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-42)

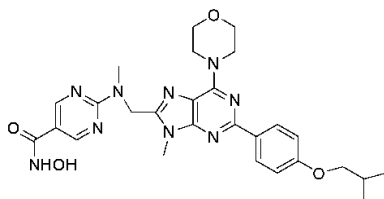


- 25 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (4-((2-hidroxicaproil)sulfidril)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

- LCMS: 536,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,72 - 3,78 (m, 6 H), 3,76 (s, 3H), 4,23 - 4,31 (br, 4H), 4,33 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,18 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

- 30

Realización 45. Síntesis de 2-(((2-(4-isobutoxifenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-43)

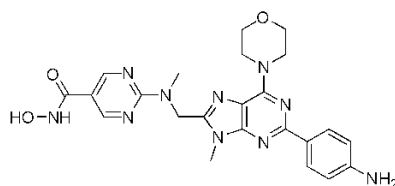


- 35 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido isobutoxifenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 49%.

- LCMS: 548,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (s, 6 H), 1,88 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,71 - 3,79 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,22 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,34 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

- 40

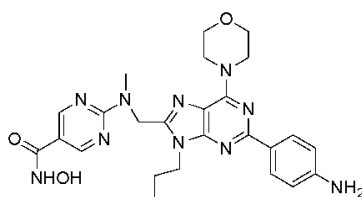
Realización 46. Síntesis de 2-(((2-(p-aminofenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-44)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-aminofenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 34%.

LCMS: 491,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,17 (s, 3H), 3,64 - 3,72 (m, 7 H), 4,20 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,70 (s, 2H).

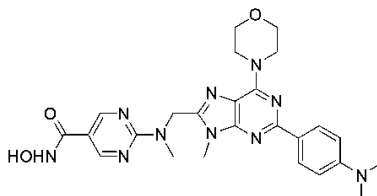
Realización 47. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-aminofenil)-6-morfolino-9-propil-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-45)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-aminofenilborónico y mientras tanto el yoduro de metilo se reemplaza por yodopropano en la etapa 5 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 519,4 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 1,74 - 1,81 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,74 - 3,80 (br, 4H), 4,16 (t, 2H, J = 10,0Hz), 4,27 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,64 (s, 2H).

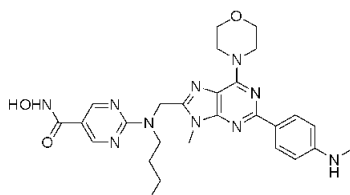
Realización 48. Síntesis de 2-(((2-(4-N,N-(hidroximetil)dimetilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-46)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-N,N-dimetilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 50%.

LCMS: 519,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,06 (s, 6 H), 3,16 (s, 3H), 3,74 - 3,80 (br, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,27 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,64 (s, 2H).

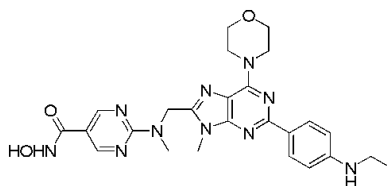
Realización 49. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-metilaminofenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il)metil)(butil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-47)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metilamino borónico y mientras tanto la metilamina se reemplaza por butilamina en la etapa 9 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 21%.

LCMS: 547,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (t, 3H, J = 4,8 Hz), 1,37 - 1,43 (m, 2H), 1,49 - 1,58 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,73 - 3,84 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,64 (s, 2H).

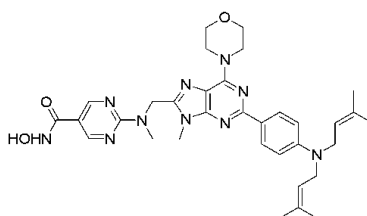
Realización 50. Síntesis de 2-(((9-metil-2(p-aminoetil benceno)-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-48)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxi-3-piridinborónico se reemplaza por ácido p-aminoetilfenilborónico en la etapa 12 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 37%.

LCMS: 519,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,05 - 3,12 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,67 - 3,75 (br, 7 H), 4,15 - 4,26 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,53 - 5,66 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,14 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

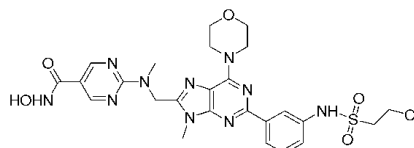
Realización 51. Síntesis de 2-(((9-metil-2(p-N,N-diisopentenil fenilamino)-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-49)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxi-3-piridinborónico se reemplaza por ácido 4-N,N-diisopentenilfenilborónico en la etapa 12 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 38%.

LCMS: 627,5 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,70 (d, J = 3,6 Hz, 12H), 3,21 (s, 3H), 3,67 - 3,76 (br, 7 H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 4,14 - 4,26 (br, 4H), 5,16 (s, 4H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

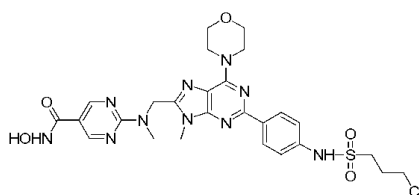
Realización 52. Síntesis de 2-(((2-(3-(2-cloroetil sulfonamida)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-50)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-(2-cloroetil sulfonamido)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 38%.

LCMS: 617,4 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 3H), 3,73 - 3,78 (m, 6 H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,23 - 4,31 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 2H), 8,73 (s, 2H), 9,43 (s, 1H).

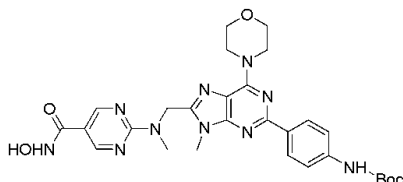
Realización 53. Síntesis de 2-(((2-(3-(2-cloropropil sulfonamida) fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-51)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (4-(2-cloropropil sulfonamido)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 631,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,28 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 2,4 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,70 - 3,78 (m, 6 H), 3,80 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,21 - 4,31 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,78 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

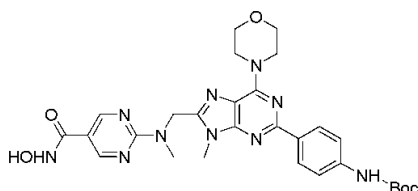
- 5 Realización 54. Síntesis de 2-(((2-(4-t-butiloxicarboniloamino)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-52)



- 10 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (4-amino t-butiloxicarbonilfenil)borónico en la etapa 12; la suma del rendimiento de las dos etapas finales es 32%.

LCMS: 591,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34 (s, 9 H), 3,18 (s, 3H), 3,64 - 3,72 (m, 7 H), 4,22 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,81 (s, 2H), 9,41 (s, 1H).

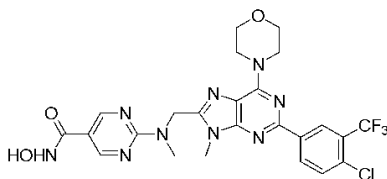
- 15 Realización 55. Síntesis de 2-(((2-(2-metanosulfonamida)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-53)



- 20 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-bórico se reemplaza por ácido 2-metanosulfonamida fenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 39%.

LCMS: 569,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,63 - 3,72 (m, 7 H), 4,42 - 4,46 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,70 (s, 2H).

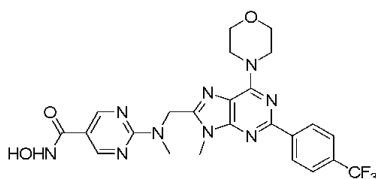
- 25 Realización 56. Síntesis de 2-(((2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-54)



- 30 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-cloro-3-trifluorometilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 25%.

LCMS: 578,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,30 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 4H), 4,35 (s, 4H), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,77 (s, 2H), 8,95 (s, 1H).

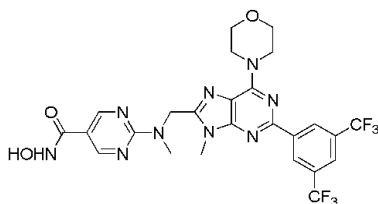
- 35 Realización 57. Síntesis de 2-(((2-(p-trifluorometilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxi pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-55)



- 40 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-trifluorometilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 41%.

LCMS: 544,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,16 (s, 3H), 3,70-3,76 (br, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,27 (s, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,64 (s, 2H).

Realización 58. Síntesis de 2-(((2-(3,5-ditrifluorometilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (compuesto CLJ-56)



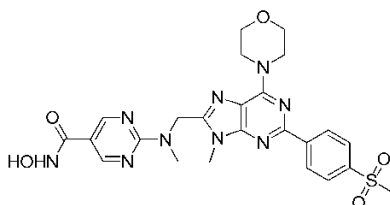
5

El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3,5-ditrifluorometilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 40%.

LCMS: 612,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,25 (s, 3H), 3,63 - 3,74 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,24 - 2,30 (br, 4H), 5,20 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,90 (s, 2H).

10

Realización 59. Síntesis de 2-(((2-(4-metilsulfonilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-57)



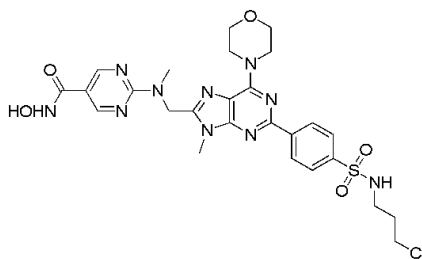
15

El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metilsulfonilfenilborónico; el rendimiento total de las dos etapas es del 21%.

LCMS: 554,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,25 (s, 6 H), 3,73 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 8,02 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,61 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,73 (s, 2H).

20

Realización 60. Síntesis de 2-(((2-(4-(N-(3-cloropropil)sulfonamida)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-58)



25

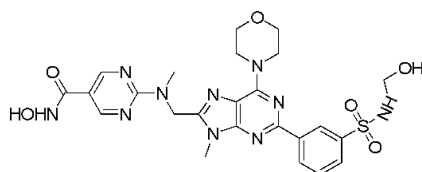
La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (4-(N-(3-cloropropil)sulfonamida)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 41%.

LCMS: 631,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21 (m, 2H), 3,12 (t, 2H, J = 2,0 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,70 - 3,78 (m, 6 H), 3,82 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,21 - 4,29 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,70 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

30

Realización 61. Síntesis de 2-(((2-(3-(N-(hidroximetil)sulfonamida)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-59)

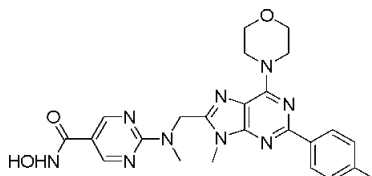
35



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-(N-(hidroximetil)sulfonyl)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 48%.

LCMS: 584,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (br, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,20 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,48 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,70 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

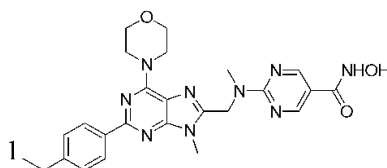
Realización 62. Síntesis de 2-(((2-(p-metilbenceno)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-60)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metilfenilborónico; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 59%.

LCMS: 490,5 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,36 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,18 - 4,30 (br, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,27 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,71 (s, 2H).

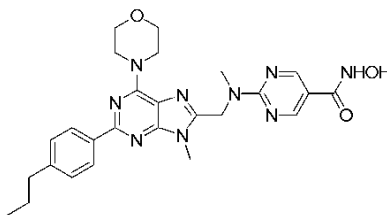
Realización 63. Síntesis de 2-(((2-(4-etilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-61)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-etilfenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 44%.

LCMS: 503,8 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (t, 3H, J = 7,2Hz), 2,66 (q, 2H, J = 7,2Hz), 3,23 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 4,23 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,30 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

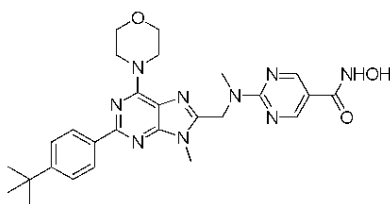
Realización 64. Síntesis de 2-(((2-(4-propilfenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-62)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-propilfenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 517,0 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (t, 3H, J = 7,2Hz), 1,62 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,28 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,72 (s, 2H).

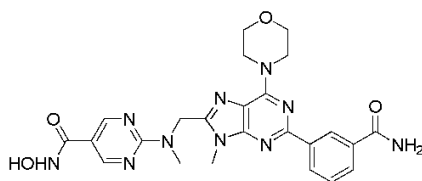
Realización 65. Síntesis de 2-(((9-metil-2(4-t-butilfenil)-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-63)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxi-3-piridinborónico se reemplaza por ácido p-terciario butil borónico en la etapa 12 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 42%.

LCMS: 532,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,32 (s, 9 H), 3,23 (s, 3H), 3,67 - 3,75 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,17 - 4,29 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,73 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

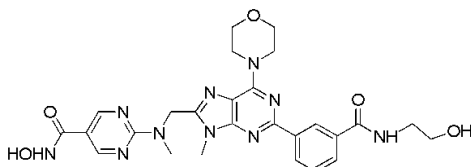
Realización 66. Síntesis de 2-(((2-(3-carbamoylphenyl)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-64)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 3-carbamoyl fenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 47%.

LCMS: 519,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,23 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (br, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,23 - 4,29 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

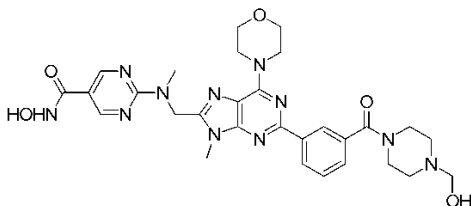
Realización 67. Síntesis de 2-(((2-(3-(N-(hidroxiethyl)acilamino)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-65)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-(N-(hidroxiethyl) acilamino) fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 47%.

LCMS: 563,2 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (br, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,20 - 4,28 (br, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

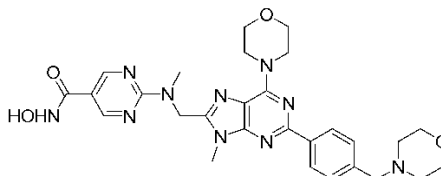
Realización 68. Síntesis de 2-(((2-(3-(4-(hidroximetil)piperazina-1-carbonil)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidin-5-formamida (Compuesto CLJ-66)



La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido (3-(4-(hidroximetil)piperazin-1-carbonil)fenil)borónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es 49%.

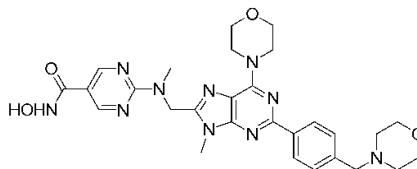
LCMS: 618,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,55 - 2,63 (br, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,44 - 3,52 (m, 4H), 3,72 - 3,78 (br, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,22 - 4,28 (br, 4H), 4,60 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

- 5 Realización 69. Síntesis de 2-(((2-(4-((4-morfolinilmetil)fenil)-9-metil-6-morfolin-9H-purin-8-il))metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (compuesto CLJ-67)



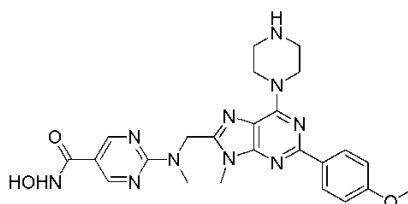
- 10 La operación es la misma que la de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido 4-(4-morfolinilmetil)fenilborónico en la etapa 12; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 52%. LCMS: 575,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,50 - 2,58 (br, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,72 - 3,78 (br, 11H), 4,18 - 4,32 (br, 4H), 5,18 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

- 15 Realización 70. Síntesis de 2-(((2-(4-cloro)-9-metil-6-morfolino-9H-purin-8-il)metil(metil)amino)-N-hidroxil pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-68)



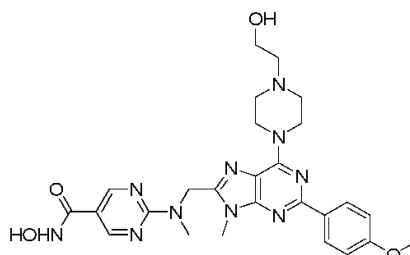
- 20 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que se omite la etapa 12 de la reacción: el compuesto objetivo se obtiene por el cuerpo medio 13 hasta la etapa 14; el rendimiento de la última etapa es del 86%. LCMS: 433,6 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,20 (s, 3H), 3,65 (s, 7 H), 3,91 - 4,31 (br, 4H), 5,14 (s, 2H), 8,70 (s, 2H).

- 25 Realización 71. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-9-metil-6-(piperazin-1-il)-9H-purin-8-il)metil(metil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-69)



- 30 El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y mientras tanto el anillo de morfolina se reemplaza por el anillo de piperazina en la etapa 6 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 20%. LCMS: 505,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,78 - 2,86 (br, 4H), 3,17 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Realización 72. Síntesis de N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-9-metil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazina)-1-il)-9H-purin-8-il)metil(metil)amino)pirimidina-5-formamida (Compuesto CLJ-70)



El método de síntesis es el mismo que el de la Realización 3, excepto que el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico se reemplaza por ácido p-metoxifenilborónico y, mientras tanto, el anillo de morfolina se reemplaza por 4-(2-hidroxietil)piperazina) en la etapa 6 de la reacción; el rendimiento total de las dos últimas etapas es del 27%.

LCMS: 549,3 [M + 1]⁺. RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,53 (t, 2H, J = 5, 2Hz), 3,45 (t, 2H, J = 5,2Hz), 3,2 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 3,62 - 3,70 (br, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,65 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Realización 73. Determinación de la capacidad de inhibición del compuesto para las actividades de la histona desacetilasa del subtipo I (HDAC1) y fosoinositol 3-quinasa de todos los subtipos

Los siguientes ensayos se utilizan para determinar los valores de inhibición CI₅₀ del compuesto de molécula pequeña de la invención y los compuestos de control CUDC907 y LBH589 para inhibir quinasas HDAC, quinasas PI3K y mTOR.

a) Ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de inhibición del compuesto frente a la actividad enzimática de HDAC1:

Determinación de la capacidad de inhibición frente a la actividad de HDAC mediante el método de sustrato del péptido Ac acoplado con fluoróforo 4-amino-7-cumarina (Lys-Ac-AMC). La proteína HDAC1 se adquiere a través de BPS Bioscience Company; el sistema de tampón de reacción es un tampón tris (hidroximetil)aminometano (TRIS) modificado (pH 7,0). Todos los compuestos de moléculas pequeñas se preparan y disuelven con DMSO (dimetilsulfóxido) al 100%. Se prepara HDAC en el tampón de acuerdo con cierta concentración para servir como solución enzimática; la tripsina y el sustrato de péptido Ac acoplado con fluoróforo 4-amino-7-cumarina se preparan en el tampón de acuerdo con cierta concentración para servir como solución del sustrato. Agregar el compuesto en los pozos de reacción de la placa de 384 pozos a la concentración diseñada, luego agregar 15 µL de solución de HDAC en los pozos de reacción (agregar 15 µL de tampón del blanco en el pozo de control 0) para incubar a temperatura ambiente durante 15 min; luego agregar 10 µL de solución de sustrato para iniciar la reacción; durante la reacción, la concentración final de proteína HDAC1 es 6 nM, tripsina 0,05 µM y péptido Ac 8 µM. Mantener la placa de 384 pozos en un lugar oscuro para la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, luego determinar la intensidad de fluorescencia con un lector de microplacas (longitud de onda de emisión: 355 nm, longitud de onda de absorción: 460 nm) y analizar los datos del resultado con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de CI₅₀ de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCI}_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$

En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

b) Ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de inhibición del compuesto frente a las actividades de PI3Kα y PI3Kδ:

Detección de la capacidad de inhibición del compuesto frente a las actividades de PI3Kα y PI3Kδ con Kinase-Glo (adquirida de Promega Company; catálogo No.: V3771). La proteína PI3Kα se adquirió a través de Invitrogen Company (catálogo No.: PV4788) y la proteína PI3K δ se adquiere de Millipore Company (catálogo No.: 14-604-K). El sistema de reacción también comprende sustratos como PIP₂ (4,5-difosfoinosítida, adquirida a través de Life Technologies Company) y ATP (trifosadenina, adquirida a través de Sigma Company). El sistema tampón de reacción comprende HEPES 50 mM (ácido 4-hidroxietilpiperazin etanosulfónico), MgCl₂ 3 mM, EGTA (etilenglicol bis(2-amino etiléter)quadrol), NaCl 100 mM, CHAPS al 0,03% (ácido 3-[3-(colamidopropil)dimetilamino]-1-propanosulfónico), DTT 2 mM (ditiotretitol). El valor de pH del tampón de reacción es 7,5. Preparar 10µL del sistema de reacción en los pozos correspondientes de la placa de 384 pozos, que contiene las siguientes composiciones: el compuesto con la concentración diseñada (o control del blanco), proteína quinasas (PI3Kα, con la concentración de 1,65 nM en la prueba de PI3Kα y PI3Kδ, con la concentración de 5,7 nM en la prueba PI3Kδ) y sustratos (PIP₂, con la concentración de 50 µM y ATP, con la concentración de 25 µM). Mezclar uniformemente el sistema para la incubación a temperatura ambiente (durante 1 hora en la prueba PI3Kα y durante 2 h en la prueba PI3Kδ). Después de la incubación, se añaden 10 µL de Kinase-Glo que se ha precalentado a temperatura ambiente en cada pozo de reacción para terminar la reacción; agitar en un lugar oscuro durante 15 minutos después de que se mezcle uniformemente, luego medir la intensidad de la fluorescencia con un lector de microplacas y analizar los datos del resultado con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de CI₅₀ de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCI}_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$

En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

c) Ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de inhibición del compuesto frente a las actividades de PI3Kβ y PI3Kγ:

Detectar la capacidad de inhibición del compuesto frente a las actividades de PI3Kβ y PI3Kγ con ADP-Glo (adquirido a través de Promega Company; catálogo No.: v9102/3). La proteína PI3Kβ se adquirió a través de Millipore Company (catálogo No. : 14-603-K) y la proteína PI3Kγ se adquiere a través de Invitrogen Company (catálogo No. PR641C).

El sistema de reacción también comprende sustratos como PIP₂ y ATP. El sistema tampón de reacción comprende HEPES 50 mM, MgCl₂ 3 mM, EGTA 1 mM, NaCl 100 mM, CHAPS al 0,03% y DTT 2 mM. El valor de pH del tampón de reacción es 7,5. Preparar 10 µL del sistema de reacción en los pozos correspondientes de la placa de 384 pozos, que contiene las siguientes composiciones: el compuesto con la concentración diseñada (o control del blanco), proteína quinasas (PI3Kβ, con la concentración de 4,8 nM en la prueba de PI3Kβ y PI3Kγ, con la concentración de 7,6 nM en la prueba de PI3Kγ) y los sustratos (PIP₂, con la concentración de 50 µM y ATP, con la concentración de 25 µM). Mezclar el sistema uniformemente para la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora; obtener una nueva placa de 384 pozos y transferir 5 µL de líquido de reacción de cada pozo de la placa original de 384 pozos a los pozos correspondientes de la nueva placa de 384 pozos; añadir 5 µL de ADP-Glo que se ha precalentado a temperatura ambiente en cada nuevo pozo de reacción para terminar la reacción; agitar lentamente en un lugar oscuro durante 40 minutos de incubación después de que se mezcle uniformemente; añadir 10 µL de líquido de prueba en cada pozo de reacción, agitar durante 1 min para mezclar uniformemente e incubar durante 1 h, luego medir la intensidad de la fluorescencia con un lector de microplacas y analizar los datos del resultado con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de Cl₅₀ de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCl}_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$

En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

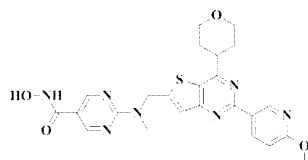
d) Ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de inhibición del compuesto frente a la actividad de mTOR:

La proteína mTOR se adquirió a través de Millipore Company (catálogo No.: 14-770). El sistema de tampón de reacción comprende HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, MnCl 3 mM, Tween-20 al 0,01% (adquirido a través de Chengdu Kelong Chemical Regent Factory) y DTT 2 mM. El valor de pH del tampón de reacción es 7,5. Preparar 10 µL del sistema de reacción en los pozos correspondientes de la placa de 384 pozos, que contiene las siguientes composiciones: el compuesto con la concentración diseñada (o control del blanco), la proteína mTOR (con la concentración de 2,5 nM), el péptido ULIGHT-4E-BP1 (que contiene los residuos 37 y 46 de treonina, Thr37/46) (adquirida a través de PE Company, catálogo No.: TRF0128-M) y los sustratos de ATP (péptido ULIGHT-4E-BP1, con la concentración de 50 nM y ATP, con la concentración de 10,8 µM). Mezclar uniformemente para incubar a temperatura ambiente durante 1h; agregar 10 µL de líquido de prueba que contiene EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y anticuerpo Eu-anti-fosforilación-4E-BP1 (Thr37/46) (adquirido a través de PE Company, catálogo No.: TRF0216-M) en los pozos de reacción (después de añadir el líquido de prueba, la concentración de EDTA es 8 mM y la concentración de anticuerpo Eu-fosforilación-4E-BP1 es 2 nM); mezclar uniformemente e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego medir la intensidad de la fluorescencia con un lector de microplacas y analizar los datos del resultado con el software GraphPad Prism.

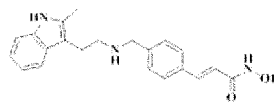
Calcular el valor de Cl₅₀ de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCl}_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$

En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

Los compuestos de la invención y los resultados de los ensayos de la capacidad de inhibición de los mismos frente a las actividades de histona desacetilasa del subtipo I (HDAC1), fosoinositol 3-quinasa de todos los subtipos (4 subtipos en total) y sirolimus del receptor en el sistema de mamíferos se enumeran en la siguiente Tabla 1. Los valores de Cl₅₀ de los resultados se expresan mediante la clasificación siguiente: A > 10 µM, 10 µM > B > 1 µM, 1 µM > 0,01 µM, 0,1 µM > D > 1 nM y E < 1 nM. El compuesto de referencia CUDC907 se sintetiza de acuerdo con el método^[1] de la bibliografía; LBH589 se adquirió a través de a Selleck Company. Las estructuras son:



CUDC-907



LBH589

Tabla 1 Resultados de los ensayos de la capacidad de inhibición de la actividad del compuesto de la invención

Compuesto No.	HDAC1	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ	mTOR
CLJ-1	D	B	B	C	C	B
CLJ-2	D	B				
CLJ-3	D	B				
CLJ-4	D	B				
CLJ-5	C	D	C	C	C	C
CLJ-6	C	A	A	A	A	A

CLJ-7	D	A				
CLJ-8	E	B				
CLJ-9	E	A				
CLJ-10	D	D				
CLJ-11	D	D	C	C	C	C
CLJ-12	D	D	C	C	C	C
CLJ-13	D	D	C	C	C	C
CLJ-14	D	A	A	A	A	A
CLJ-15	E	B	A	A	A	A
CLJ-16	C	A				
CLJ-17	C	A				
CLJ-18	D	A				
CLJ-19	D	A				
CLJ-20	D	A				
CLJ-21	D	A				
CLJ-22	E	A				

(continuación)

Compuesto No.	HDAC1	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	mTOR
CLJ-23	D	A				
CLJ-24	E	B				
CLJ-25	D	B				
CLJ-26	E	A				
CLJ-27	E	A				
CLJ-28	C	A				
CLJ-29	E	A				
CLJ-30	D	A				
CLJ-31	C	A				
CLJ-32	C	A				
CLJ-33	C	A				
CLJ-34	D	A				
CLJ-35	D	A				
CLJ-36	E	A				
CLJ-37	E	A				
CLJ-38	D	A				
CLJ-39	D	A				
CLJ-40	D	A				
CLJ-41	C	C				
CLJ-42	D	A				
CLJ-43	D	A				
CLJ-44	E	B				
CLJ-45	B	A				
CLJ-46	E	A				
CLJ-47	B	A				
CLJ-48	D	A				
CLJ-49	D	A				
CLJ-50	D	A				
CLJ-51	D	A				
CLJ-52	D	A				
CLJ-53	D	A				
CLJ-54	D	A				
CLJ-55	D	A				
CLJ-56	D	A				
CLJ-57	E	A				
CLJ-58	D	A				
CLJ-59	D	A				

CLJ-60	D	A				
CLJ-61	D	A				
CLJ-62	D	A				
CLJ-63	D	A				
CLJ-64	D	A				
CLJ-65	D	A				
CLJ-66	D	A				
CLJ-67	E	A				
CLJ-68	D	A				
CLJ-69	D	A				
CLJ-70	D	A				
CUDC907	D	D	D	D	C	B
LBH589	D					

Los resultados muestran que la mayoría de los compuestos anteriores tienen la capacidad de inhibir la actividad de HDAC1, mientras que el valor de inhibición Cl_{50} del compuesto heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno frente a la actividad de la quinasa PI3K α es menor que 0,1 μ M; dado que los valores de inhibición Cl_{50} de los compuestos CLJ-5 y CLJ-10 - CLJ-13 frente a las actividades de HDAC1 y PI3K α son todos menores de 0,1 μ M, estos compuestos son compuestos bifuncionales típicos. Los compuestos parciales no tienen un efecto inhibitor obvio de la actividad de PI3K α , pero un efecto inhibitor favorable de la actividad de HDAC; los valores de inhibición Cl_{50} de los compuestos CLJ-8, CLJ-9, CLJ-15, CLJ-22, CLJ-24, CLJ-26, CLJ-27, CLJ-29, CLJ-36, CLJ-37, CLJ-44, CLJ-46, CLJ-57 y CLJ-67 frente a la actividad de HDAC1 son menores de 1 nM, por lo tanto, pueden usarse como inhibidores de HDAC con alta actividad. El valor de inhibición Cl_{50} de CLJ-5 frente a la actividad de PI3K α es menor de 0,1 μ M; mientras tanto, CLJ-5 tiene un efecto inhibitor favorable frente a las actividades de PI3K β , PI3K δ , PI3K γ y mTOR, por lo que es un compuesto funcional único de PI3K.

Realización 74. Determinación de la capacidad de inhibición del compuesto frente a la actividad de proliferación celular

La siguiente prueba se usa para determinar los valores de inhibición Cl_{50} del compuesto de molécula pequeña de la invención y los compuestos de referencia tales como SAHA, LBH589 y chidamida frente a la proliferación de líneas de células tumorales cultivadas *in vitro*.

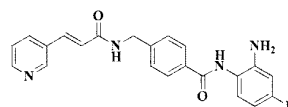
Las líneas de células tumorales se adquirieron a través de la American Type Culture Collection (ATCC) y se cultivan hasta el estado de crecimiento logarítmico de acuerdo con el método de cultivo recomendado por la ATCC. Las células en fase logarítmica se difunden en una placa de 96 pozos hasta 2000-3000/pozo; en cuanto a las células dependientes del anclaje, el compuesto debe añadirse en los pozos de prueba a una determinada concentración para la incubación durante 96 h después de la adherencia celular. Determinar las actividades de proliferación celular con el método MTT para células tumorales que representan el modelo de tumor sólido y con el método cck-8 para las células tumorales que representan el modelo de tumor hematológico, y analizar los datos del resultado con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de Cl_{50} de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{Log}Cl_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$. En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

Los compuestos de la invención y la capacidad de inhibición de los mismos frente a la actividad de proliferación celular de las líneas de células tumorales cultivadas *in vitro* se enumeran en la siguiente Tabla 2. Los valores de Cl_{50} de los resultados se expresan a través de la siguiente clasificación: A> 1 μ M, 1 μ M> B> 100 nM, 100 nM> C> 10 nM y 10 nM> D> 0,1 nM. En la que, el fármaco positivo SAHA se adquiere a través de Dalian Meilun Biotech Co., Ltd; LBH589 se adquiere a través de Selleck Company y la chidamida es proporcionada por ChipScreen Company; las fórmulas estructurales de SAHA y chidamida son las siguientes:



SAHA



Chidamida

Tabla 2. Capacidad de inhibición de la actividad de proliferación de los compuestos de la invención

Compuesto	Leucemia mieloide aguda MV4-11	Cáncer de colon hct116	Cáncer de Ovario A2780s
CLJ-1	D	C	D
CLJ-2	B	B	B

CLJ-3	A	A	A
CLJ-4	A	A	A
CLJ-5	B	B	B
CLJ-6	A	A	A
CLJ-7	D	B	C
CLJ-8	D	C	D
CLJ-9	D	C	C
CLJ-10	C	C	B
CLJ-11	D	C	C
CLJ-12	D	D	D
CLJ-13	D	D	D
CLJ-14	D	C	D
CLJ-15	C	C	C
CLJ-16	A	A	A
CLJ-17	A	A	A
CLJ-18	D	D	C
CLJ-19	D	D	C

(continuación)

Compuesto	Leucemia mieloide aguda MV4-11	Cáncer de colon hct116	Cáncer de Ovario A2780s
CLJ-20	D	D	C
CLJ-21	D	D	D
CLJ-22	D	D	D
CLJ-23	D	D	D
CLJ-24	D	D	D
CLJ-25	D	D	D
CLJ-27	D	C	C
CLJ-29	D	D	D
CLJ-30	D	C	C
CLJ-31	A	A	A
CLJ-32	A	A	A
CLJ-35	D	C	C
CLJ-36	D	D	D
CLJ-38	D	B	C
CLJ-44	D	C	D
CLJ-48	D	D	D
CLJ-49	C	B	C
CLJ-54	B	B	B
CLJ-55	D	C	C
CLJ-56	C	B	B
CLJ-57	D	C	D
CLJ-60	D	C	D
CLJ-68	C	C	C
SAHA	B	B	A
LBH589	D	D	D
Chidamida	B	A	A

- 5 Se muestra a partir de la tabla anterior que todos los compuestos anteriores tienen un efecto inhibitor favorable frente a las actividades de proliferación de las líneas de células tumorales probadas; tal efecto inhibitor es obviamente mejor que el de fármacos positivos como SAHA y chidamida y algunos compuestos incluso tienen el mismo efecto inhibitor con LBH589. Los valores de Cl_{50} de la mayoría de los compuestos son inferiores a 1 μM ; los compuestos con mayor efecto inhibitorio son CLJ-12, CLJ-13, CLJ-21 - CLJ-25, CLJ-29, CLJ-36 y CLJ-48, cuyos valores de inhibición Cl_{50} frente a las actividades de proliferación de tres tipos de líneas de células tumorales están entre 0,1 nM y 10 nM;
- 10 Mientras tanto, CLJ-7 y CLJ-38 muestran un potencial antitumoral selectivo ya que los valores de Cl_{50} para las células MV4-11 que representan la leucemia mieloide aguda son inferiores a 10 nM, mientras que los valores de Cl_{50} para las

células hct116 que representan cáncer de colon son mayores a 100 nM, lo que indica que pueden tener una fuerte capacidad de inhibición frente a las actividades de los tumores de tipo específico.

Realización 75. Determinación de la influencia de los compuestos de la invención sobre el nivel de acetilación de proteínas marcadoras de células tumorales

Seleccionar 5 compuestos CLJ-1, CLJ-8, CLJ-11, CLJ-29 y CLJ-44 como los compuestos preferidos en combinación con los resultados de las Realizaciones 73 y 74. Los siguientes ensayos se utilizan para determinar la CE_{50} de varios compuestos de molécula pequeña preferidos de la invención y los compuestos de referencia tal como SAHA, LBH589 y CUDC907 para inducir la proteína marcadora H_3 y la acetilación de α -tubulina en células tumorales.

Esquema de prueba: las células A2780s de la American Type Culture Collection (ATCC) se esparcen en una placa de 96 pozos a razón de 5000 células/pozo; después de la adherencia celular, tratar las células durante 6 h con los compuestos o los compuestos de referencia positivos tales como SAHA, LBH589 y CUDC907 a la concentración de 1, 6, 8, 40, 200 y 1000 nM respectivamente; luego se analizan los niveles de proteína de la histona acetilada H_3 (Ac- H_3) y la Ac- α -tubulina acetilada con el método de cyto blot. Operación específica: Después del tratamiento, lavar cada pozo una vez con 50-100 μ L de tampón TBS frío [con la composición como Tris(trimetil aminometano) 20 mM, pH 7,5] y fijar con 100 μ L de paraformaldehído previamente enfriado al 4% a 4 °C durante 1 h; después de lavar el paraformaldehído, agregar 50 μ L de alcohol metílico previamente enfriado en cada pozo y esparcir uniformemente a 4 °C durante 5 min; después de lavar el alcohol metílico, lavar una vez con el tampón TBS que contiene leche desnatada en polvo al 3% y agregar 50 μ L de líquido de anticuerpos, agitar ligeramente a 4 °C e incubar durante la noche. Para la determinación de Ac- H_3 , el fluido del anticuerpo se prepara diluyendo el anticuerpo Ac- H_3 y el anticuerpo secundario acoplado con peróxido de rábano picante a un mismo sistema con el tampón TBS que contiene leche desnatada en polvo al 3% (el anticuerpo Ac- H_3 se adquiere a través de Santa Cruz Company y se diluye en una proporción de 1:100; el anticuerpo secundario acoplado con peróxido de rábano picante se adquiere a través de Jackson Company y se diluye en una proporción de 1: 2000); para la determinación de Ac- α -tubulina acetilada, el líquido del anticuerpo se prepara diluyendo el anticuerpo Ac- α -tubulina y el anticuerpo secundario acoplado con peróxido de rábano picante a un mismo sistema con el tampón TBS que contiene leche desnatada en polvo al 3% (el anticuerpo Ac- α -tubulina se adquirió a través de Santa Cruz Company y se diluyó en una proporción de 1:100; el anticuerpo secundario acoplado con peróxido de rábano picante se adquirió a través de Jackson Company y se diluye en una proporción de 1:2000). Desechar el líquido del anticuerpo al día siguiente y lavar dos veces con tampón TBS; luego agregar líquido de quimioluminiscencia mejorado (ECL) (que se adquirió a través de Abbkine Company), determinar la intensidad de quimioluminiscencia con un lector de microplacas y analizar los datos de resultados con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de Cl_{50} de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{Log}Cl_{50}-X) * \text{tasa de curva})})$.

En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

En la siguiente Tabla 3 se enumeran varios compuestos preferidos de la invención y sus capacidades para promover las actividades de acetilación de las histonas H_3 y α -tubulina en la célula tumoral A2780. Los valores de CE_{50} de los resultados se expresan mediante la siguiente clasificación: A> 200 nM, 200 nM> B> 100 nM y C <100 nM. En la que, el fármaco positivo SAHA se adquirió a través de Dalian Meilun Biotech Co., Ltd.; LBH589 se adquirió a través de Selleck Company y CUDC907 se sintetiza de acuerdo con el método^[1] de la bibliografía.

Tabla 3. Capacidades de los compuestos de la invención para promover las actividades de acetilación de histonas H_3 y α -tubulina en células tumorales

Compuesto	Ac-Tub	Ac- H_3
CLJ-1	B	B
CLJ-8	B	B
CLJ-11	B	B
CLJ-29	A	C
CLJ-44	A	B
LBH-589	B	B
CUDC907	A	B
SAHA	A	A

Se muestra en la Tabla 3 que mediante la determinación de la capacidad de los cinco compuestos preferidos para inducir la actividad de acetilación de proteínas marcadoras, se puede verificar su capacidad de inhibición de la actividad de la enzima HDAC. Las capacidades de los cinco compuestos preferidos para inducir la actividad de acetilación de proteínas marcadoras son superiores a las del fármaco positivo SAHA e iguales a las de LBH589 y CUDC907.

Realización 76. Determinación de la capacidad de inhibición de los compuestos de la invención frente a las actividades de las enzimas HDAC de todos los subtipos y fosfoinositol 3-quinasa de todos los subtipos *in vitro*

Los siguientes ensayos se utilizan para determinar la CI_{50} de varios compuestos de molécula pequeña preferidos de la invención y los compuestos de control CUDC907 y LBH589 para inhibir las enzimas de los subtipos HDAC1-11 y quinasas PI3K.

Determinación de la capacidad de inhibición de HDAC a través del método del sustrato del fragmento de péptido acetilizado acoplado con fluoróforo (Lys-Ac-AMC). Las proteínas de los subtipos HDAC2-11 se adquirieron a través de BPS Bioscience Company con el artículo No. como: HDAC2, 50002; HDAC3, 50003; HDAC4, 50004; HDAC5, 50005; HDAC6, 50006; HDAC7, 50007; HDAC8, 50008; HDAC9, 50009; HDAC10, 50060; HDAC11, 50011. El sistema de tampón de reacción es un tampón Tris modificado (pH 7,0). Los compuestos de molécula pequeña se preparan y se disuelven con DMSO al 100%. Se prepara HDAC en el tampón según cierta concentración para servir como solución enzimática; en las pruebas para los subtipos HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 9, la tripsina y el sustrato de péptido Ac acoplado con el fluoróforo 4-amino-7-cumarina se preparan en el tampón según cierta concentración para servir como la solución de sustrato; en las pruebas para los subtipos HDAC8, 10 y 11, el sustrato de péptido Ac acoplado con fluoróforo 4-amino-7-cumarina se prepara en el tampón según cierta concentración para servir como solución de sustrato y, además, el fluido de tripsina con cierta concentración. Agregar el compuesto en los pozos de reacción de la placa de 384 pozos a la concentración diseñada, luego agregar 15 μ L de solución de enzima HDAC en los pozos de reacción (agregar 15 μ L de tampón del blanco en el pozo de control 0) para incubar a temperatura ambiente durante 15 min; luego se agregan 10 μ L de solución de sustrato para iniciar la reacción. Se mantiene la placa de 384 pozos en un lugar oscuro para la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora para las pruebas de los subtipos HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 9, luego se determina la intensidad de la fluorescencia con un lector de microplacas (longitud de onda de emisión: 355 nm, longitud de onda de absorción: 460 nm); o incubación durante 3 h para las pruebas de los subtipos HDAC8, 10 y 11, agregando fluido de tripsina en el pozo de reacción para otra incubación de 2 h en lugar oscuro y luego determinando la intensidad de fluorescencia con un lector de microplacas. Las concentraciones finales de la proteasa específica, tripsina y péptido Ac en la prueba de cada subtipo de HDAC son respectivamente las siguientes: Para HDAC2, la concentración de proteasa es 4 nM, péptido Ac 10 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC3, la concentración de proteasa es 7 nM, péptido Ac 5 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC4, la concentración de proteasa es 0,05 nM, péptido Ac 20 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC5, la concentración de proteasa es 1,5 nM, péptido Ac 20 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC6, la concentración de proteasa es 8 nM, péptido Ac 11 μ M y tripsina 0,01 μ M; para HDAC7, la concentración de proteasa es 0,05 nM, péptido Ac 20 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC8, la concentración de proteasa es 150 nM, péptido Ac 10 μ M y tripsina 50 μ M; para HDAC9, la concentración de proteasa es 0,5 nM, péptido Ac 20 μ M y tripsina 0,05 μ M; para HDAC10, la concentración de proteasa es 13 nM, péptido Ac 4 μ M y tripsina 0,05 μ M y para HDAC11, la concentración de proteasa es 5 nM, péptido Ac 10 μ M y tripsina 50 μ M.

El método para determinar la capacidad de inhibición de las actividades de fosfoinositido-3-quinasa de todos los subtipos es como se describe en la parte b) y la parte c) en la Realización 73.

Los datos de resultado se analizan con el software GraphPad Prism y se calcula el valor de CI_{50} según la fórmula:

$Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\text{Log}CI_{50}-X) \cdot \text{tasa de curva})})$. En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración de compuesto.

Varios compuestos preferidos de la invención y la capacidad de inhibición de los mismos de las actividades de histona desacetilasa de 11 subtipos (HDAC 1-11) y fosfoinositol 3-quinasa de todos los subtipos se enumeran en la siguiente Tabla 4. Los valores de CI_{50} de los resultados se expresan mediante la clasificación como: A > 10 μ M, 10 μ M > B > 1 μ M, 1 μ M > C > 0,1 μ M, 0,1 μ M > D > 1 nM y E < 1 nM. En la que, el fármaco positivo SAHA se adquiere a través de Dalian Meilun Biotech Co., Ltd.; LBH589 se adquiere a través de Selleck Company y CUDC907 se sintetiza según el método⁽¹⁾ de la bibliografía.

Tabla 4. Capacidad de inhibición del compuesto de la invención frente a las actividades de las quinasas HDAC1-11 y PI3K

Subtipos de enzima	CLJ-1	CLJ-8	CLJ-11	CLJ-29	CLJ-44	CUDC-907	LBH-58 9
HDAC1	D	E	D	E	E	D	D
HDAC2	D	D	D	D	D	D	D
HDAC3	D	D	D	D	D	D	D
HDAC4	B	B	C	B	B	C	C
HDAC5	B	B	C	B	C	C	C
HDAC6	D	D	D	D	D	D	D
HDAC7	B	C	C	B	B	C	B
HDAC8	C	D	D	D	D	C	D
HDAC9	B	B	B	B	B	C	C
HDAC10	D	E	D	D	D	D	D

HDAC11	B	C	B	B	B	D	B
PI3K α	B	B	D	A	B	D	A
PI3K β	B	A	D	A	A	D	A
PI3K γ	C	A	D	A	A	C	A
PI3K δ	C	A	D	A	A	D	A

Se muestra en la Tabla 4 que los compuestos CLJ-1, CLJ-8, CLJ-29 y CLJ-44 tienen la misma capacidad de inhibición con los compuestos positivos CUDC-907 y LBH589 frente a las actividades de HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC6, HDAC8 y HDAC10; en los que, los compuestos CLJ-1 y CLJ-11 muestran la misma capacidad de inhibición con CUDC-907 frente a las actividades dobles de las quinasas HDAC1 y PI3K.

Realización 77. Ensayos modelo de los compuestos de la invención para el tratamiento del tumor subcutáneo MV4-11 en animales

Esquema de prueba: inoculación de células MV4-11 por vía subcutánea a 54 ratones hembra NOD/SCID con la cantidad de inoculación de 10^7 células por ratón; cuando el tumor inoculado crece hasta 100 mm³, se seleccionan 36 ratones con volumen tumoral macroscópico uniforme y se dividen en 6 grupos al azar. Se inyecta al grupo de tratamiento por vía intravenosa (iv) una dosis de 10 mg/kg de cinco compuestos tales como CLJ-1, CLJ-8, CLJ-11, CLJ-29 y CLJ-44; se administra SAHA, el fármaco disponible en el mercado por vía intraperitoneal (ip) al grupo de control positivo con una dosis de 50 mg/kg; se suministra al grupo de control la misma cantidad de disolvente del blanco; se realiza la administración del fármaco una vez cada dos días durante 22 días de tratamiento. Durante la administración del fármaco, se mide el peso y el volumen tumoral bruto de los ratones cada 2 días y se lleva un registro. La fórmula de cálculo es $V = \pi/6 \times A^2 \times B$, en la que, V = volumen total del tumor (mm³), A = ancho del tumor (mm) y B = longitud del tumor (mm). Se observa y mantiene un registro de la condición de supervivencia de los animales probados. Después de la interrupción del fármaco, se mata a los ratones mediante dislocación cervical y se quitan los tumores según la especificación de la operación del experimento con animales. Se evalúa la capacidad de inhibición de los compuestos de las actividades tumorales calculando la tasa de inhibición de tumores con la fórmula: tasa de inhibición de tumores = $(1 - \text{peso del tumor del grupo de tratamiento/peso del tumor del grupo de control}) \times 100\%$. Se analiza y compara la diferencia entre cada grupo de tratamiento y el grupo de control con el método de la prueba t. La calificación del nivel de significación de la diferencia es: ***, $P < 0,001$; **, $P < 0,01$; *, $P < 0,05$; sin significación estadística (ns), $P > 0,05$.

En la siguiente Tabla 5 se enumeran varios compuestos preferidos y los resultados de las pruebas modelo de los mismos para tratar el tumor subcutáneo MV4-11 en animales. Los parámetros que muestran los resultados son la tasa de inhibición del tumor, la diferencia estadística y la condición de supervivencia final. En donde, el fármaco positivo SAHA se adquiere a través de Dalian Meilun Biotech Co., Ltd.

Tabla 5. Efectos de los modelos de los compuestos de la invención para el tratamiento del tumor subcutáneo MV4-11 en animales

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Tasa de inhibición tumoral (%)	Diferencia estadística	Condición de supervivencia final (individuos supervivientes/individuos totales)
CLJ-1	10	63,4	***	5/6
CLJ-8	10	64,3	***	5/6
CLJ-11	10	45,1	**	4/6
CLJ-29	10	65,3	***	4/6
CLJ-44	10	65,6	***	6/6
SAHA	50	0	ns	6/6

Se muestra en la Tabla 5 que los cinco compuestos preferidos pueden inhibir la actividad de crecimiento del tumor subcutáneo MV4-11; en los que, las tasas de inhibición tumoral de cuatro compuestos como CLJ-1, CLJ-8, CLJ-29 y CLJ-44 están más del 60% bajo la dosis de 10 mg/kg, mientras que el fármaco positivo SAHA no tiene efecto inhibidor tumoral. Mientras tanto, sobrevivieron 6 animales probados con el compuesto del grupo de CLJ-44, lo que indica que el compuesto no tiene efectos secundarios ni tóxicos obvios y es probablemente uno de los compuestos más potenciales.

Realización 78. Ensayos de capacidad de inhibición de los compuestos de la invención frente a la actividad de proliferación de múltiples células tumorales hematológicas

En la actualidad, la dirección de desarrollo preferida de los inhibidores de HDAC en la terapia tumoral es tratar el tumor hematológico. La siguiente prueba se usa para determinar los valores de inhibición CI_{50} de varios compuestos preferidos de la invención y el compuesto de referencia LBH589 para la proliferación de múltiples líneas de células tumorales hematológicas cultivadas *in vitro*.

Las células tumorales del modelo de mieloma múltiple humano como U266 y RPMI-8226 y las células tumorales del modelo de linfoma de células B humano como Ramos y SUDHL-4 se adquirieron a través de la ATCC y se cultivaron hasta el estado de crecimiento logarítmico según el método de cultivo recomendado por la ATCC; la célula tumoral del modelo de mieloma múltiple humano como MM1S es proporcionada por el Departamento de Hematología del Hospital de China Occidental de la Universidad de Sichuan y se cultiva hasta el estado de crecimiento logarítmico según el método de cultivo recomendado por el Departamento; la célula tumoral del modelo de linfoma de células B humanas como OCI-LY1 se adquirió a través de DSMZ y se cultivó hasta el estado de crecimiento logarítmico según el método de cultivo recomendado por DSMZ; la célula tumoral del modelo de linfoma de células B humanas como HBL-1 se adquirieron a través de RIKEN y se cultivó hasta el estado de crecimiento logarítmico según el método de cultivo recomendado por RIKEN. Las células en fase logarítmica se esparcen en una placa de 96 pozos hasta 7.500-10.000/pozo; luego se agrega el compuesto en los pozos de prueba a una cierta concentración para la incubación durante 96 horas y se determinan las actividades de proliferación celular con el método cck-8, y se analizan los datos de los resultados con el software GraphPad Prism.

Calcular el valor de CI_{50} de acuerdo con la fórmula: $Y = \text{datos de fondo} + (\text{datos superiores} - \text{datos de fondo}) / (1 + 10^{((\log CI_{50} - X) * \text{tasa de curva})})$. En la que, Y se refiere a la relación de inhibición (%) y X se refiere a la concentración del compuesto.

En la siguiente Tabla 6 se enumeran varios compuestos preferidos de la invención y el efecto inhibitorio de los mismos sobre la actividad de proliferación de múltiples células tumorales hematológicas cultivadas *in vitro*. Los valores de CI_{50} de los resultados se expresan mediante la clasificación como: $1 \mu M > A > 100 \text{ nM}$, $100 \text{ nM} > B > 10 \text{ nM}$, $10 \text{ nM} > C > 1 \text{ nM}$ y $1 \text{ nM} > D > 0,1 \text{ nM}$. El compuesto positivo LBH589 se adquirió a través de Selleck Company.

Tabla 6. Capacidad de inhibición de los compuestos de la invención frente a la actividad de proliferación de múltiples células tumorales hematológicas

Compuesto	CLJ-1	CLJ-8	CLJ-11	CLJ-29	CLJ-44	LBH589
U266	D	C	B	D	C	C
RPMI-8226	C	C	B	D	D	C
MM1S	D	D	C	D	C	C
OCI-LY1	B	C	A	C	B	B
HBL-1	C	C	B	C	C	C
Ramos	D	D	B	C	C	D
SUDHL-4	C	C	B	D	C	C

Se muestra en la Tabla 6 que los 5 compuestos preferidos tienen un efecto inhibitorio de las actividades de proliferación de unas pocas líneas de células tumorales de mieloma múltiple humano y linfoma de células B humanas; el valor de CI_{50} es de nivel nM. En la que, los cuatro compuestos como CLJ-1, CLJ-8, CLJ-29 y CLJ-44 tienen una actividad igual o superior a la del fármaco positivo LBH589.

Realización 79. Investigación sobre la capacidad de inhibición del compuesto CLJ-44 frente a las actividades de múltiples modelos de tumores sólidos subcutáneos de animales

El modelo de tumor sólido comprende cáncer de colon humano hct116, cáncer de mama humano MCF-7 y MDA-MB-231; el modelo de tumor hematológico comprende mieloma múltiple humano MM1S y linfoma de células B humanas de Raji.

1) Animal de laboratorio: fármaco positivo LBH589 adquirido a través de Selleck Company; ratones desnudos hembra SPF BALB/c (Balb/C nu/nu), 4-6 semanas de edad, 18-22 g y ratones hembra NOD/SCID, 6-8 semanas de edad, adquiridos a través de Beijing Huafukang Biotechnology Co., Ltd. Permiso de producción No.: SCXK (J) 2014-0012. Condición de prueba: sala de animales SPF; licencia de uso de animales de laboratorio No.: SYXK (J) 2015-0023

2) Fuente celular y cultivo

El cáncer de colon humano hct116, el cáncer de mama humano MCF-7 y MDA-MB-231 y el linfoma de células B humano de Raji se adquirieron a través de la ATCC, cuya variedades se conservan en el Laboratorio Estatal de Bioterapia de la Universidad de Sichuan; la cepa de células de mieloma múltiple humano MM1S es proporcionada por el Departamento de Hematología del Hospital de China Occidental de la Universidad de Sichuan y subcultivada en el Laboratorio Estatal de Bioterapia de la Universidad de Sichuan. La célula MM1S se cultiva en medio RPMI1640 (HyClone) que contiene suero de ternero fetal al 10% (Hohhot Caoyuan Lvy Bioengineering Material Co., Ltd.) y 100 U/mL de penicilina y estreptomycin (Beyotime).

3) Inoculación, agrupamiento y tratamiento: recolección de células en fase logarítmica en condiciones asépticas y recuento; se diluye la suspensión unicelular con el medio que no contiene ni suero de ternero fetal ni antibióticos a razón de $1 \times 10^{7-8}$ células/mL para el modo en espera. Se mezcla la suspensión celular; se inyectan 100 μ L de suspensión celular ($5 \times 10^6 - 2 \times 10^7$ células) por vía subcutánea con un inyector de 1 mL en el lado derecho del lomo de los animales. Se eliminan los animales con un tumor de tamaño demasiado grande y demasiado pequeño cuando el tumor crece hasta un volumen promedio de aproximadamente 120 mm³ y se agrupan los animales calificados para el tratamiento y la administración del fármaco. Véase la Tabla 7 para conocer cada modelo de agrupación y frecuencia

de administración de fármacos. Se mide el peso de cada modelo durante 2 días y se mide la longitud y el ancho del tumor con un calibre vernier; se matan los animales probados mediante dislocación cervical y se desprenden sus tumores para medir el peso y fotografiarlos. A continuación, se calcula la proporción de inhibición tumoral (%) y se evalúa la intensidad de inhibición del tumor con dicha proporción de inhibición tumoral. El efecto del tratamiento del compuesto CLJ-44 para cada modelo se enumera en la siguiente Tabla 7.

5

Tabla 7. Resumen de los efectos del tratamiento del compuesto CLJ-44 para varios modelos tumorales

Modelo de tumor	Compuesto	Método de administración			Muerte	Tasa inhibitoria (%)
		Dosis (mg/kg)	Frecuencia	Enfoque		
hct116	Control del blanco	-	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	-
	CLJ-44	2,5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	49,4
	CLJ-44	5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	53,3
	CLJ-44	10	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	68,2
	SAHA	50	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	32,4

(continuación)

		Método de administración			Muerte	Tasa inhibitoria (%)
		Dosis (mg/kg)	Frecuencia	Enfoque		
MCF-7	Control del blanco	-	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	-
	CLJ-44	2,5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	69,58
	CLJ-44	5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	77,58
	CLJ-44	10	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	82,24
	Paclitaxel	30	Una vez cada 7 días	Administración intraperitoneal	0/6	77,73
	LBH589	10	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	75,69
MDA-MB- 231	Control del blanco	--	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	NA
	CLJ-44	2,5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	72,1
	CLJ-44	5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	83,9
	CLJ-44	10	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/6	86,9
	Paclitaxel	30	Una vez cada 7 días	Administración intraperitoneal	0/6	59,19
	LBH589	10	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	77,95
MM1S	Control del blanco	--	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/7	
	CLJ-44	2,5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/7	45,09
	CLJ-44	5	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/7	69,65
	CLJ-44	10	Una vez cada 2 días	Administración intravenosa	0/7	71,94
	LBH589	10	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/7	47,33

Raji	Control del blanco	--	Una vez cada 2 días		0/6	NA
	CLJ-44	5	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	76,96
	CLJ-44	10	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	97,34
	CLJ-44	20	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	99,29
	LBH589	10	Una vez cada 2 días	Administración intraperitoneal	0/6	54,93

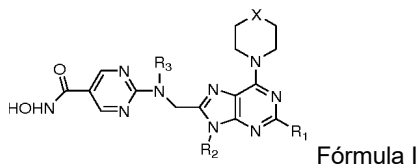
A partir de la Tabla 7 se muestra que el compuesto CLJ-44 tiene un efecto inhibidor favorable sobre las actividades tumorales de varios modelos tumorales de trasplante subcutáneo humano (que incluyen cáncer de colon, cáncer de mama, mieloma múltiple y linfoma de células B). Tiene una buena interdependencia entre la dosis y la tasa de inhibición tumoral en cada modelo y la capacidad de inhibición de la actividad tumoral es obviamente mejor que los medicamentos de referencia SAHA y LBH589.

Referencias:

[1] Qian, C., et al., Cancer network disruption by a single molecule inhibitor targeting both histone deacetylase activity and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. Clin Cancer Res, 2012. 18 (15): páginas 4104-13.

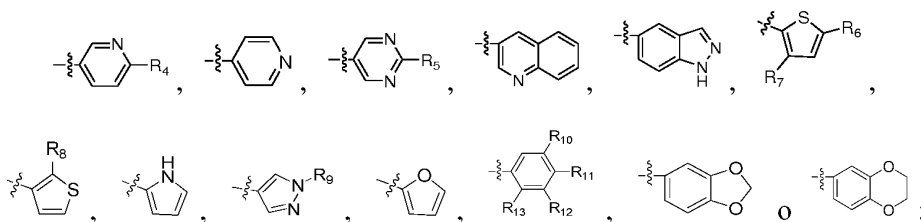
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida, cuya estructura se muestra en la fórmula I:

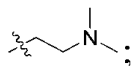


Fórmula I

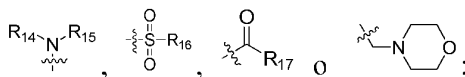
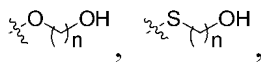
en la que X es O o N-R'; R' es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



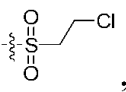
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

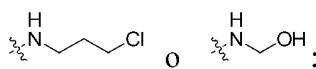


t-butiloxycarbonilo,

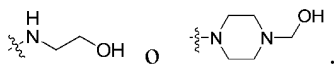


alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



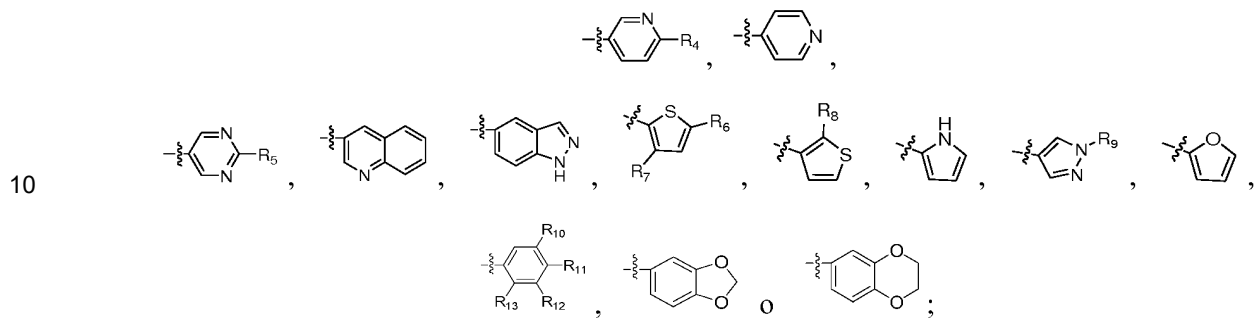
R₁₇ es -NH₂,



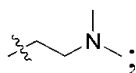
-OH o halógeno.

2. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

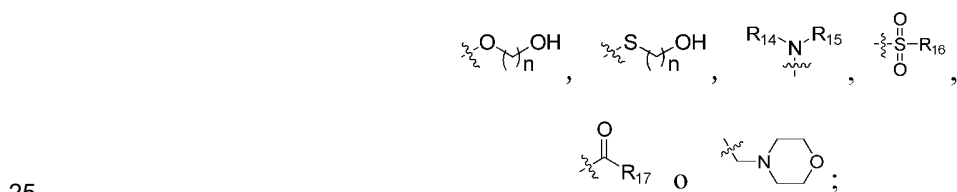
- 5 X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄; R₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



- 15 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



- 20 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



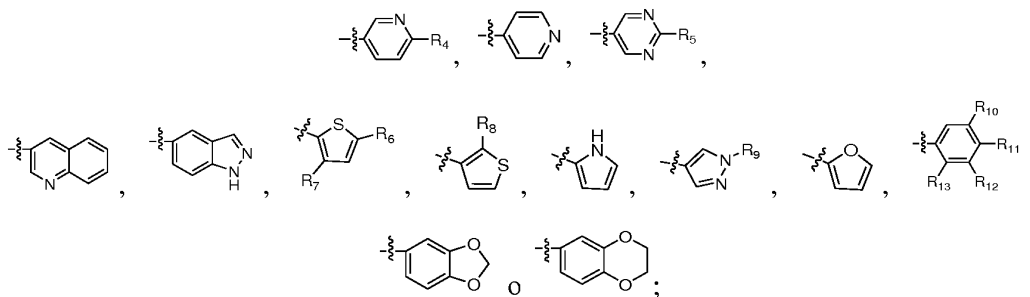
R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

3. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R₁ es halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,

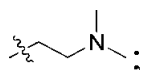
5



10

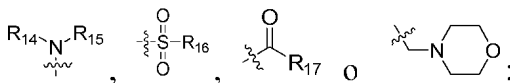
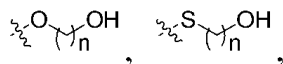
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄; R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

15



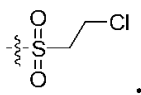
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

20



25

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



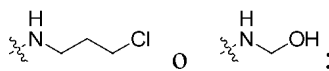
30

t-butiloxycarbonilo,

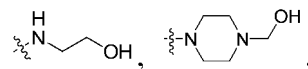


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

35



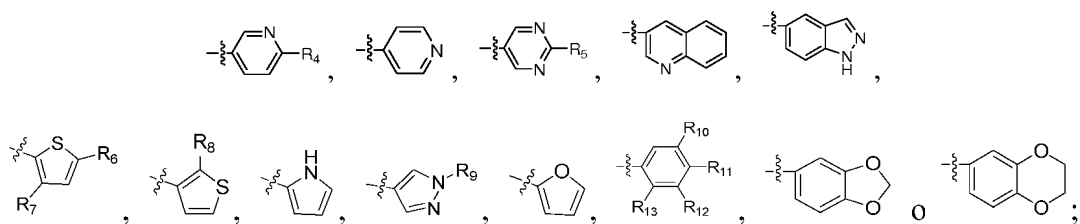
R₁₇ es -NH₂,



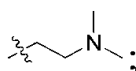
40

-OH o halógeno.

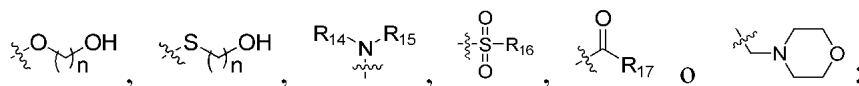
4. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 3, en el que: R₁ es halógeno,



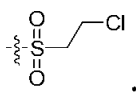
- 5 X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



- 10 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



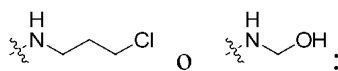
- 15 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



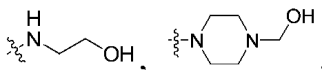
- 20 t-butiloxycarbonilo,



- 25 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

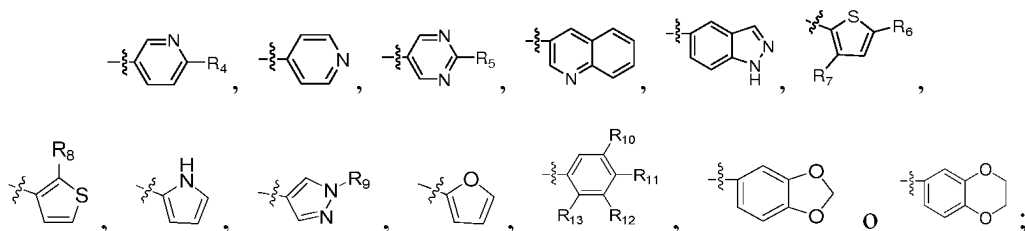


- R₁₇ es -NH₂,

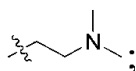


- 30 -OH o halógeno.

- 35 5. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 4, en el que: R₁ es -Cl,

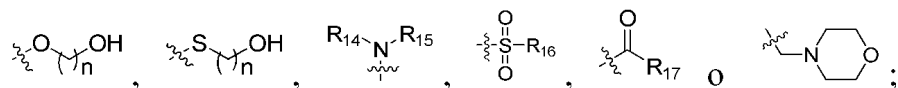


- 40 X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

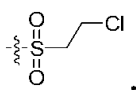


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

5



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



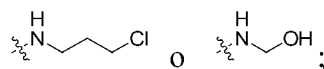
10

t-butiloxicarbonilo,



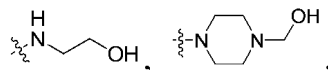
15

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



20

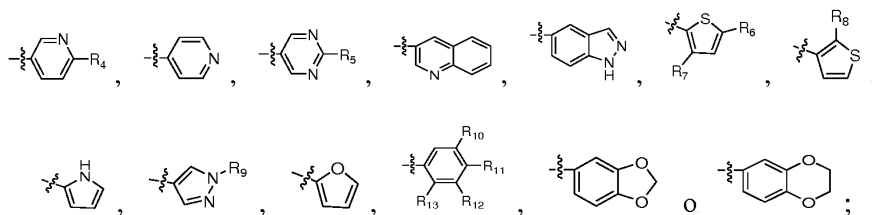
R₁₇ es -NH₂,



25

-OH o halógeno.

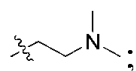
6. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



30

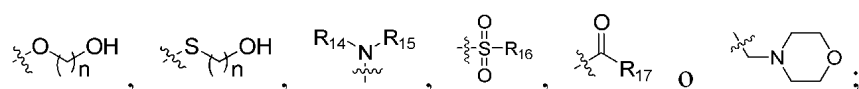
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

35

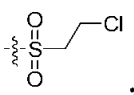


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

40



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

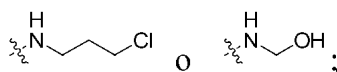


t-butiloxicarbonilo,



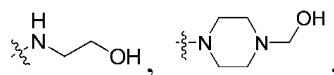
5

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



10

R₁₇ es -NH₂,

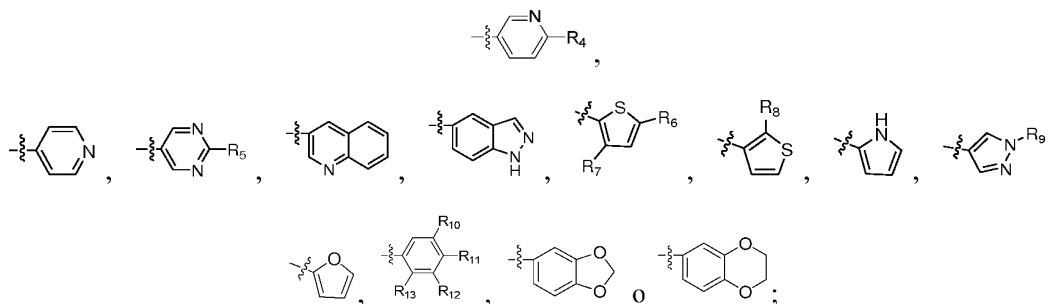


15

-OH o halógeno.

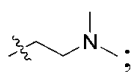
7. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 6, en el que: R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,

20



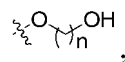
25

R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

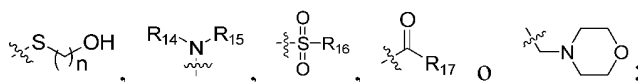


30

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

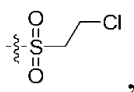


35



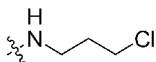
40

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

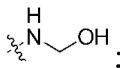


t-butiloxicarbonilo,

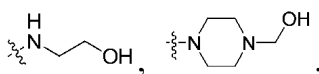
5



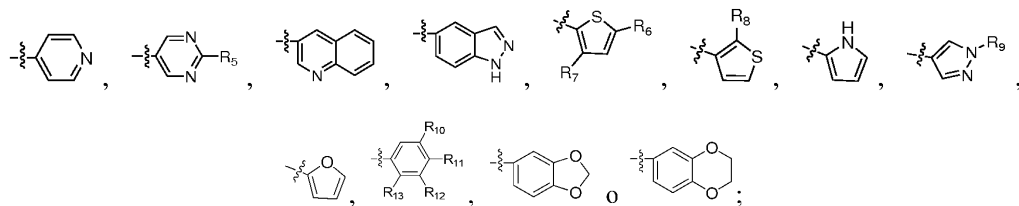
10



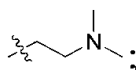
15



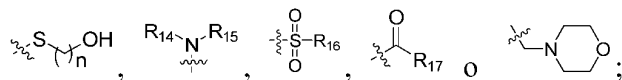
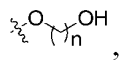
20

*c1ccncc1R4

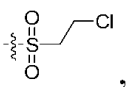
30



35



40



90

5

ClCCCN
$$\text{H} \\ | \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{OH} \text{ ;}$$
*NCCO *N1CCN(CCO)CC1

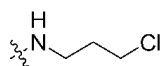
9. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, C₁-C₄ alquil amino o

*CCN

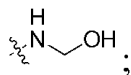
25

$$\begin{array}{c} \sim\sim\sim S \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} R^{14} \sim\sim\sim N \sim\sim\sim R^{15} \\ \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim \end{array} \quad \begin{array}{c} \sim\sim\sim O \sim\sim\sim \\ \sim\sim\sim \end{array}$$
ClCC(=O)S(=O)(=O)C1=CC=CC=C1
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

91

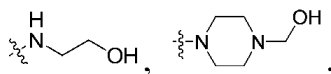


o



5

R₁₇ es -NH₂,

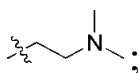


10

-OH o halógeno.

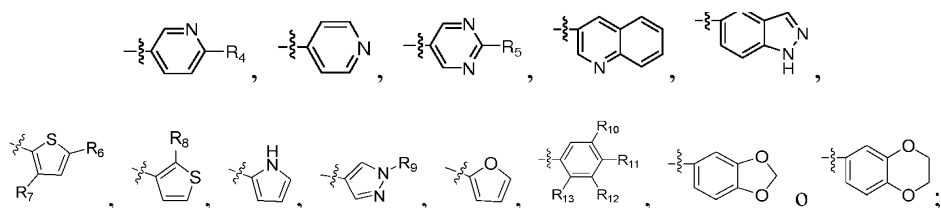
10. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 9, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

15



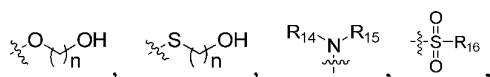
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,

20



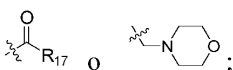
25

R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



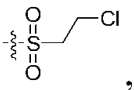
30

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



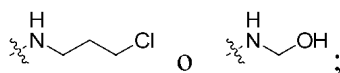
35

t-butiloxicarbonilo,

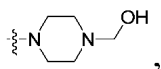
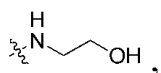


40

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

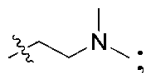


R₁₇ es -NH₂,



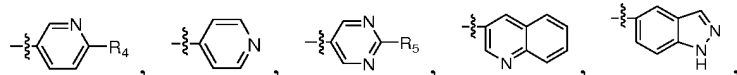
5 -OH o halógeno.

11. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 10, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxilo, -NH₂, -COOH, metilamino o

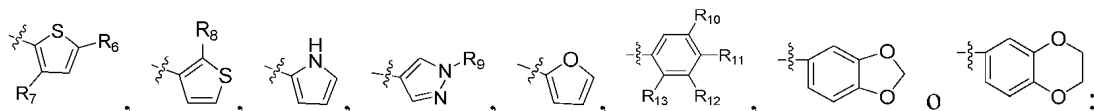


10

X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,

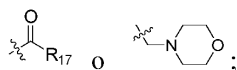
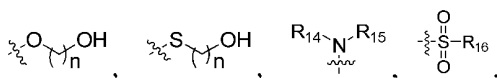


15

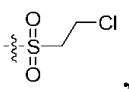


R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

20



25 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

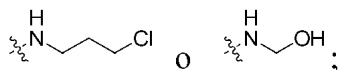


t-butiloxicarbonilo,

30

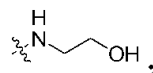


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

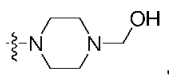


35

R₁₇ es -NH₂,



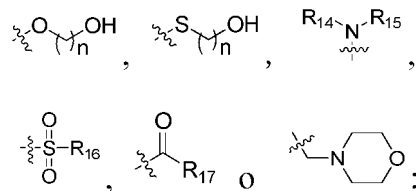
40



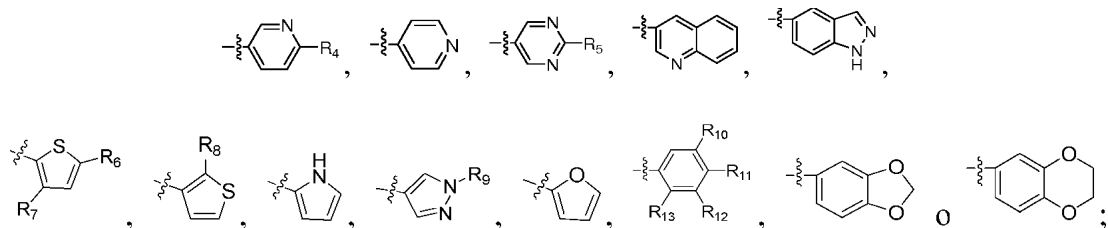
-OH o halógeno.

12. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R_{10} - R_{13} son

5

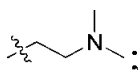


10 $n = 1 - 4$; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C_1 - C_4 R_1 es halógeno,



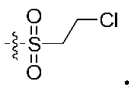
15

R_2 y R_3 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_8 ; R_4 - R_9 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1 - C_4 o



20

R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_1 - C_6 ,

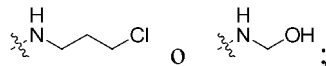


25 t-butiloxicarbonilo,



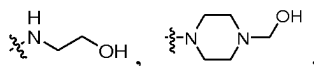
30

alcoxi C_1 - C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno,



R_{17} es $-NH_2$,

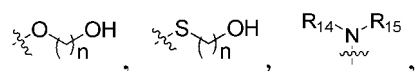
35

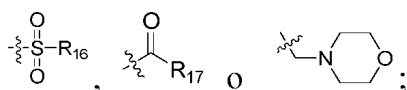


-OH o halógeno.

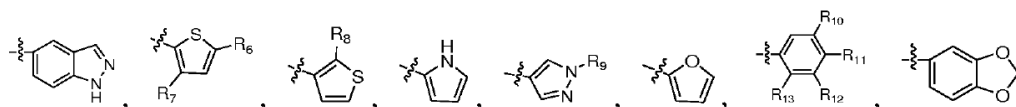
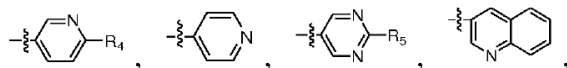
13. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 12, en el que: R_{10} - R_{13} son

40

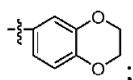




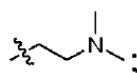
n = 1 o 2; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄; R₁ es halógeno,



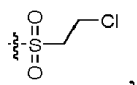
o



R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



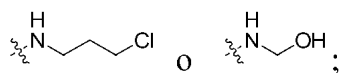
R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



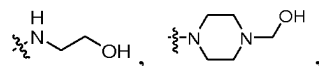
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

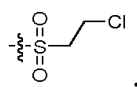


R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

14. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

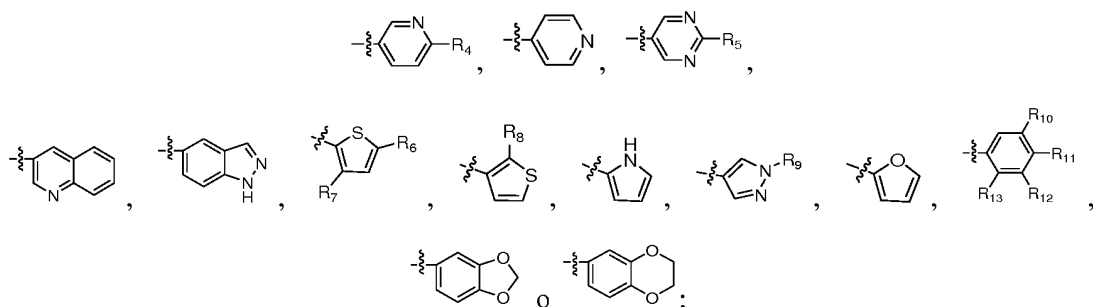


t-butiloxicarbonilo,

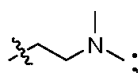


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,

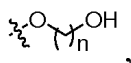
5



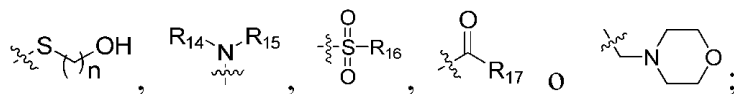
10 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



15 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

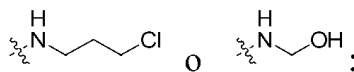


20



n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

25



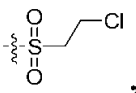
R₁₇ es -NH₂,

30

-OH o halógeno.

15. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 14, en el que: R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

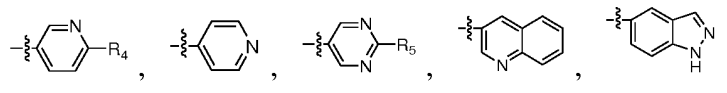
35



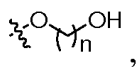
t-butiloxycarbonilo o

40

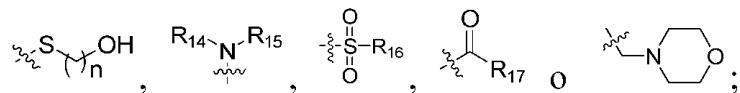
X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



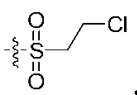
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄,



5



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



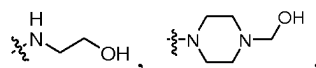
10

t-butiloxicarbonilo o



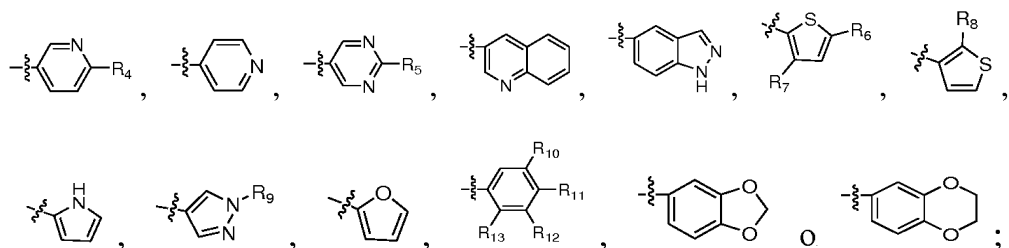
15

R₁₇ es -NH₂,



20 -OH o halógeno.

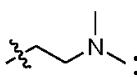
17. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 16, en el que: X es O o N-R'; R' es -H o un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄; R₁ es halógeno,



25

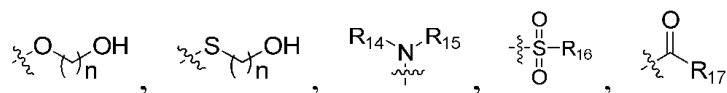
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

30



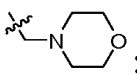
35

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

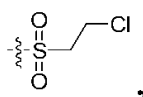


O

40



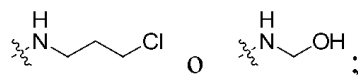
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



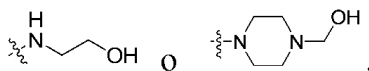
t-butiloxicarbonilo o



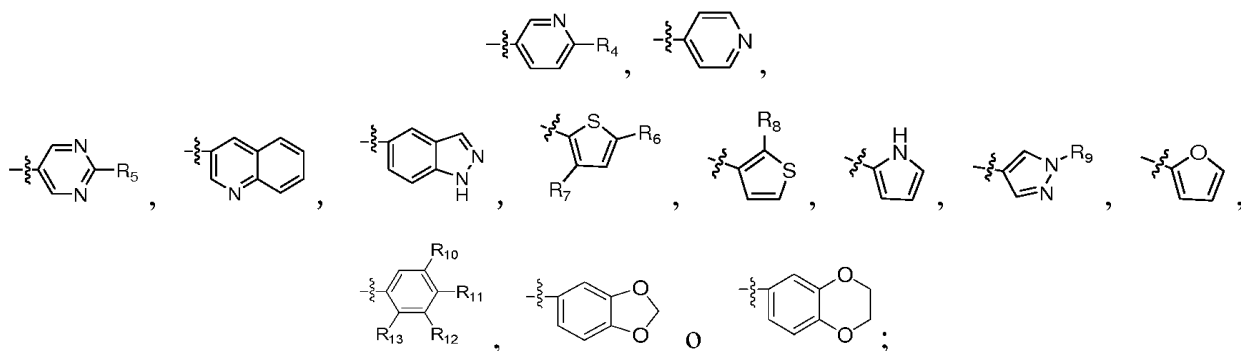
R₁₆ es alquilo C₁-C₄,



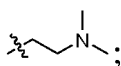
R₁₇ es -NH₂,



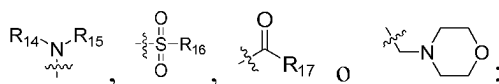
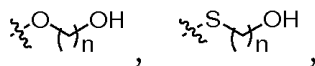
18. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: X es O o N-R'; R' es -H o hidroxietilo; R₁ es -Cl,



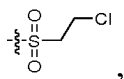
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o ciclopentilalquilo; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o



R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -OH, -CF₃, -Cl, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



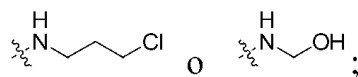
n = 1 o 2; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



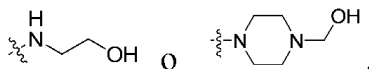
t-butiloxicarbonilo o



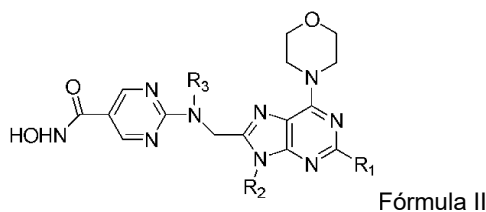
R₁₆ es alquilo C₁-C₄,



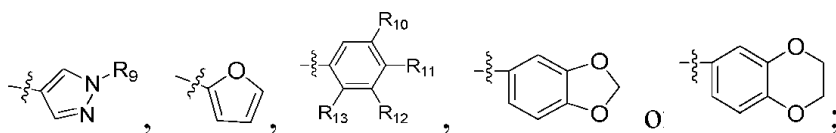
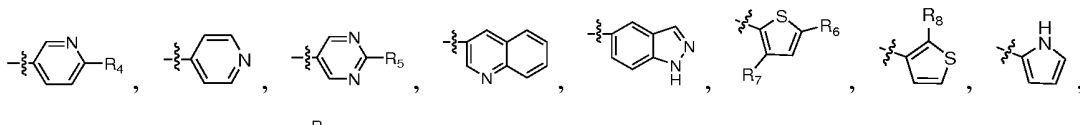
R₁₇ es -NH₂,



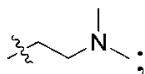
19. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que: cuando X es O, cuya estructura es como se muestra en la Fórmula II:



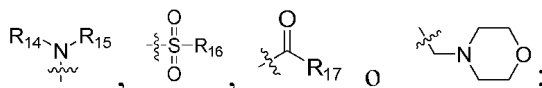
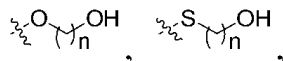
en la que, R₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,



R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈;
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

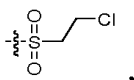


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



n = 1 - 4;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



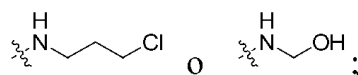
t-butiloxicarbonilo,



5

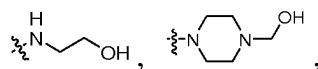
alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



10

R₁₇ es -NH₂,

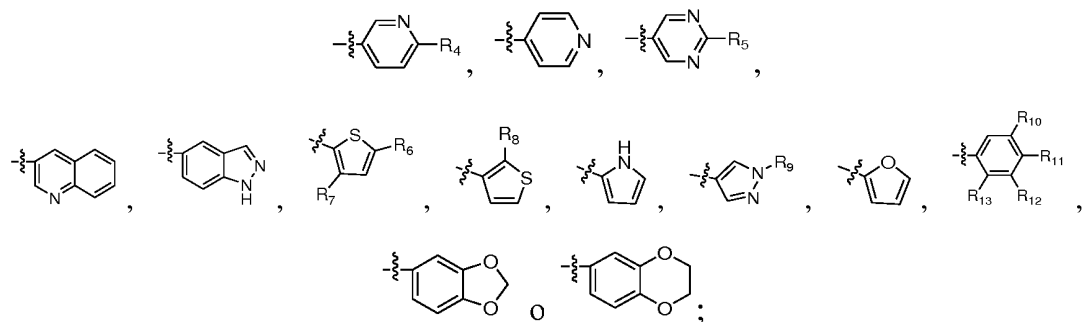


15

- OH o halógeno.

20. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₁ es halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂,

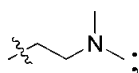
20



25

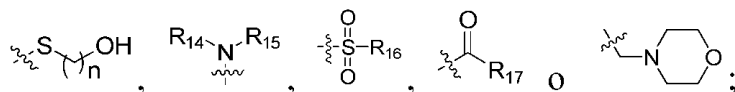
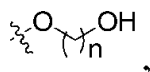
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

30



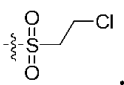
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

35



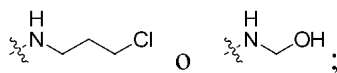
40

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

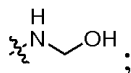


t-butiloxicarbonilo,

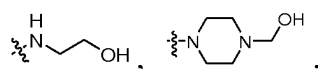
5



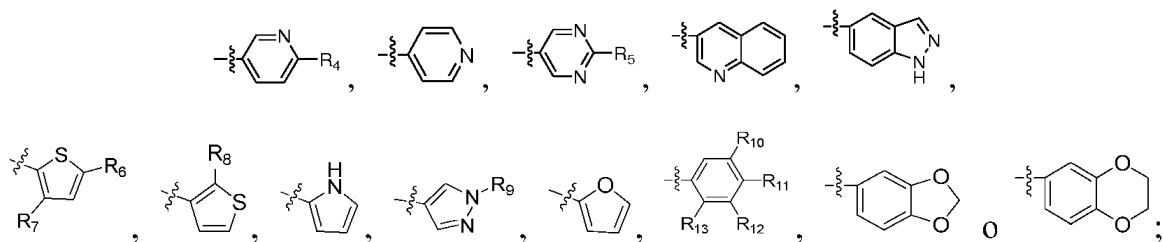
10



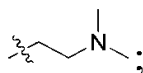
15



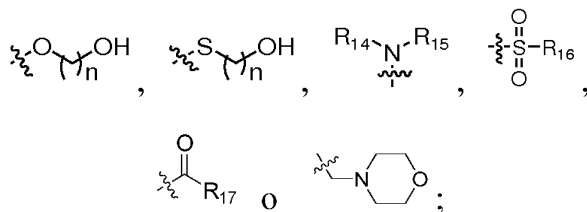
20



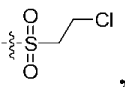
25



30



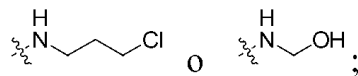
35



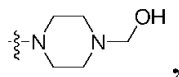
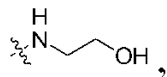
40



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

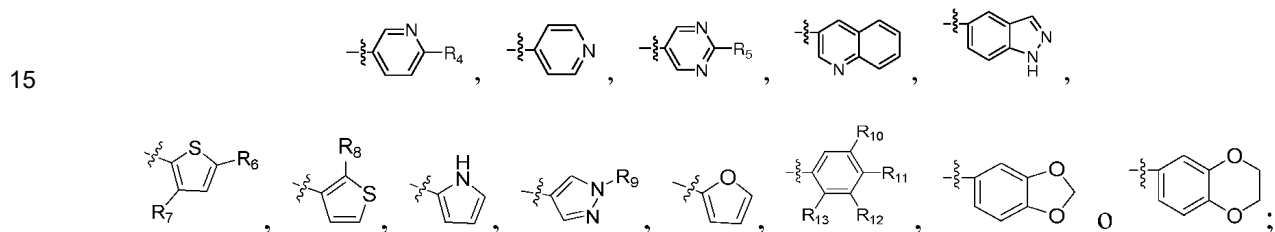


5 R₁₇ es -NH₂,

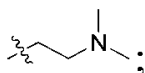


10 -OH o halógeno.

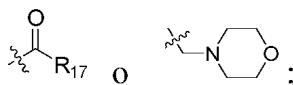
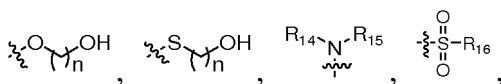
22. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 21, en el que: R₁ es -Cl,



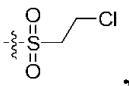
20 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



25 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,



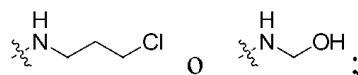
30 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



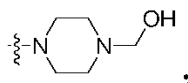
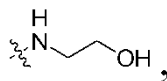
35 t-butiloxicarbonilo,



40 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

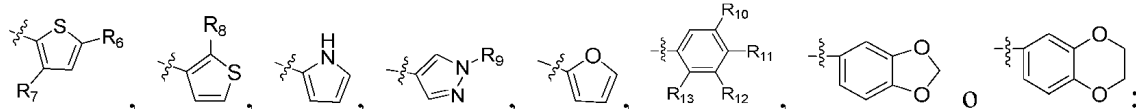
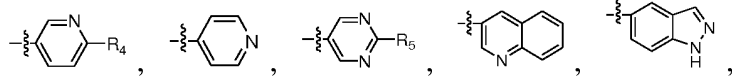


5

-OH o halógeno.

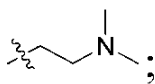
23. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,

10



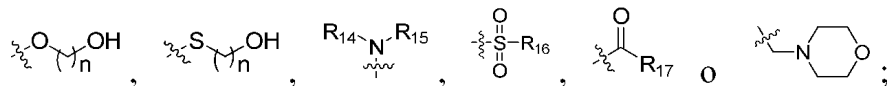
15

R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



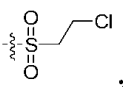
20

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,



25

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



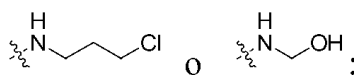
30

t-butiloxicarbonilo,

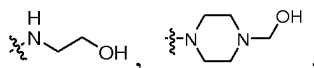


35

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

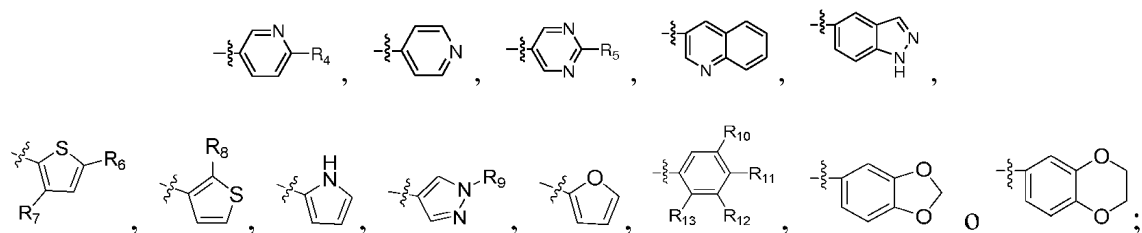


40

-OH o halógeno.

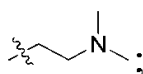
24. El derivado de purinil-N-hidroxi pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 23, en el que: R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,

5



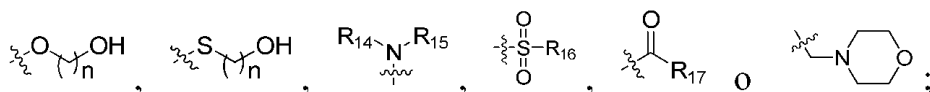
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

10



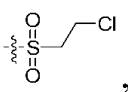
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

15



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

20



t-butiloxicarbonilo,

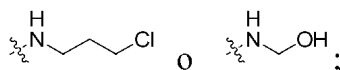
25



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

30

R₁₇ es -NH₂,

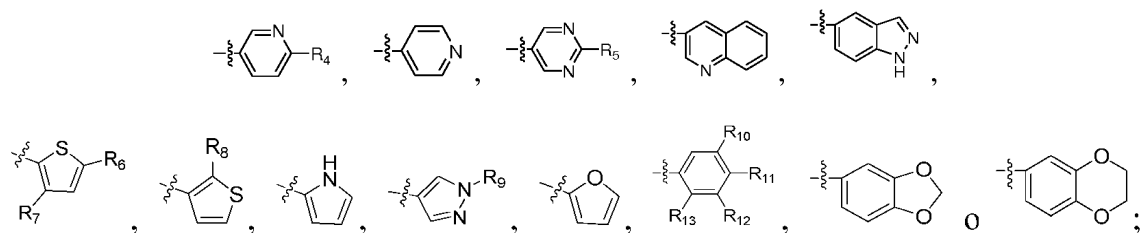


-OH o halógeno.

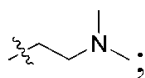
35

25. El derivado de purinil-N-hidroxi pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 24, en el que: R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,

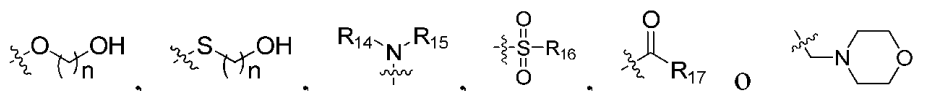
40



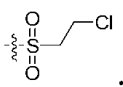
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



5 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



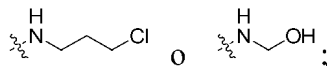
10 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



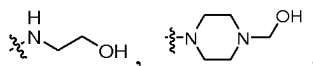
15 t-butiloxicarbonilo,



20 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

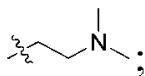


R₁₇ es -NH₂,

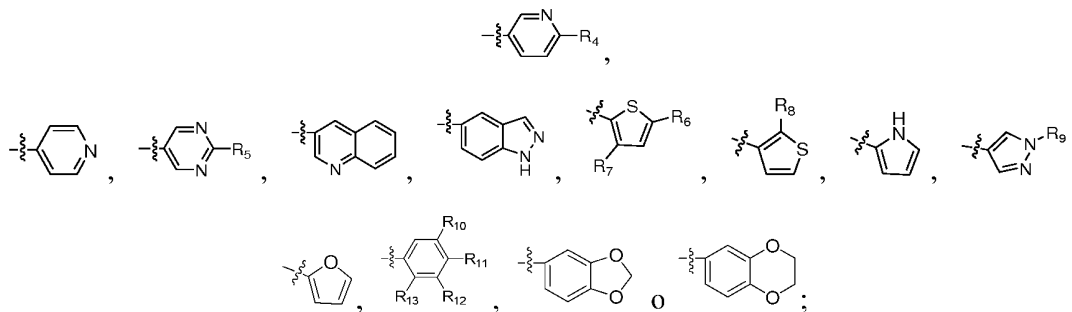


25 -OH o halógeno.

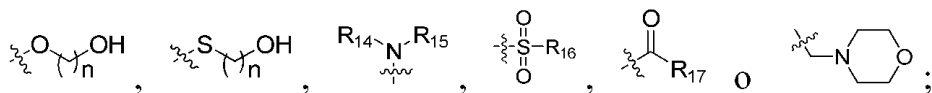
30 26. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, C₁-C₄ alquil amino o



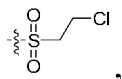
35 R₁ es halógeno,



40 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



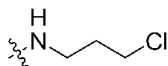
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



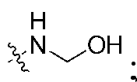
t-butiloxicarbonilo,



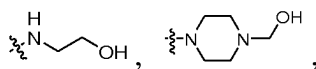
alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



o

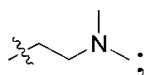


R₁₇ es -NH₂,

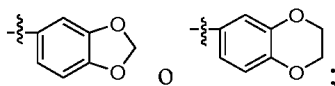
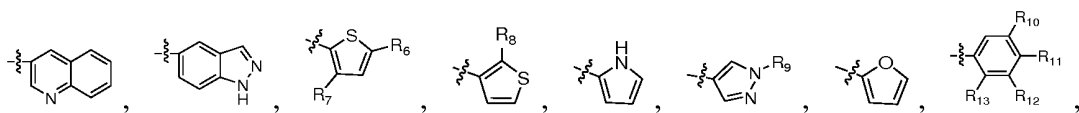
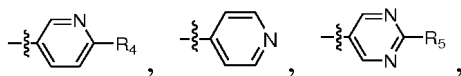


-OH o halógeno.

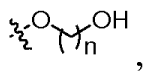
27. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 26, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

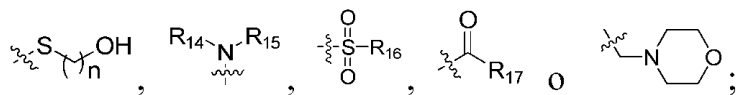


R₁ es halógeno,

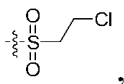


R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,





n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



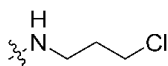
5

t-butiloxicarbonilo,

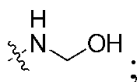


10

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

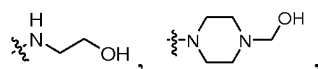


15 0



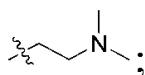
R₁₇ es -NH₂,

20

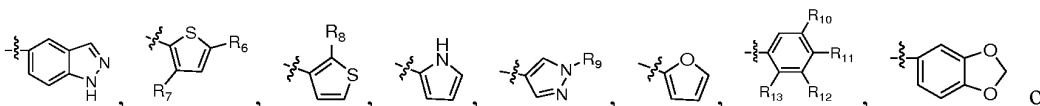
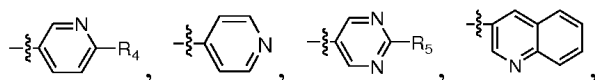


-OH o halógeno.

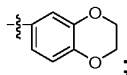
25 28. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 27, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o



30 R_1 es halógeno,

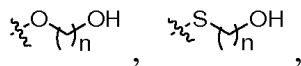


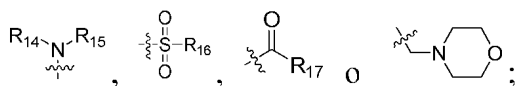
35



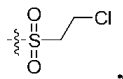
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

40





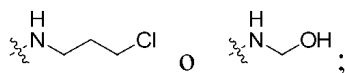
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



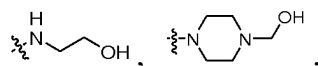
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

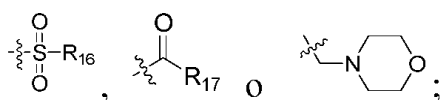
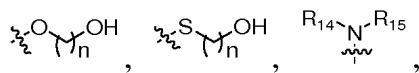


R₁₇ es -NH₂,

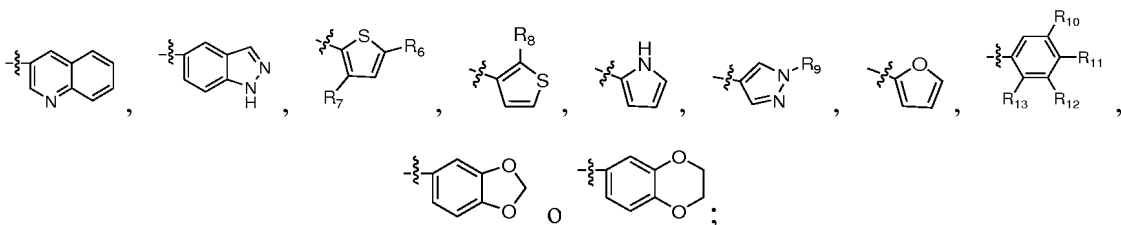
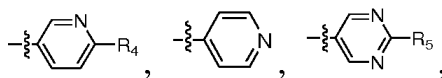


-OH o halógeno.

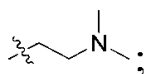
29. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,



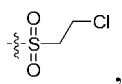
n = 1 - 4; R₁ es halógeno,



R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

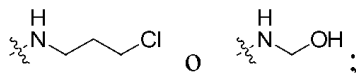


t-butiloxicarbonilo,



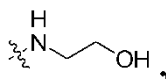
5

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



10

R₁₇ es -NH₂,

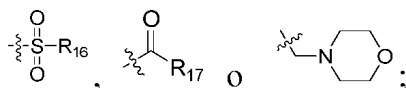
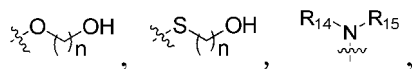


15

-OH o halógeno.

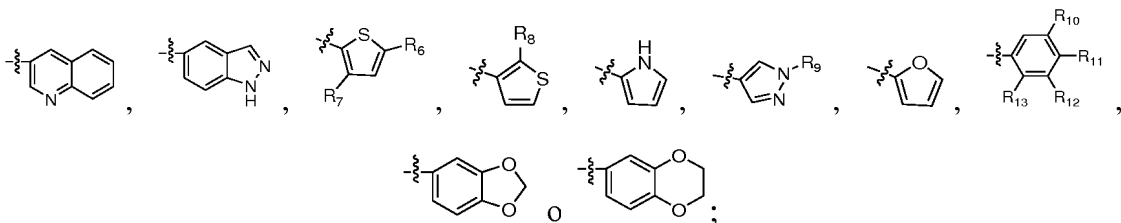
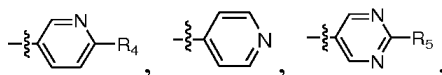
30. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 29, en el que: R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

20



25

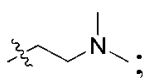
n = 1 o 2; R₁ es halógeno,



30

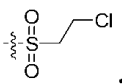
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

35



40

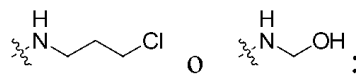
R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



t-butiloxicarbonilo,

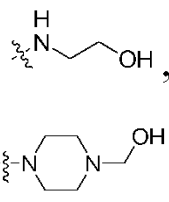


5 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

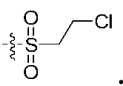
10



15 -OH o halógeno.

31. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

20

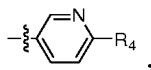


t-butiloxicarbonilo,

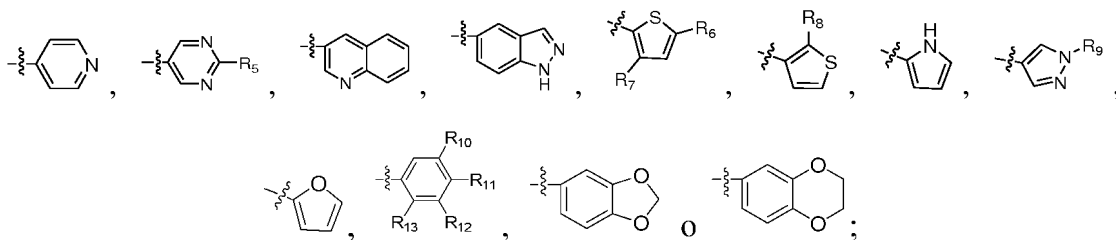


25

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁ es halógeno,

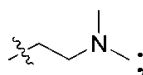


30



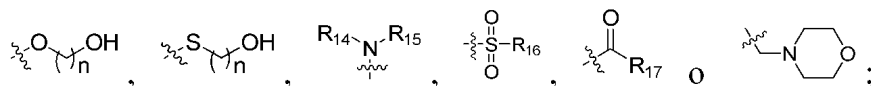
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

35

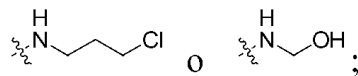


40

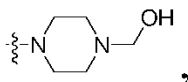
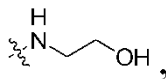
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,



n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

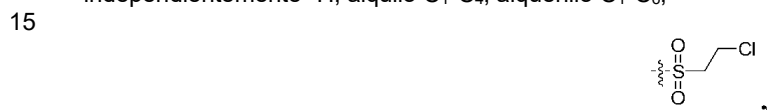


5 R₁₇ es -NH₂,



10 -OH o halógeno.

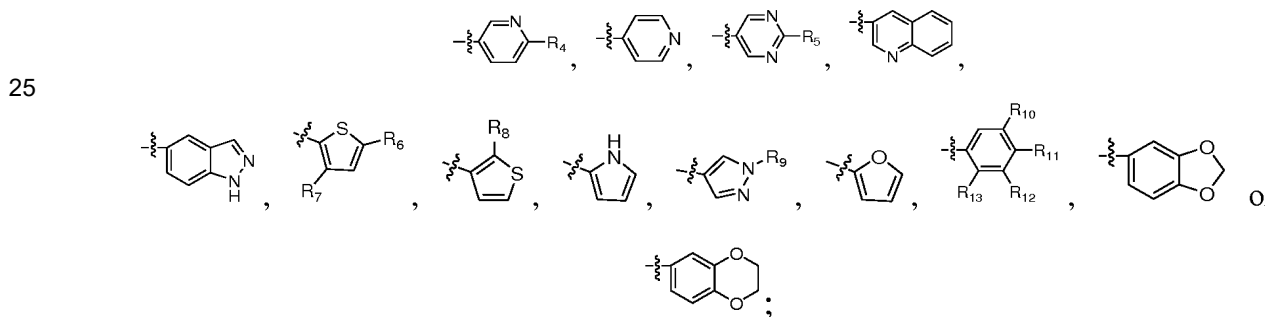
32. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 31, en el que: R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



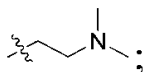
t-butiloxicarbonilo o



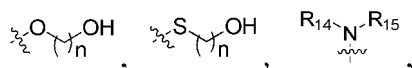
R₁ es halógeno,



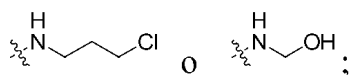
30 R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



35 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

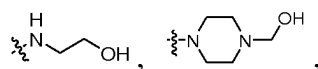


n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



R₁₇ es -NH₂,

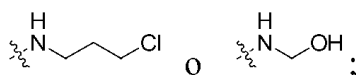
5



-OH o halógeno.

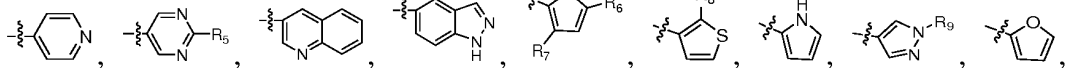
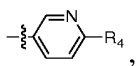
10

33. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

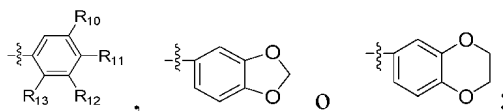


R₁ es halógeno,

15

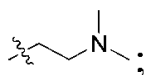


20



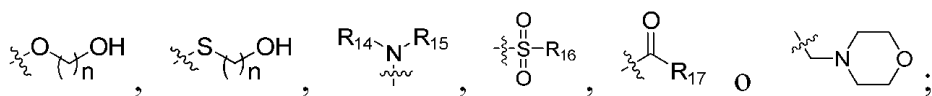
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

25



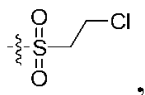
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

30



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

35

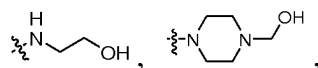


t-butiloxycarbonilo o



40

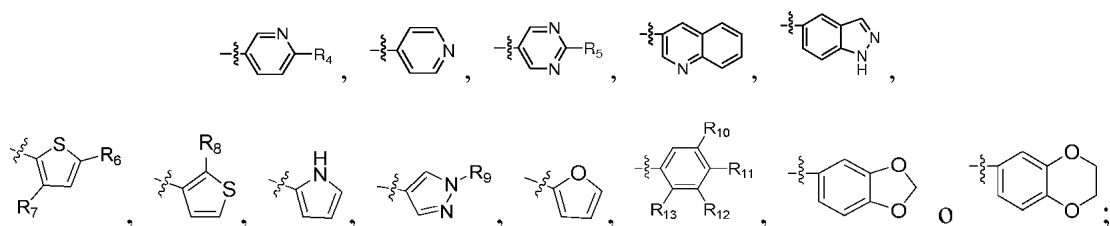
R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

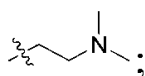
34. El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 19, en el que: R₁ es halógeno,

5



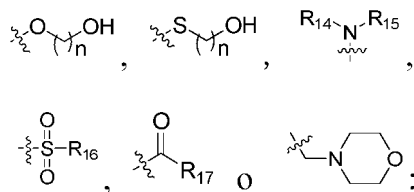
R₂ y R₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

10



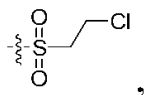
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

15



20

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



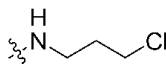
25

t-butiloxycarbonilo o

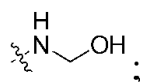


R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

30

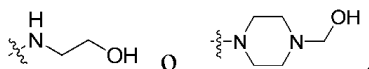


o



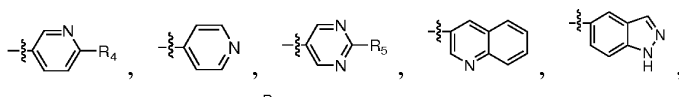
35

R₁₇ es -NH₂,



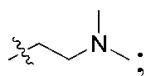
40

35. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 34, en el que: preferiblemente, R₁ es -Cl,



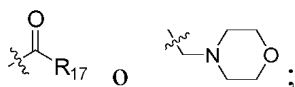
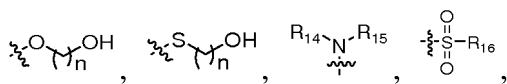
R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

5



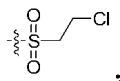
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

10



15

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

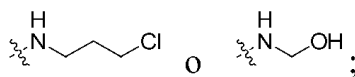


t-butiloxycarbonilo,

20

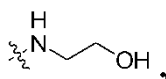


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

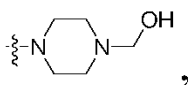


25

R₁₇ es -NH₂,



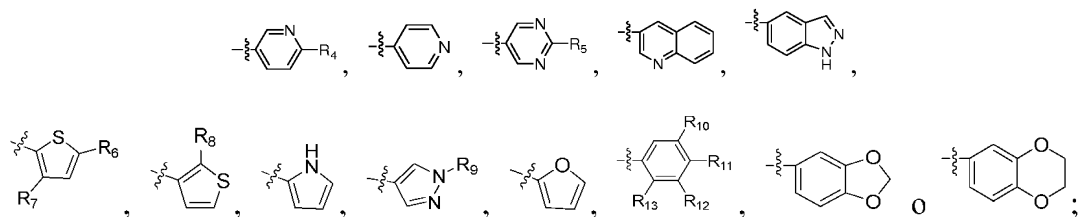
30



-OH o halógeno.

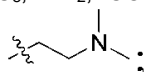
35

38. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 37, en el que: R₁ es halógeno,

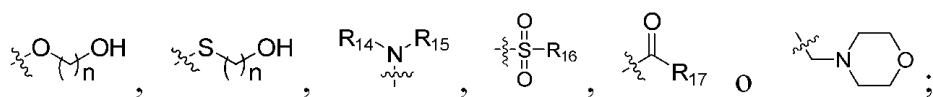


40

R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

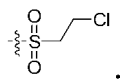


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxí C₁-C₄,



5

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,

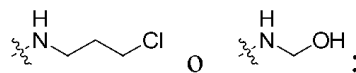


10 t-butiloxicarbonilo,

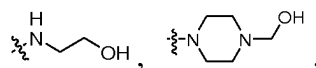


alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

15



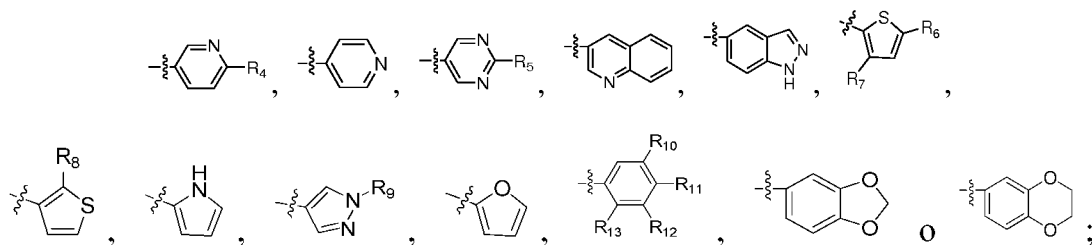
R₁₇ es -NH₂,



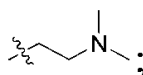
-OH o halógeno.

39. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 38, en el que: R₁ es -Cl,

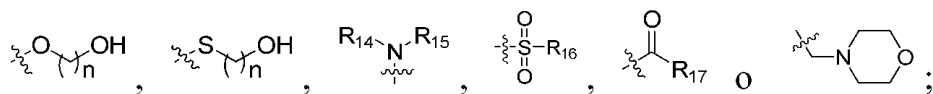
25



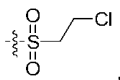
30 R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



35 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



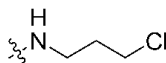
40 n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



t-butiloxicarbonilo,

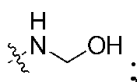


5 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



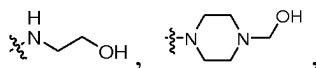
o

10



R₁₇ es -NH₂,

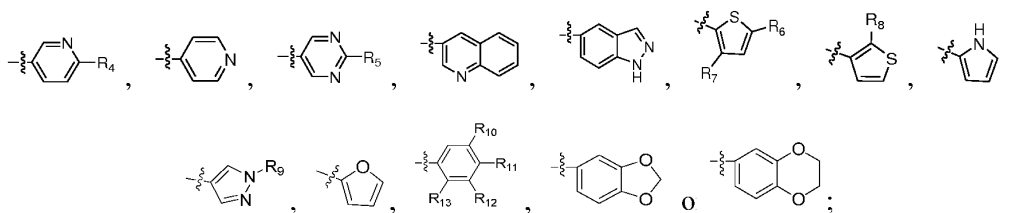
15



-OH o halógeno.

20

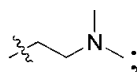
40. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: R₃ es -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,



25

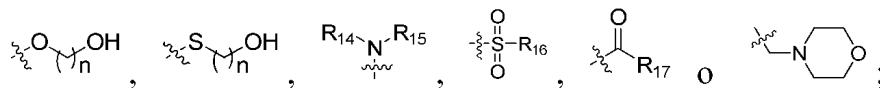
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

30

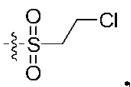


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

35



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



40

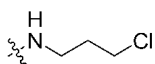
t-butiloxicarbonilo,



alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

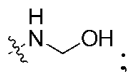
45

o



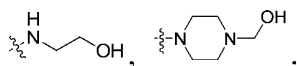
5

R₁₇ es -NH₂,



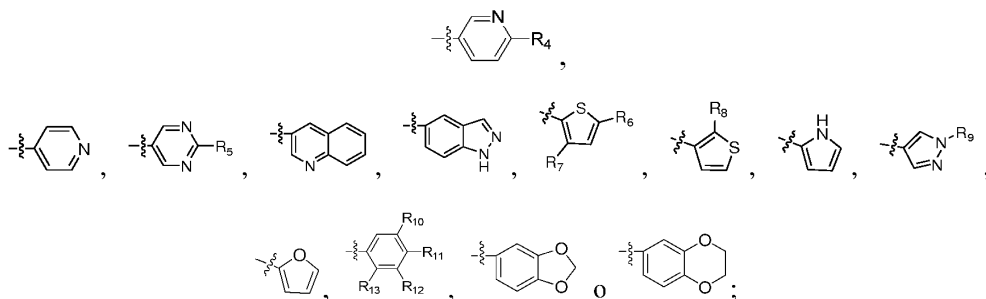
10

-OH o halógeno.



41. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 40, en el que: R₃ es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈; R₁ es halógeno,

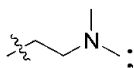
15



20

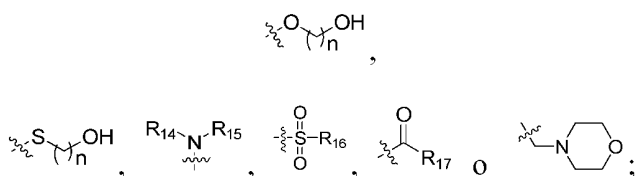
R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

25



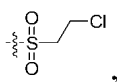
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,

30



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

35

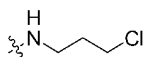


t-butiloxicarbonilo,



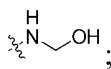
40

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



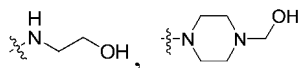
45

o



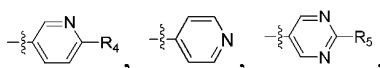
R₁₇ es -NH₂,

5

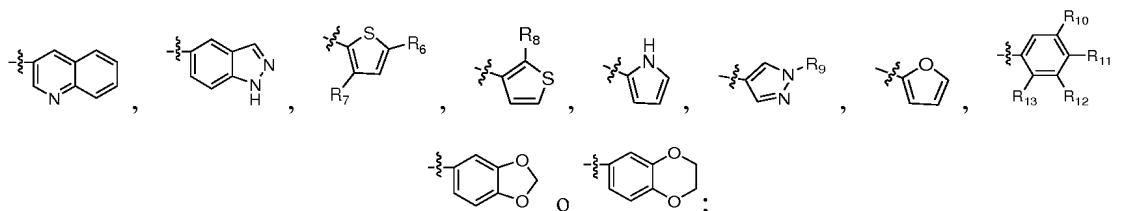


-OH o halógeno.

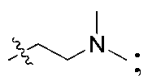
10 42. El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 41, en el que: R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁ es halógeno,



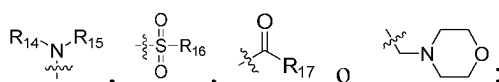
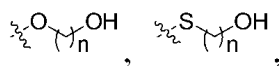
15



20 R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

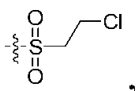


25 R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



30

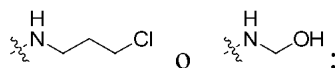
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



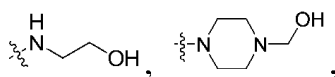
35 t-butiloxicarbonilo,



40 alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

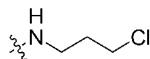


R₁₇ es -NH₂,

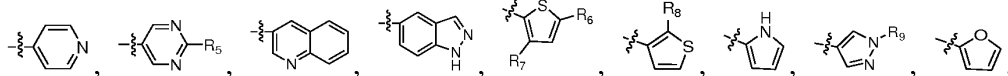
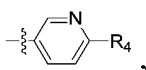


-OH o halógeno.

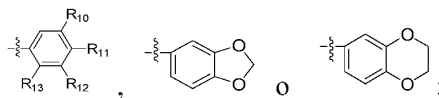
- 5 43. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, C_1-C_4 alquil amino o



- 10 R_1 es halógeno,

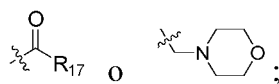
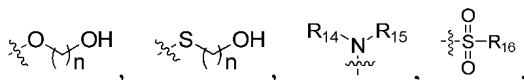


15

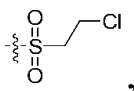


R_3 es -H o alquilo C_1-C_4 ; $R_{10} - R_{13}$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -OH, $-\text{CF}_3$, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , $-\text{NH}_2$, un alquilo sustituido por hidroxil C_1-C_4 ,

20



- 25 $n = 1 - 4$; R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_1-C_6 ,

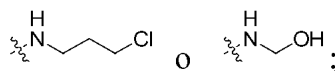


t-butiloxicarbonilo,

30

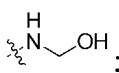


alcoxi C_1-C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno,

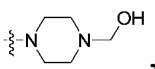


35

R_{17} es $-\text{NH}_2$,

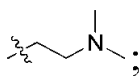


40



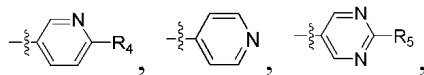
-OH o halógeno.

44. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 43, en el que: R₄-R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

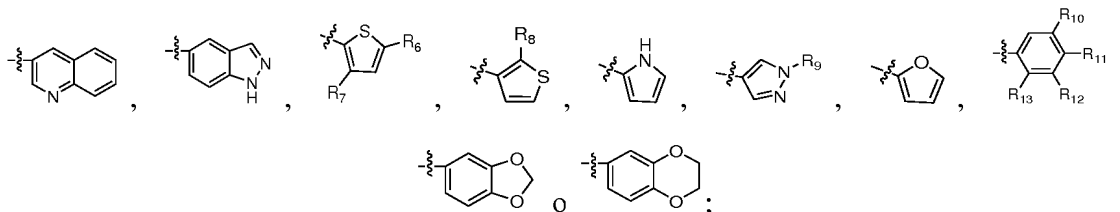


5

R₁ es halógeno,

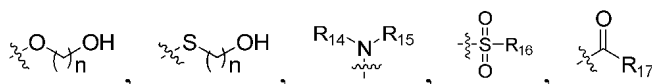


10



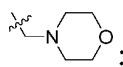
15

R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

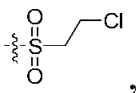


20

o



n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,



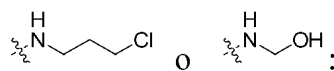
25

t-butiloxicarbonilo,



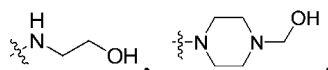
30

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,



35

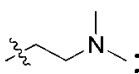
R₁₇ es -NH₂,



-OH o halógeno.

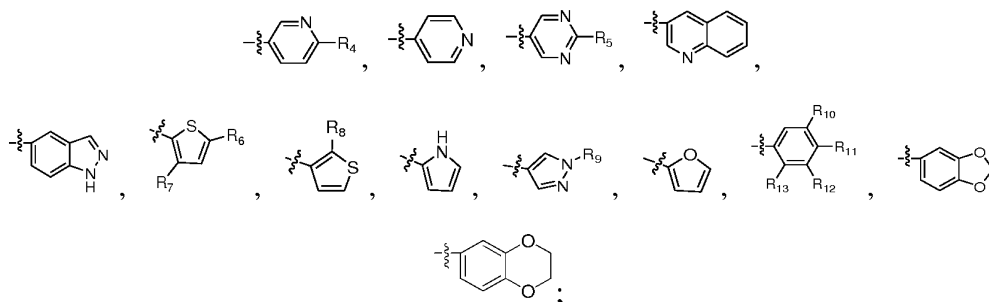
40

45. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 44, en el que: R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, metoxi, -NH₂, -COOH, metilamino o



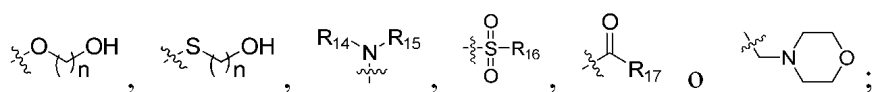
R₁ es halógeno,

5



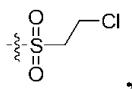
10 R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

15



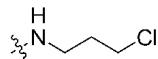
n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₆,

t-butiloxicarbonilo,

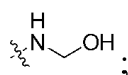


20

alcoxi C₁-C₄ o halógeno; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

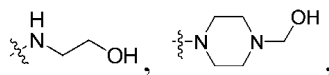


25 o



30

R₁₇ es -NH₂,

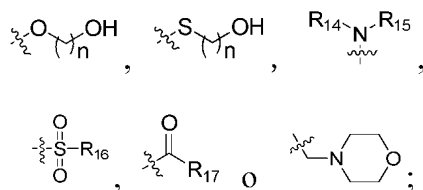


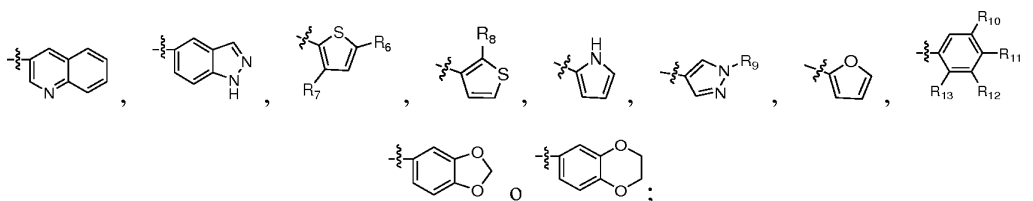
-OH o halógeno.

35 46. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: R₁₀-R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxil C₁-C₄,

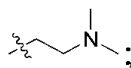
40

n = 1 - 4; R₁ es halógeno,

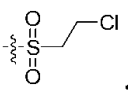




- 5 R_3 es -H o alquilo C_1-C_4 ; $R_4 - R_9$ son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-COOH$, alquilamino C_1-C_4 o



- 10 R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_6 ,

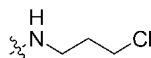


t-butiloxicarbonilo,

15

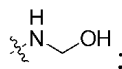


alcoxi C_1-C_4 o halógeno; R_{16} es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno,



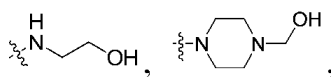
20

o



25

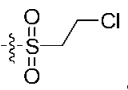
R_{17} es $-NH_2$,



30

-OH o halógeno.

48. El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidina formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_6 ,



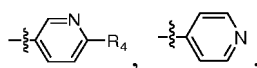
35

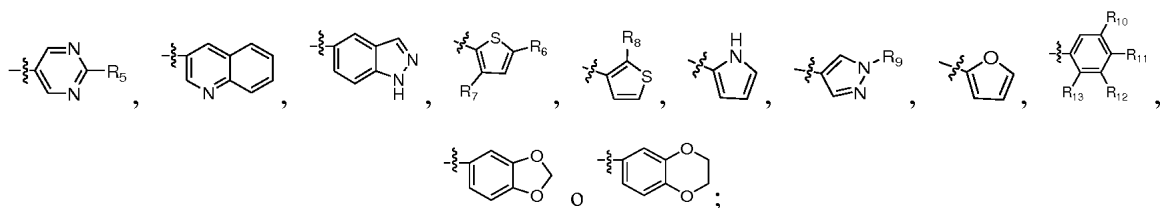
t-butiloxicarbonilo,



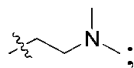
40

alcoxi C_1-C_4 o halógeno; R_1 es halógeno,

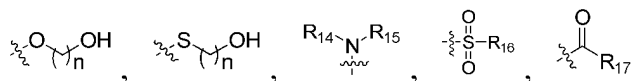




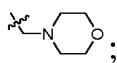
- 5 R_3 es -H o alquilo C_1 - C_4 ; R_4 - R_9 son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , - NH_2 , - $COOH$, alquilamino C_1 - C_4 o



- 10 R_{10} - R_{13} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , -OH, - CF_3 , halógeno, - NH_2 , un alquilo sustituido por hidroxilo C_1 - C_4 ,

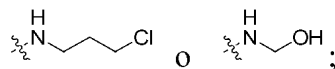


- 15 o



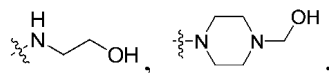
$n = 1 - 4$; R_{16} es alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno,

- 20



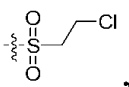
R_{17} es - NH_2 ,

- 25



OH o halógeno.

- 30 49. Derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 48, en el que: R_{14} y R_{15} son independientemente -H, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_1 - C_6 ,

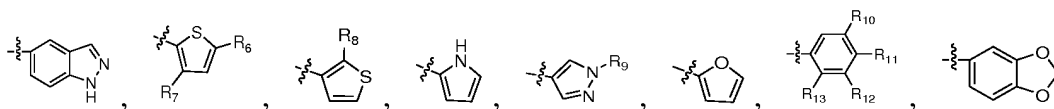
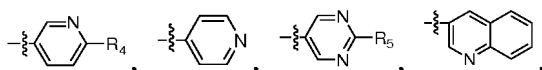


- 35 t-butiloxycarbonilo o



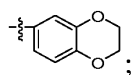
R_1 es halógeno,

- 40



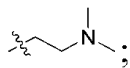
o

- 45



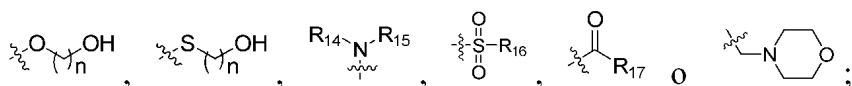
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

5



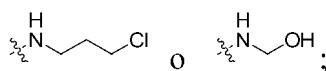
R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

10



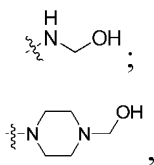
n = 1 - 4; R₁₆ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

15



R₁₇ es -NH₂,

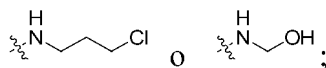
20



-OH o halógeno.

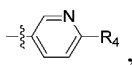
25

50. El derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

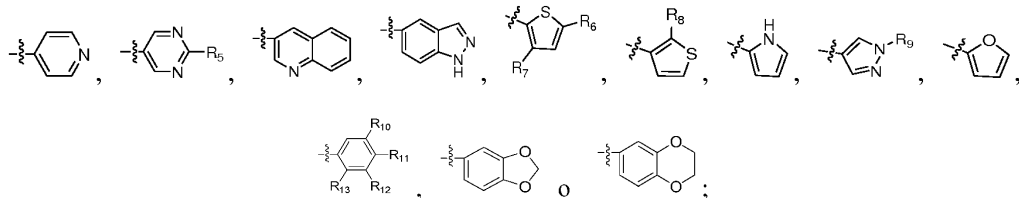


30

R₁ es halógeno,

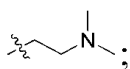


35



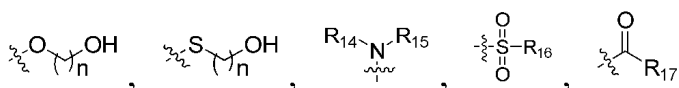
R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o

40

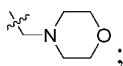


R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxi C₁-C₄,

45

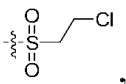


O



5

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



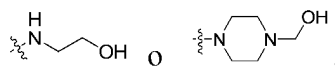
10

t-butiloxicarbonilo o



15

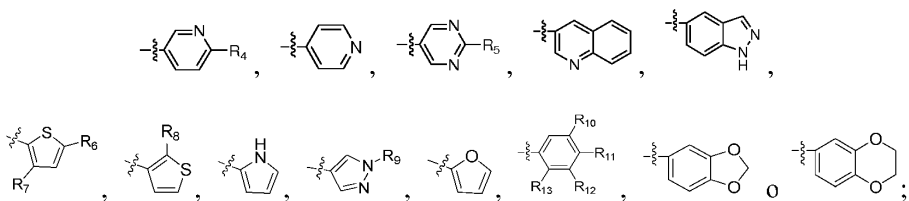
R₁₇ es -NH₂,



20

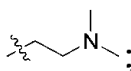
-OH o halógeno.

51. Derivado de purinil-N-hidroxi pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 36, en el que: R₁ es halógeno,



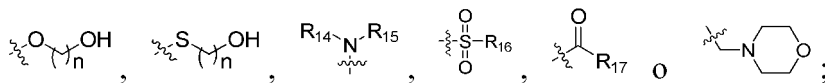
25

R₃ es -H o alquilo C₁-C₄; R₄ - R₉ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -COOH, alquilamino C₁-C₄ o



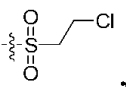
30

R₁₀ - R₁₃ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -OH, -CF₃, halógeno, -NH₂, un alquilo sustituido por hidroxilo C₁-C₄,



35

n = 1 - 4; R₁₄ y R₁₅ son independientemente -H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆,



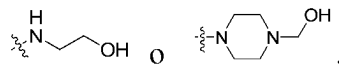
40

t-butiloxicarbonilo o

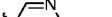


R₁₆ es alquilo C₁-C₄,

5

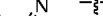
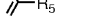






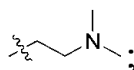




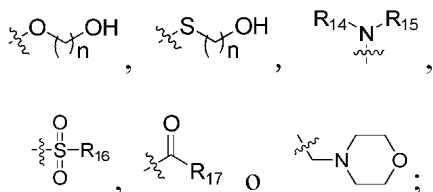






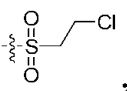

15



20



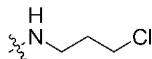
25



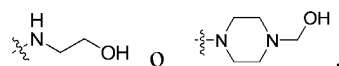
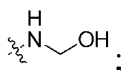
30



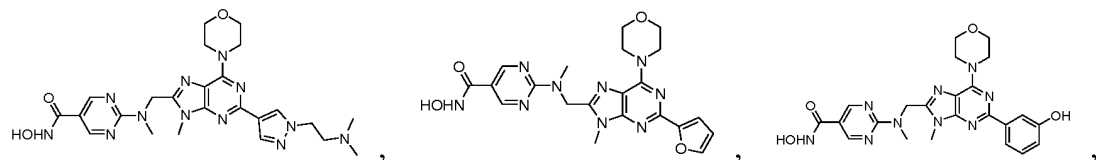
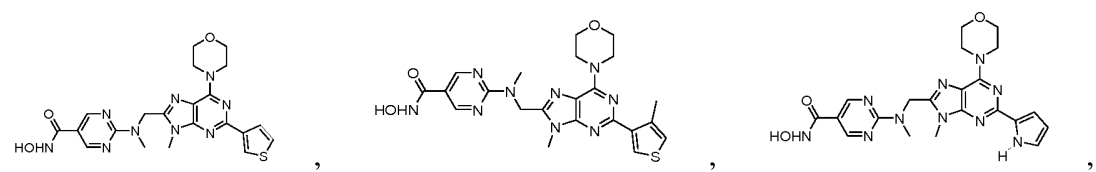
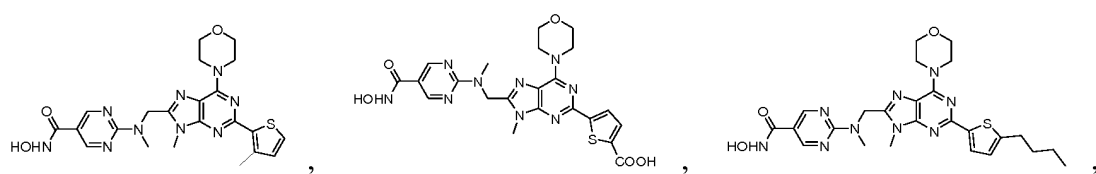
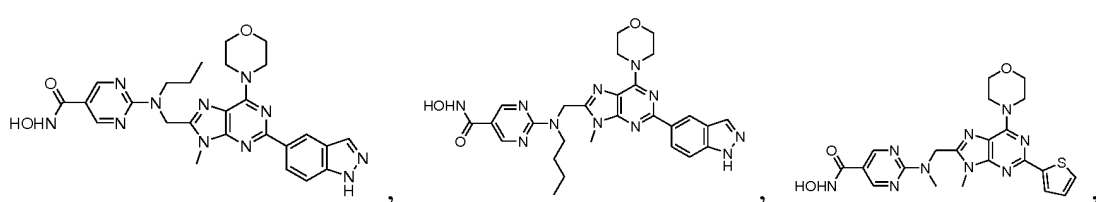
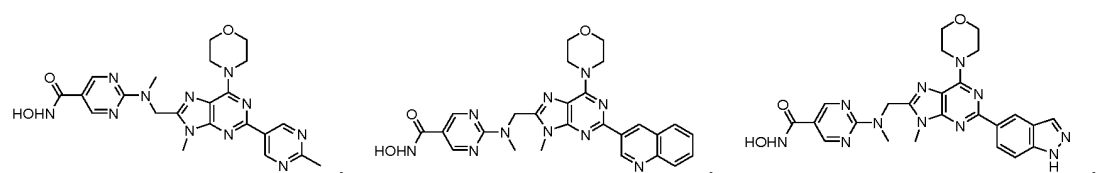
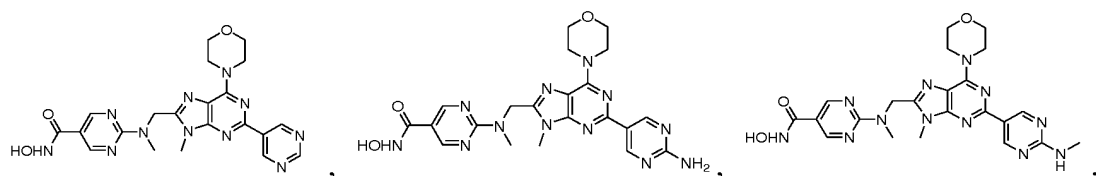
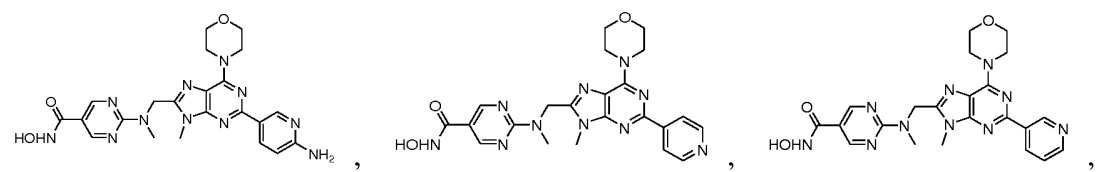
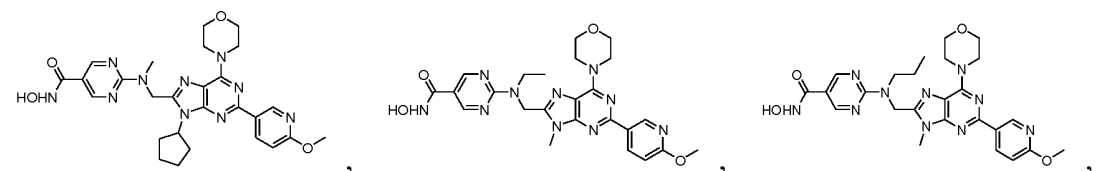
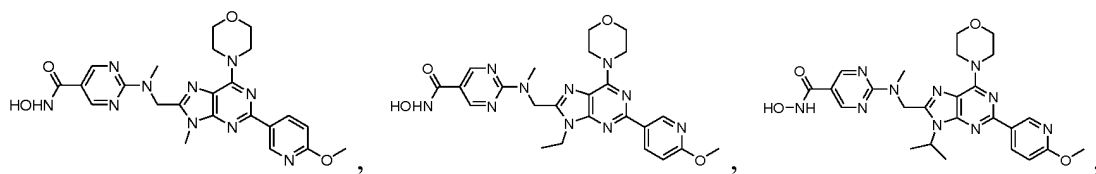
35

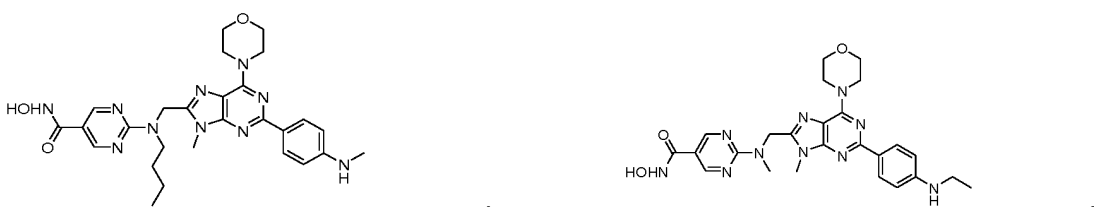
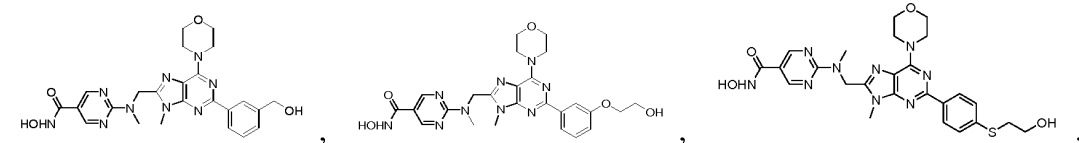
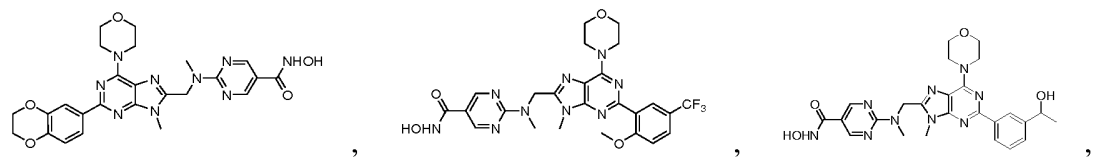
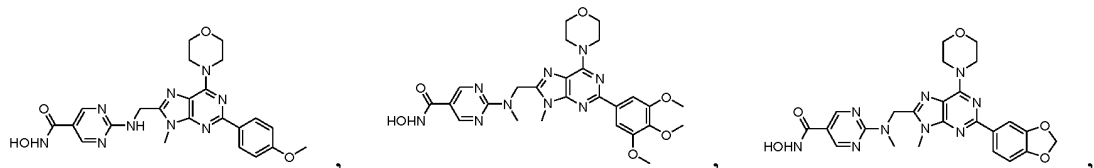
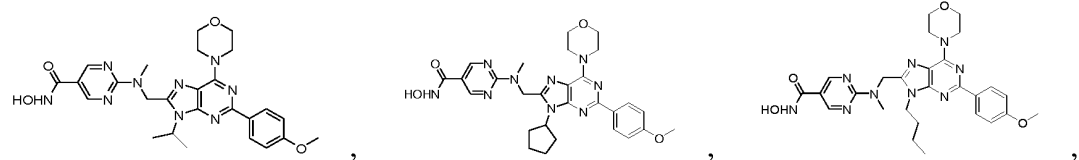
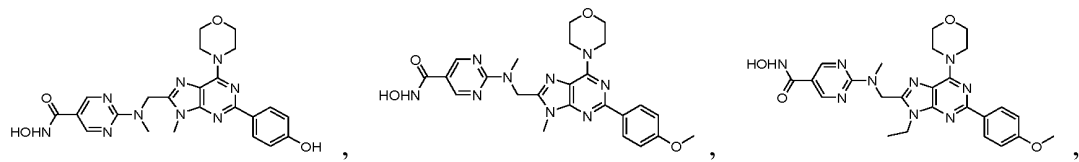


40

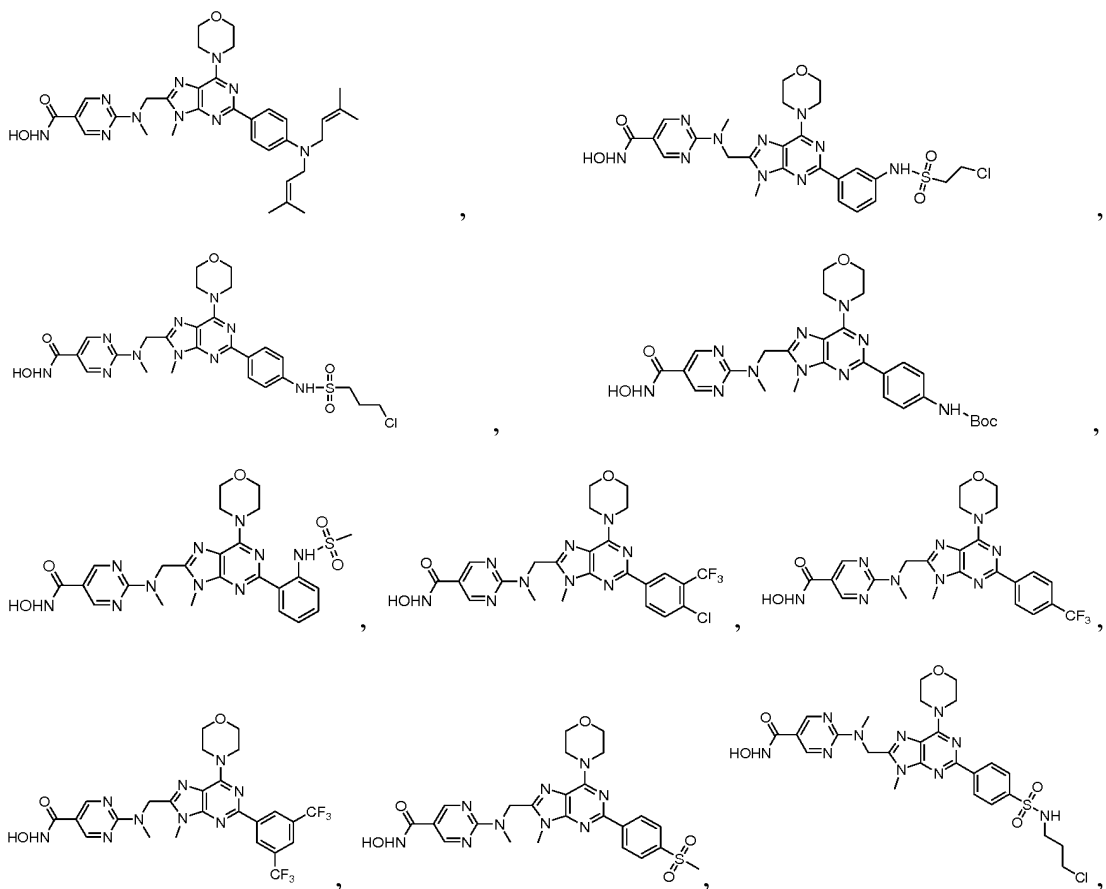


53. Un derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con la reivindicación 1, cuya estructura se selecciona entre las siguientes:

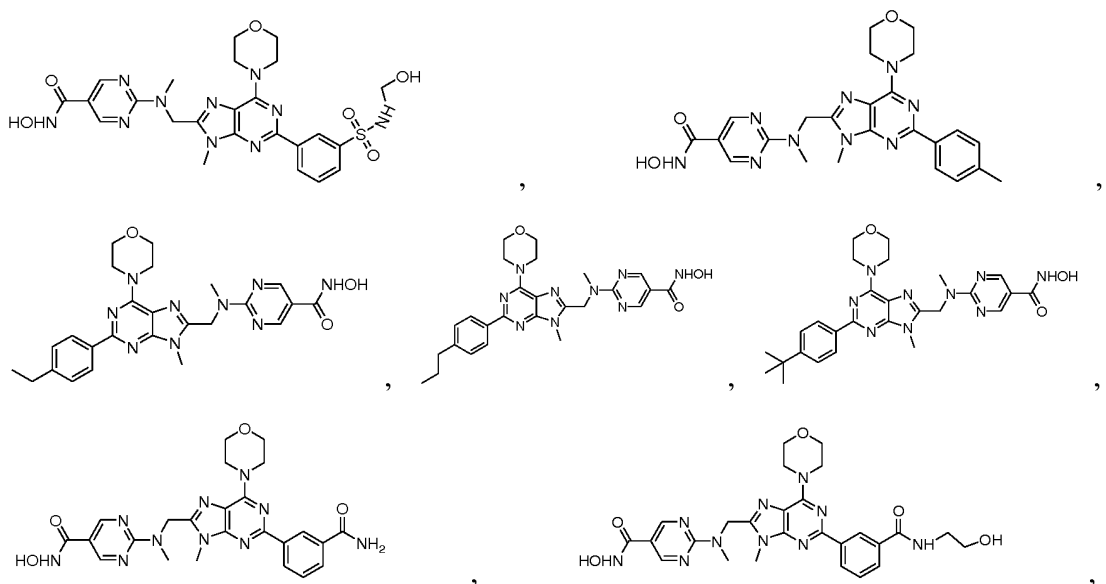




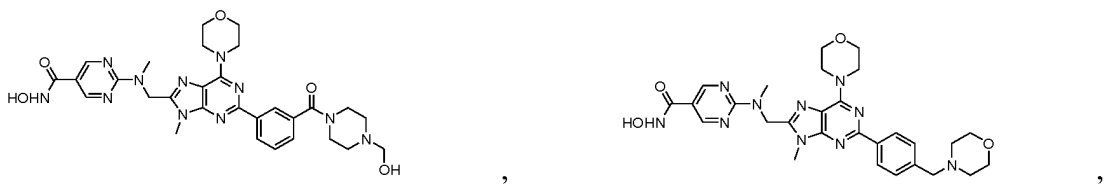
5

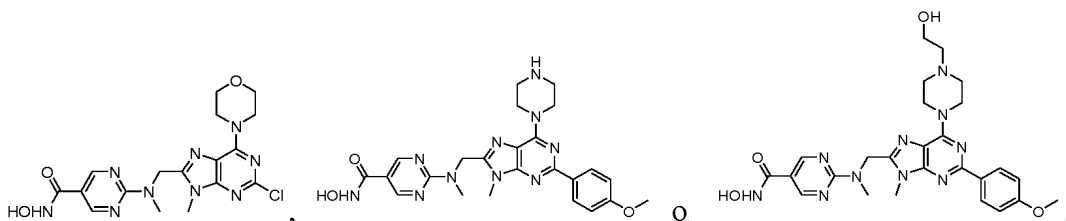


10



15





54. Una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

55. Un hidrato farmacéuticamente aceptable del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-53.

56. Una composición farmacéutica, que se prepara añadiendo ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables en el derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, la sal de acuerdo con la reivindicación 54 y el hidrato de acuerdo con la reivindicación 55.

57. Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, la sal de acuerdo con la reivindicación 54 y el hidrato de acuerdo con la reivindicación 55 en la preparación del inhibidor de PI3K.

58. Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, la sal de acuerdo con la reivindicación 54 y el hidrato de acuerdo con la reivindicación 55 en la preparación de inhibidor de HDAC.

59. Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, la sal de acuerdo con la reivindicación 54 y el hidrato de acuerdo con la reivindicación 55 en la preparación de medicamentos para tumores u otras enfermedades; dichos tumores comprenden: tumor sólido, sarcoma, neoplasias hematológicas, cáncer de mama de subtipos, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de páncreas, carcinoma de vejiga urinaria, tumor de células germinales, mastocitoma, mastocitosis, espondgioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, melanoma, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma indolente, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma, síndrome mielodisplásico, etc.; "otras enfermedades" comprende, pero sin limitarse a ellas, psoriasis, diabetes autoinmune, retinopatía diabética, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, cambio degenerativo del espino cerebelo, aterosclerosis, anemia, enfermedad de células falciformes, talasemia, osteoartritis, artritis reumatoide, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infección por protozoos, esclerosis múltiple, lupus, dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

60. Usos de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 en la preparación de inhibidor de PI3K.

61. Usos de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 en la preparación de inhibidor de HDAC.

62. Usos de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 en la preparación de medicamentos para tumores u otras enfermedades; dichos tumores comprenden: tumor sólido, sarcoma, neoplasias hematológicas, cáncer de mama de subtipos, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de páncreas, carcinoma de vejiga urinaria, tumor de células germinales, mastocitoma, mastocitosis, espondgioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, melanoma, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma indolente, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma, síndrome mielodisplásico, etc.; "otras enfermedades" comprende, pero sin limitarse a ellas, psoriasis, diabetes autoinmune, retinopatía diabética, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, cambio degenerativo del espino cerebelo, aterosclerosis, anemia, enfermedad de células falciformes, talasemia, osteoartritis, artritis reumatoide, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infección por protozoos, esclerosis múltiple, lupus, dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

63. Usos del derivado de purinil-N-hidroxil pirimidin formamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, la sal de acuerdo con la reivindicación 54 y el hidrato de acuerdo con la reivindicación 55 en la preparación de preparaciones orales, o para inyección intravenosa.