PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC72307A	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB2017/053295	International filing date *(day/month/year)* 3 June 2017 (03-06-2017)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 6 June 2016 (06-06-2016)
Applicant PFIZER INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____ , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/053295

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [ ] forming part of the international application as filed:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [X] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

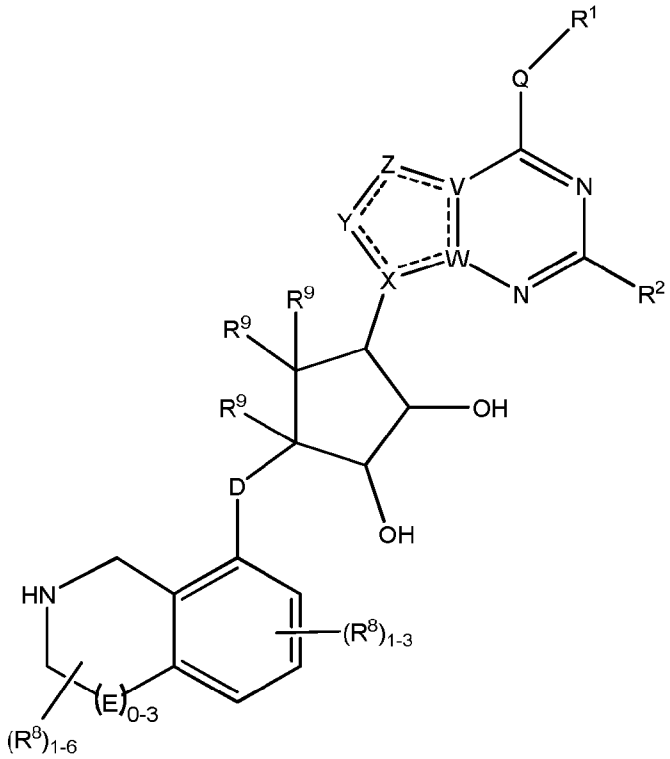
      [X] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of the general formula):



processes for the preparation of these compounds, compositions containing these compounds, and the compounds for use in treating cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/053295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/42 C07D239/84 C07D251/18 C07D487/04 C07D491/048
C07D519/00 A61K31/519 A61K31/505 A61K31/53 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUBHA R. DAS ET AL: "The 5'-Nor Aristeromycin Analogues of 5'-Deoxy-5'-Methylthioadenosine and 5'-Deoxy-5'-Thiophenyladenosine", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS., vol. 33, no. 10, 3 October 2014 (2014-10-03), pages 668-677, XP055404805, US ISSN: 1525-7770, DOI: 10.1080/15257770.2014.917671	1
A	compound 3-figure 1	2-20

A	WO 2015/200680 A2 (EPIZYME INC [US]) 30 December 2015 (2015-12-30) page 215 - page 229; claims; examples	1-20

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2017	05/10/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

6

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/053295

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/100719 A2 (EPIZYME INC [US]) 26 June 2014 (2014-06-26) page 303 - page 332; claims; tables -----	1-20
A	WO 2015/013256 A1 (BAYLOR COLLEGE MEDICINE [US]) 29 January 2015 (2015-01-29) claims; examples -----	1-20
X,P	WO 2017/032840 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 2 March 2017 (2017-03-02) page 355 - page 361; claims; compounds 66, 90, 95 -----	1-20

6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/053295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015200680 A2	30-12-2015	EP 3160477 A2	03-05-2017
		US 2017198006 A1	13-07-2017
		WO 2015200680 A2	30-12-2015
WO 2014100719 A2	26-06-2014	CA 2894228 A1	26-06-2014
		CL 2015001790 A1	21-09-2015
		CN 105452226 A	30-03-2016
		CR 20150371 A	09-11-2015
		DO P2015000158 A	30-11-2015
		EA 201590975 A1	29-01-2016
		EP 2935222 A2	28-10-2015
		HK 1212690 A1	17-06-2016
		JP 2016505596 A	25-02-2016
		KR 20150112953 A	07-10-2015
		PE 15012015 A1	08-11-2015
		PH 12015501351 A1	07-09-2015
		US 2014329794 A1	06-11-2014
		US 2015252031 A1	10-09-2015
		US 2015344434 A1	03-12-2015
		US 2017027935 A1	02-02-2017
		WO 2014100719 A2	26-06-2014
WO 2015013256 A1	29-01-2015	US 2016168185 A1	16-06-2016
		WO 2015013256 A1	29-01-2015
WO 2017032840 A1	02-03-2017	TW 201718575 A	01-06-2017
		WO 2017032840 A1	02-03-2017

PC72307A

DERIVADOS DE CARBONUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de carbonucleósidos novedosos útiles para tratar el crecimiento celular anormal, tal como el cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a un método para usar los compuestos en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos, en especial, en seres humanos, y a composiciones farmacéuticas como agentes antineoplásicos.

Antecedentes de la invención

La modificación después de la traducción de los residuos de arginina mediante metilación es importante para muchos procesos celulares fundamentales, que incluyen remodelación de la cromatina, transcripción de genes, traducción de proteínas, transducción de señales, empalme de ARN y proliferación celular. La metilación de arginina se cataliza mediante enzimas de la proteína arginina metiltransferasa (PRMT). Existen nueve miembros de PRMT en total, ocho de los cuales informaron actividad enzimática en los sustratos diana.

La familia de enzimas de la proteína arginina metiltransferasa (PRMT) utiliza S-adenosil metionina (SAM) para transferir grupos metilo a los residuos de arginina en las proteínas diana. Las PRMT tipo I catalizan la formación de mono-metil arginina y di-metil argininas asimétricas, mientras que las PRMT tipo II catalizan mono-metil arginina y di-metil argininas simétricas. PRMT5 es una enzima de tipo II que transfiere dos veces un grupo metilo de SAM a los dos átomos de nitrógeno ω-guanidino de arginina, lo que produce la metilación disimétrica ω-NG, N'G de sustratos de proteínas.

La proteína PRMT5 se encuentra en el núcleo y el citoplasma, y tiene múltiples sustratos de proteínas, tales como histonas, factores de la transcripción y proteínas de empalmosomas. PRMT5 tiene un componente de fijación, Mep50 (proteína 50 de metilosoma), y funciona en múltiples complejos proteicos. PRMT5 se asocia a complejos de remodelación de la cromatina (SWI/SNF, NuRD) y controla epigenéticamente genes involucrados en el desarrollo, la proliferación celular y la diferenciación, lo que incluye supresores tumorales, a través de la metilación de histonas (Karkhanis, V. *et al.,* Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, *Trends Biochem Sci* 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 también controla la expresión génica a través de la asociación a complejos proteicos que reclutan PRMT5 para metilar diversos factores de la transcripción p53 (Jansson, M. *et al.,* Arginine

Methylation Regulates the p53 Response, *Nat. Cell Biol*. 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. *et al.,* Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, *Mol Cell* 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. *et al.,* HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, *Mol. Cell. Biol.* 32(7):1202-1213 (2012)); y NFκB (Wei, H. *et al.,* PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NFκB, *PNAS* 110(33), 13516-13521 (2013)). En el citoplasma, PRMT5 tiene un conjunto variado de sustratos que participan en otras funciones celulares, que incluyen el empalme de ARN (proteínas Sm), ensamblaje de golgi (gm130), biogénesis de ribosomas (RPS10), silenciamiento génico mediado por piARN (proteínas Piwi) y señalización de EGFR (Karkhanis, 2011).

Otros artículos sobre PRMT5 incluyen: Aggarwal, P. *et al.,* (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates *CUL4B* Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Methyltransferase, *Cancer Cell* 18*:* 329-340; Bao, X. *et al.,* Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, *J Histochem Cytochem* 61: 206-217 (2013); Cho E. *et al*., Arginine Methylation Controls Growth Regulation by E2F1, *EMBO J*. 31(7) 1785-1797 (2012); Gu, Z. *et al*., Protein Arginine Methyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, *PLoS One* 7(8) e44033 (2012); Gu, Z. *et al*., Protein Arginine Methyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells, *Biochem J*. 446: 235-241 (2012); Kim, J. *et al.,* Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells, *Clin Cancer Res.* 11(2) 473-482 (2005); Nicholas, C. *et al.,* PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27(Kip1), *PLoS One* 8(9) e74710 (2012); Powers, M. *et al.,* Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, *Cancer Res.* 71(16) 5579-5587 (2011); Wang, L. *et al.,* Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, *Mol. Cell Biol*. 28(20), 6262-6277 (2008).

PRMT5 está sobreexpresada en muchos tipos de cáncer y se observó en muestras de pacientes y líneas celulares, que incluyen leucemia y linfoma de linfocitos B (Wang, 2008) y los siguientes tumores sólidos: de estómago (Kim 2005), de esófago (Aggarwal, 2010), de mama (Powers, 2011), de pulmón (Gu, 2012), de próstata (Gu, 2012), melanoma (Nicholas 2012), de colon (Cho, 2012) y de ovario (Bao, 2013). En

muchos de estos tipos de cáncer, la sobreexpresión de PRMT5 se relaciona con un mal pronóstico. La metilación aberrante de arginina de sustratos de PRMT5 se ha ligado a otras enfermedades además del cáncer, tales como trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias y hemoglobinopatías.

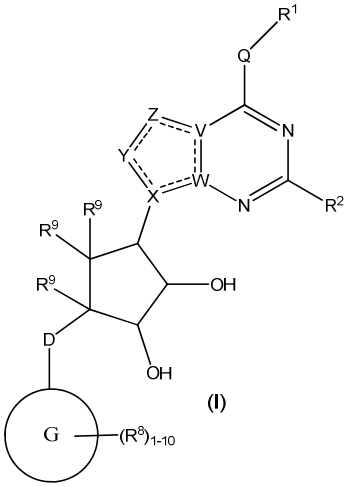
Síntesis de la invención

Dada su función en la regulación de diversos procesos biológicos, la PRMT5 es una diana atractiva para la modulación con inhibidores de moléculas pequeñas. Hasta la fecha, se desarrollaron pocos inhibidores de PRMT5 eficaces, y ningún inhibidor de PRMT5 se utilizó en clínicas.

Cada una de las formas de realización de los compuestos de la presente invención descritas a continuación se puede combinar con cualquier otra forma de realización de los compuestos de la presente invención descritas en la presente que no sean incoherentes con la forma de realización con la que se combinan. Asimismo, cada una de las siguientes formas de realización que describen la invención prevé, dentro de su alcance, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención. En consecuencia, la frase “o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico” está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en la presente.

La invención incluye formas de realización en donde se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):

Las formas de realización de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o (C_1-C_8)alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, NH_2; (C_1-C_8)alquilo o heteroalquilo que tiene 1-8 átomos, o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor, (C_1-C_8)alquileno o heteroalquileno unidos a un átomo en G para formar un anillo fusionado a G, en donde R^3 se sustituye opcionalmente con 1-6 R^8;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

D es $C(R^3)_2$, NR^3, O, S o $S(O)_{1-2}$;

G es un (C_5-C_{12})arilo o un sistema de anillos de heteroarilo de 5-12 miembros, fusionado a un sistema de anillos de (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo;

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)_2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

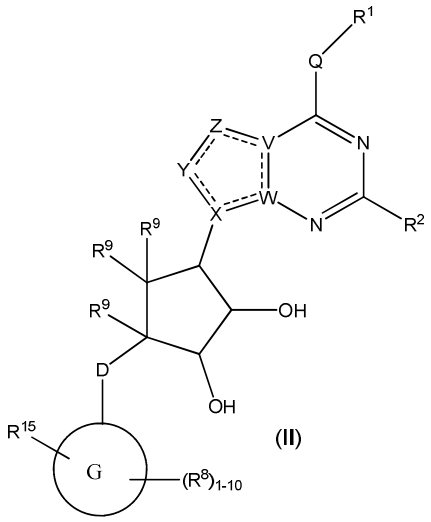
en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;

V es N o C si Z está presente, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono, o V

es N o CH y forma un enlace doble con W si Z está ausente;
W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;
X es N o C si Y está presente, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono, o X es O, NR^{16} o $C(R^{16})_2$ si Y está ausente, en donde R^{16} es H o metilo;
Y está ausente, es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, o Y está ausente, es hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo si Z está ausente, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;
Z está ausente, es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, o Z está ausente, es hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo si Y está ausente, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y
cada ----- está ausente o es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

Las formas de realización de la presente invención también incluyen compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, NH_2; $(C_1\text{-}C_8)$alquilo o heteroalquilo que tiene 1-8 átomos, o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor, $(C_1\text{-}C_8)$alquileno o heteroalquileno unidos a un átomo en G para formar un anillo fusionado a G, en donde R^3 se sustituye opcionalmente con 1-6 R^8;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

D es $C(R^3)_2$, O o $S(O)_{1\text{-}2}$;

G es un $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, sistema de anillos de heteroarilo de 5-12 miembros;

R^{15} es heteroalquilo que tiene 1-8 átomos unidos a un átomo en G y opcionalmente sustituido con 1-6 R^8, o R^{15} es heteroalquileno unido a un átomo en G, opcionalmente

sustituido con 1-6 R^8, y unido a un átomo adyacente en G (es decir, los dos extremos de R^{15} cuando R^{15} es heteroalquileno están unidos a carbonos adyacentes en el anillo de G);

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, o R^{10} se selecciona opcionalmente de halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]*doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

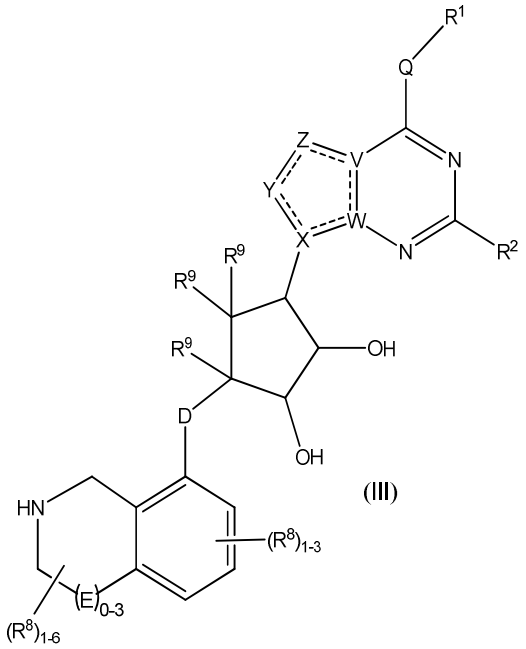
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, o R^{12} se selecciona opcionalmente de fluoro, cloro, bromo, yodo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$ si Z es CR^{12}, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C,

W es C e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$ y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes,

siempre que D sea S(O)1-2 cuando G sea C_{10}arilo o un heteroarilo de 10 miembros.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (III):



(III)

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada

R^5 es independientemente hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, hidroxi o NH_2; o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

D es $C(R^3)_2$, O o $S(O)_{1\text{-}2}$;

E es NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O o $–S(O)_2$;

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente $A\text{-}R^{14}$, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o $-SO_2-$, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y $(C_1\text{-}C_8)$alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

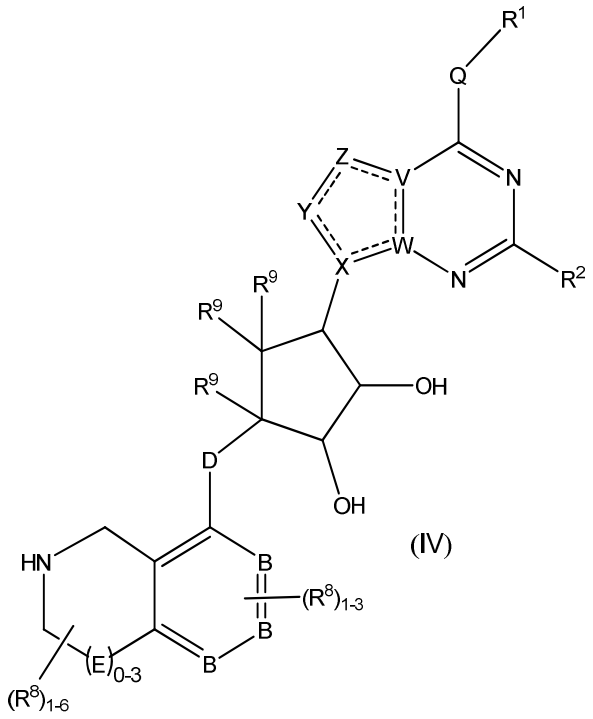
Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, SH, $S\text{-}(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]* doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C1-C_8)alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, $S\text{-}(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo

adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (I):



(IV)

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros,

$(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, hidroxi o NH_2; o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

B es N o C;

E es NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O o $–S(O)_2$;

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente $A\text{-}R^{14}$, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o $-SO_2-$, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y $(C_1\text{-}C_8)$alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

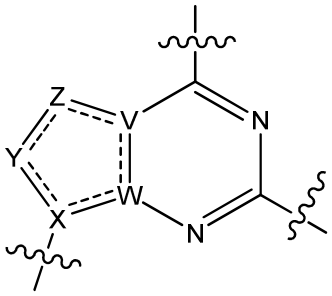
Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, SH, $S\text{-}(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]* doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el

carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

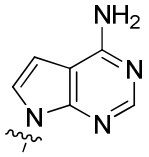
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

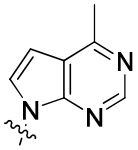
Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos como se describen en la presente, en donde



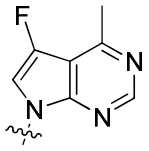
se selecciona de:



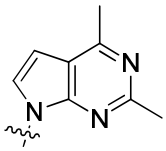
,



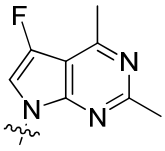
,



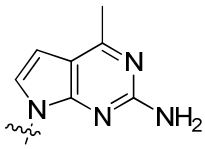
,



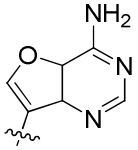
,



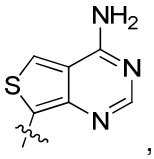
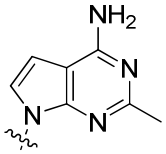
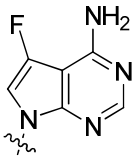
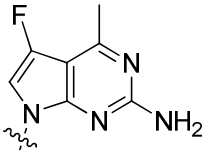
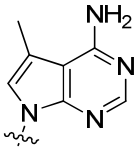
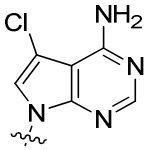
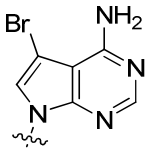
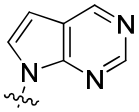
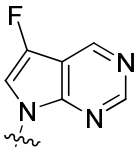
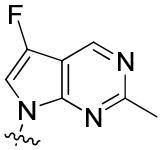
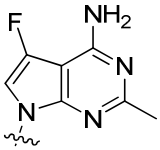
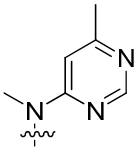
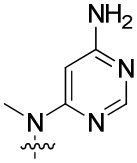
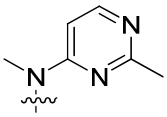
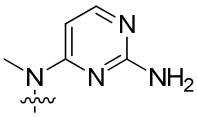
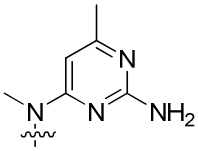
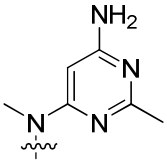
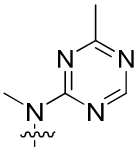
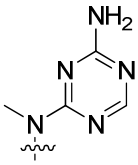
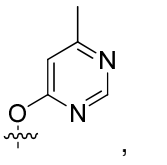
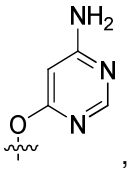
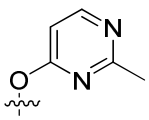
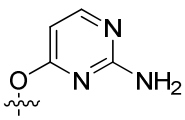
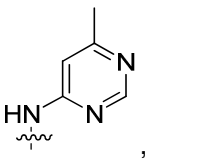
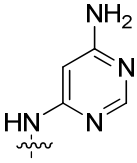
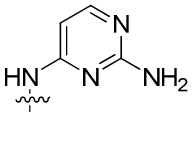
,



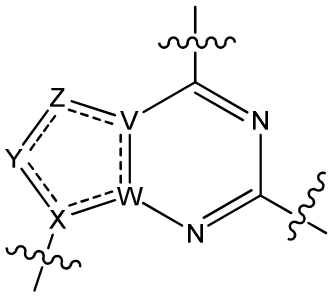
,



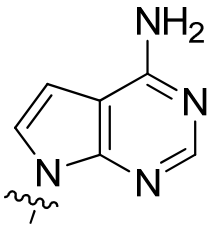
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

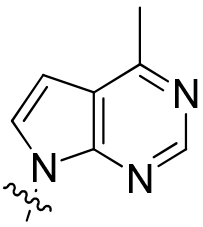
En algunas formas de realización:



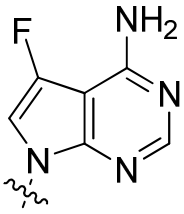
se selecciona de:



,

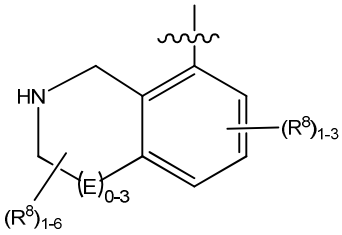


y

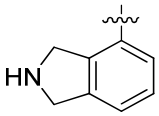


.

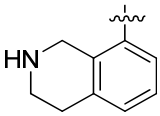
Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos como se describen en la presente, en donde



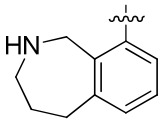
se selecciona de:



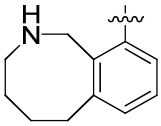
,



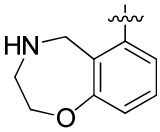
,



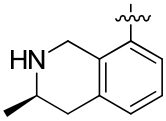
,



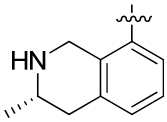
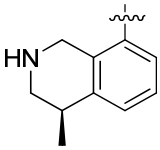
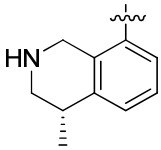
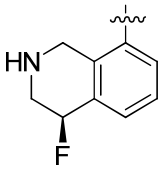
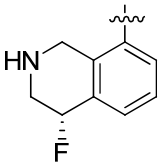
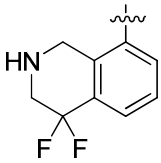
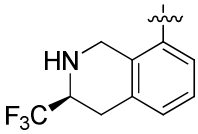
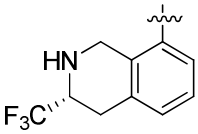
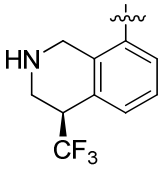
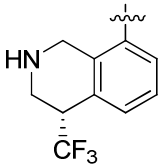
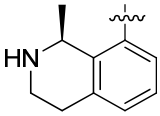
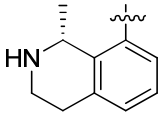
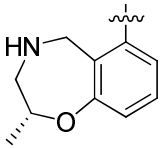
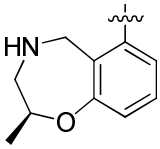
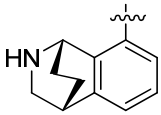
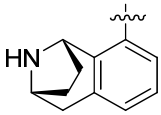
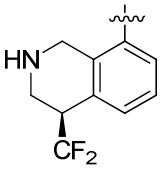
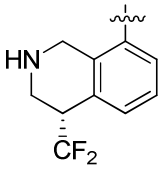
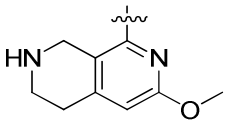
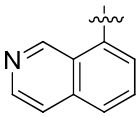
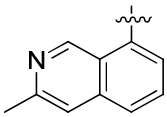
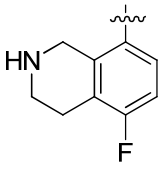
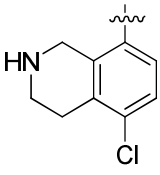
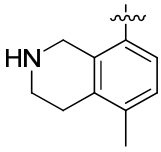
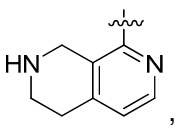
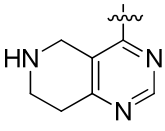
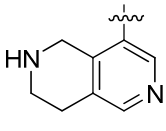
,



,



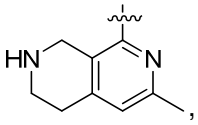
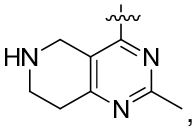
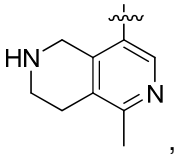
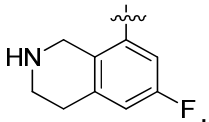
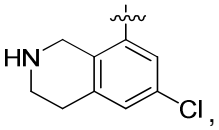
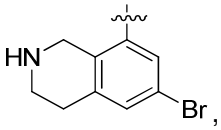
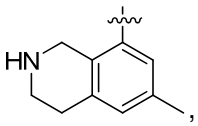
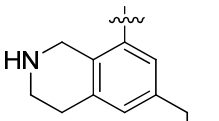
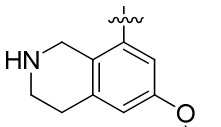
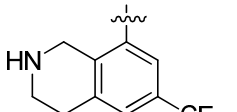
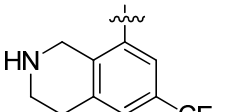
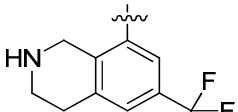
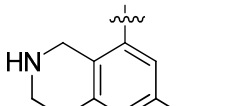
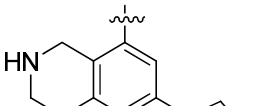
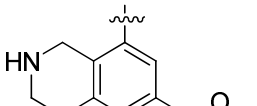
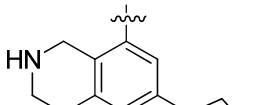
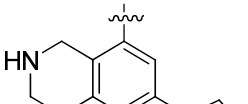
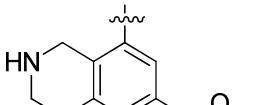
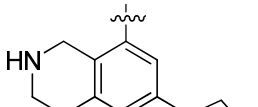
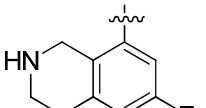
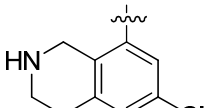
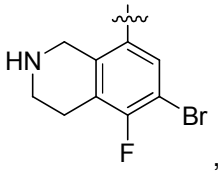
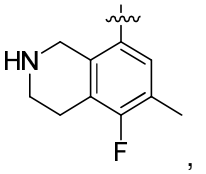
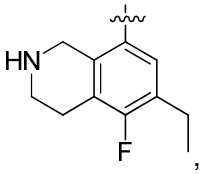
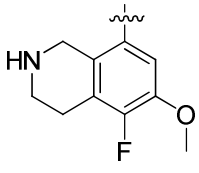
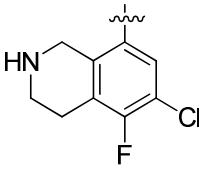
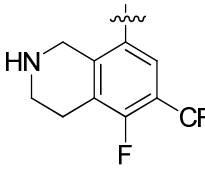
,

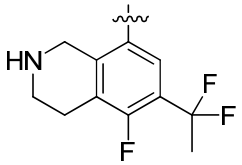
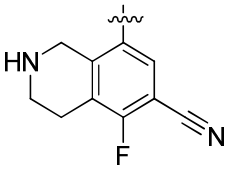
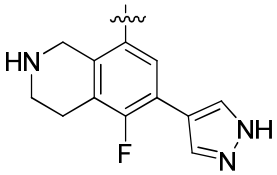
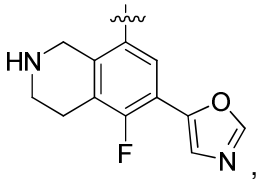
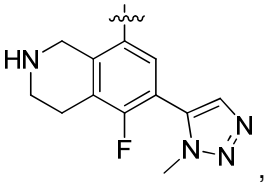
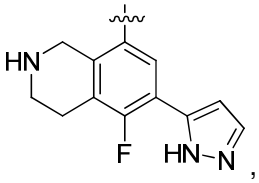
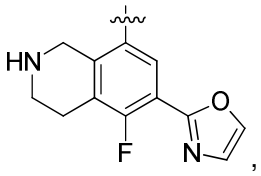
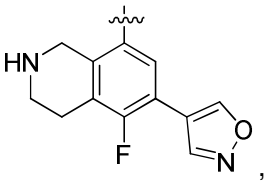
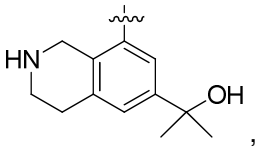
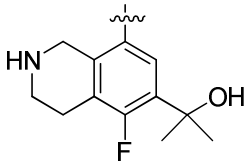
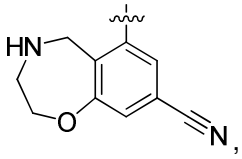
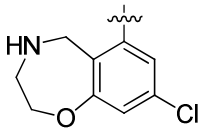
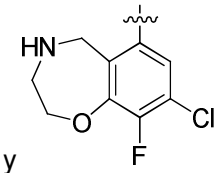

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

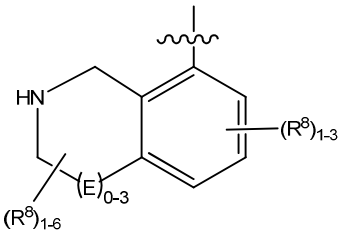
,

,

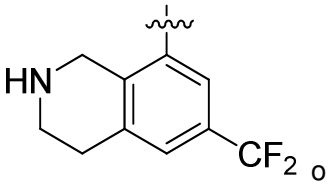

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

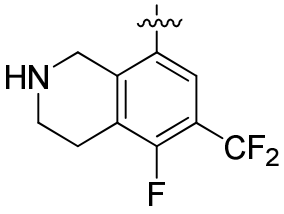

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

En algunas formas de realización,


es

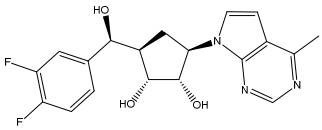
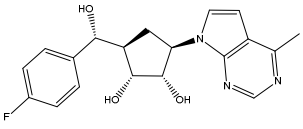
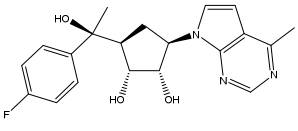
es:

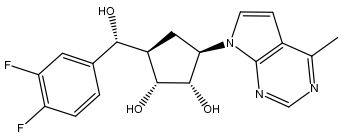
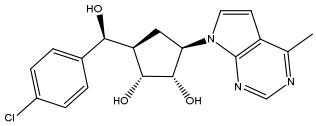
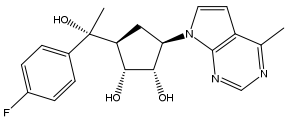


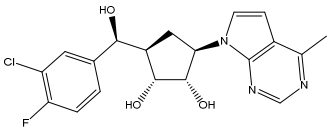
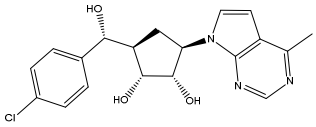
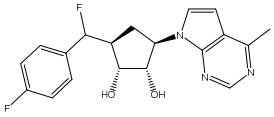
o


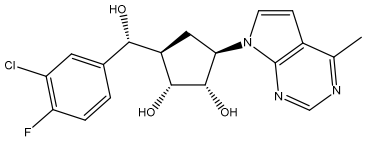
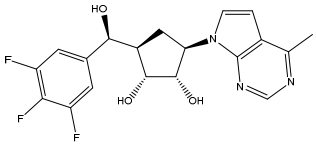
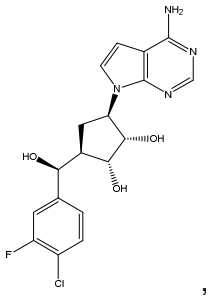
.

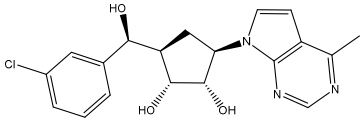
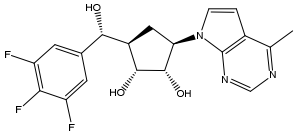
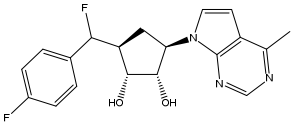
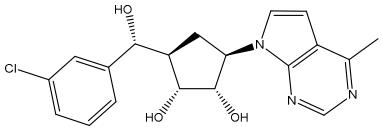
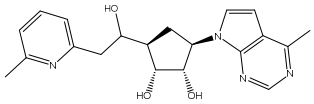
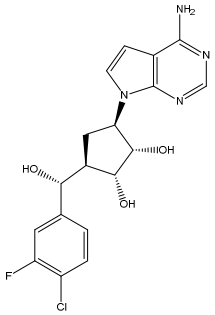
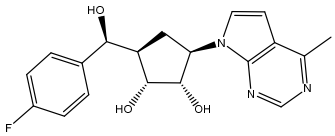
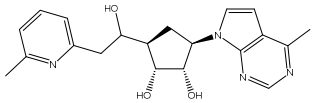
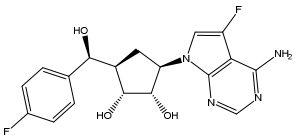
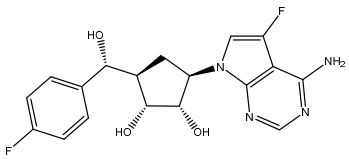
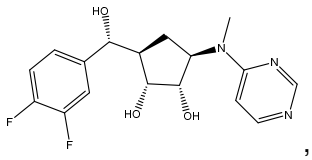
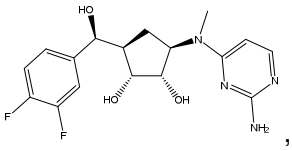
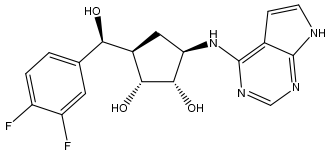
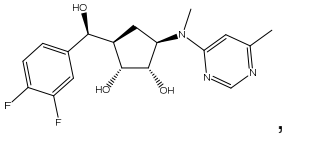
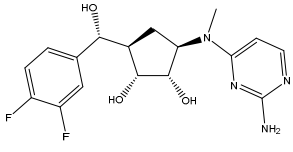
Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos seleccionados de:


,

,

,


,

,

,

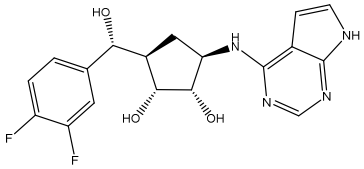
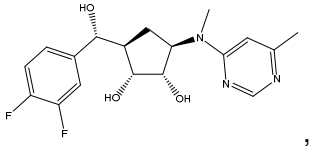
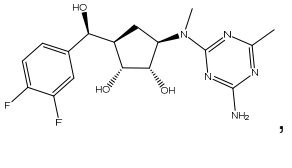

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

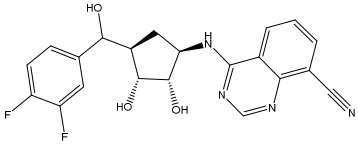
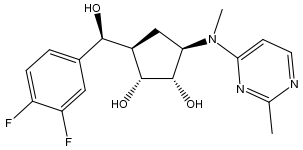
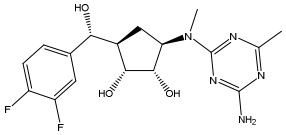
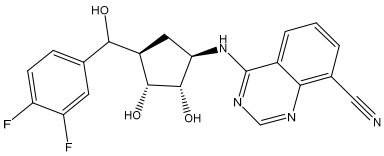
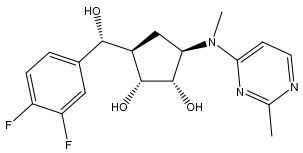
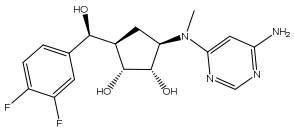
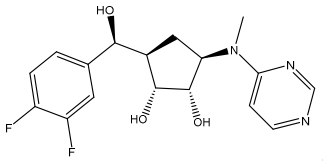
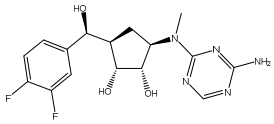
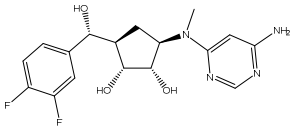
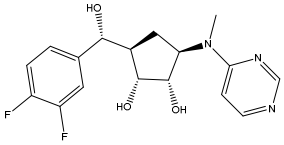
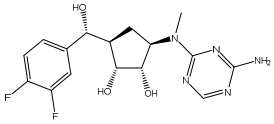
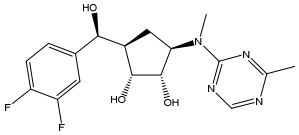
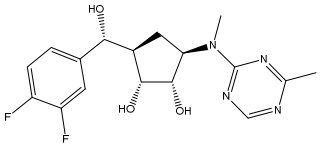
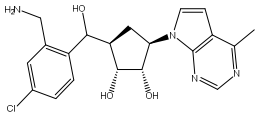
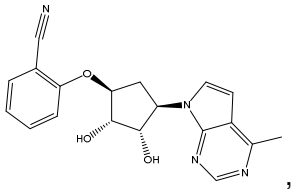
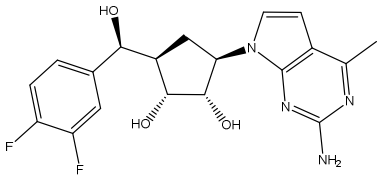
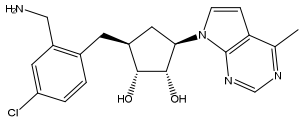
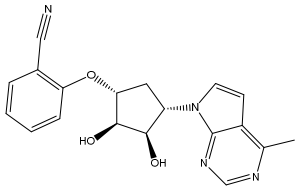
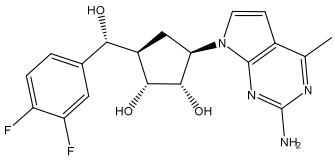
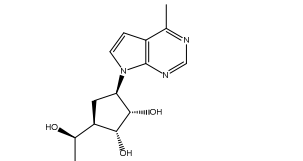
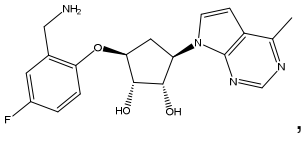
,

,

,

,

,

,

,

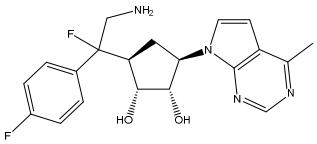
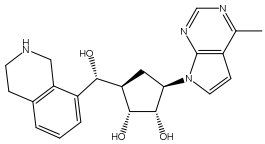
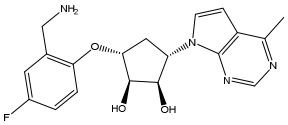
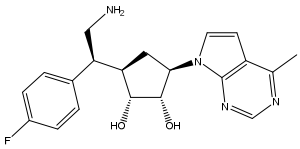
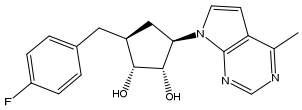
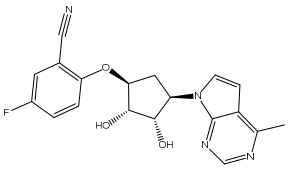
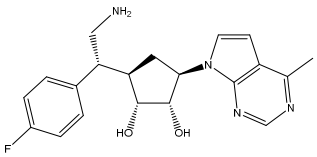
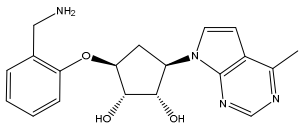
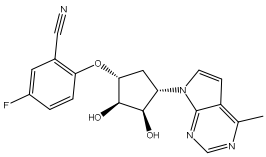
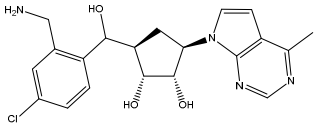
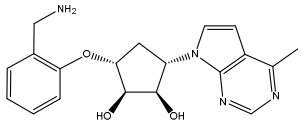
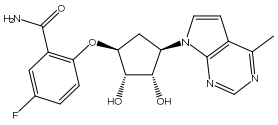
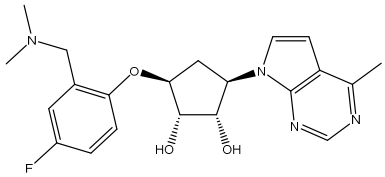
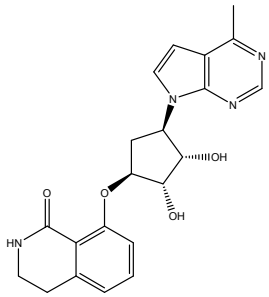
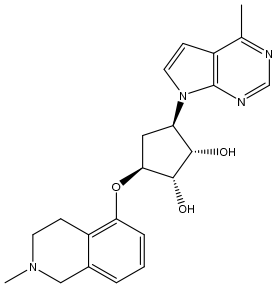
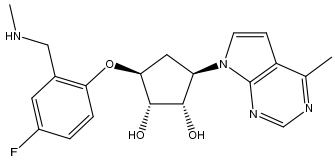
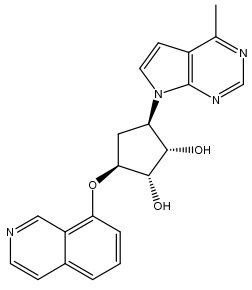
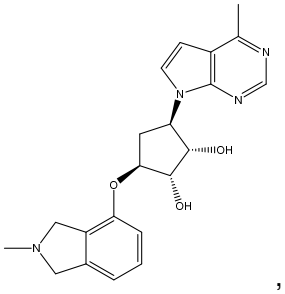
,

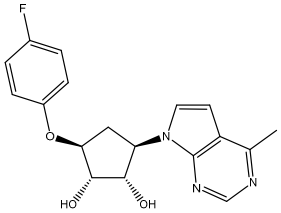
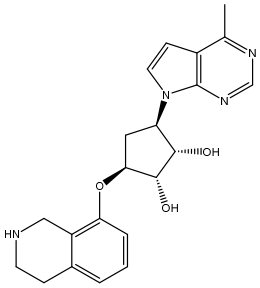
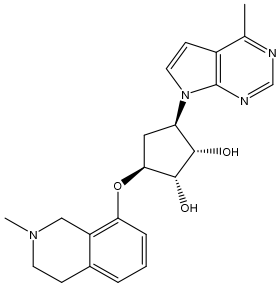
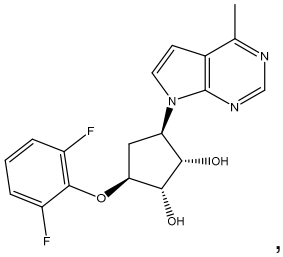
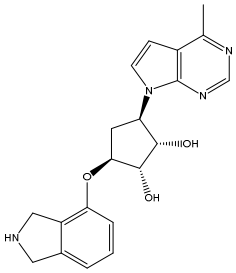
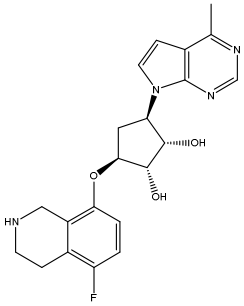
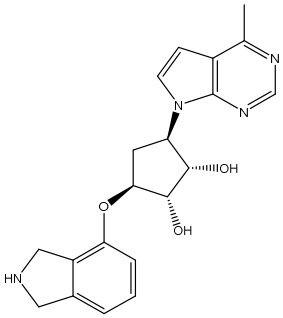
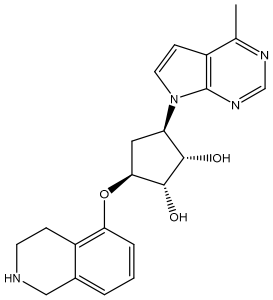
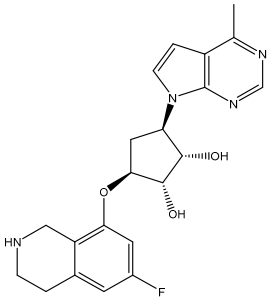
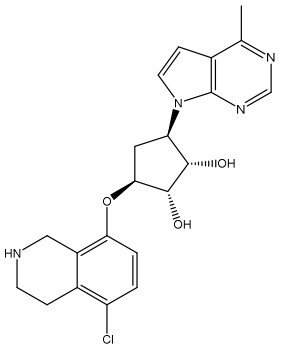
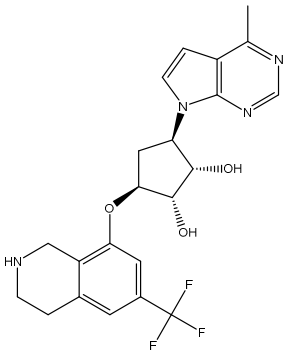
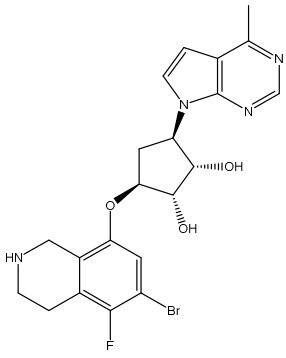

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

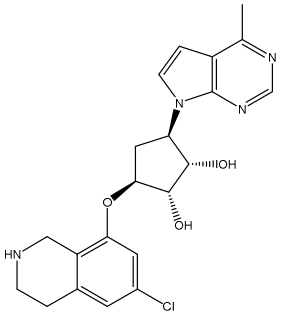
,

,

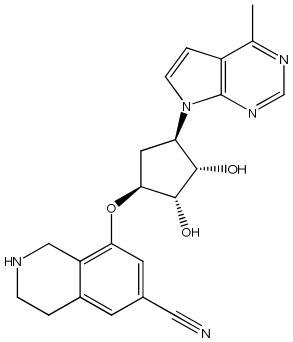
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

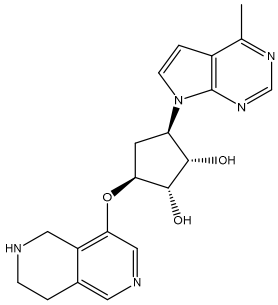

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



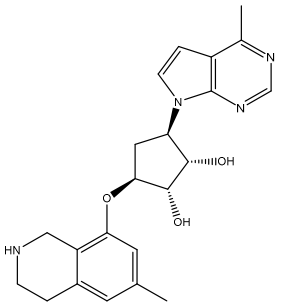
,



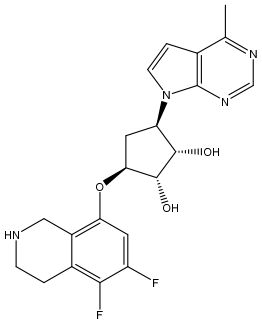
,



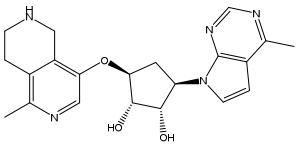
,



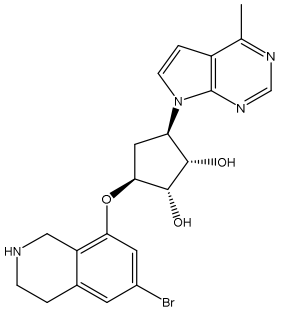
,



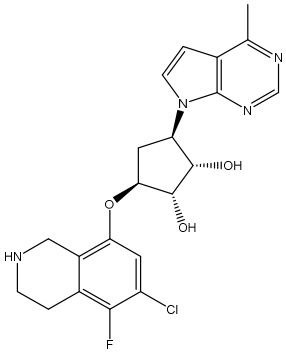
,



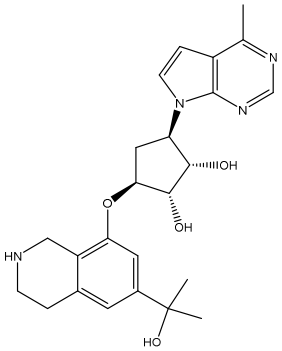
,



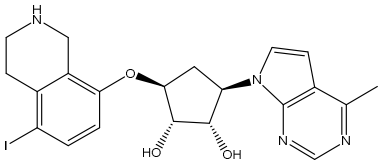
,



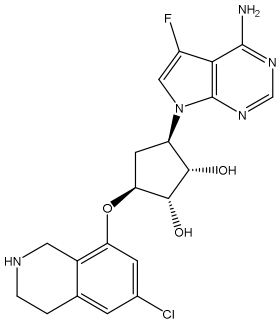
,



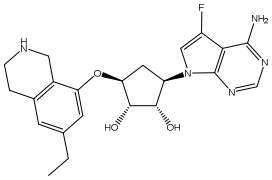
,



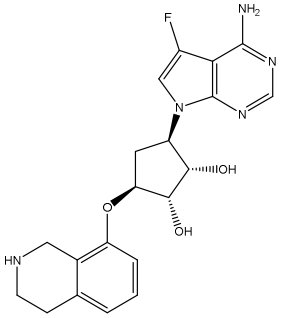
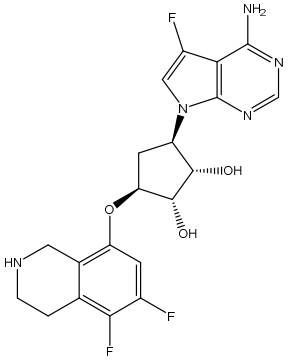
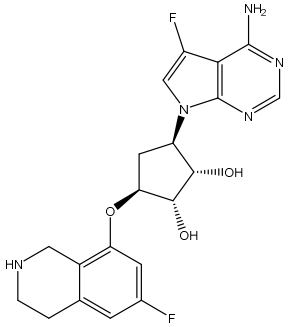
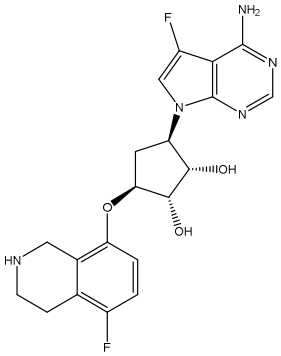
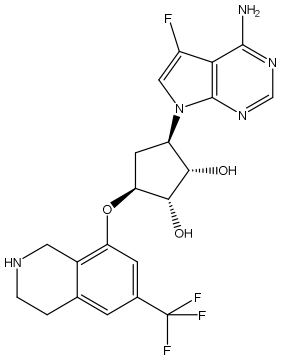
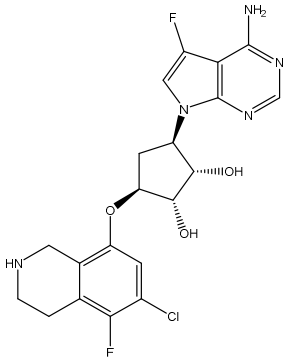
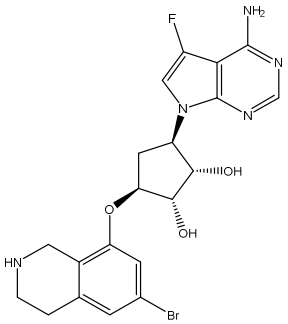
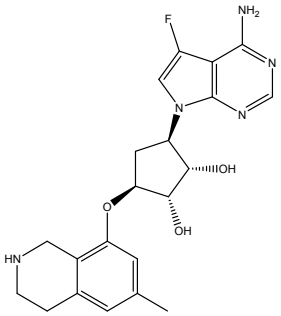
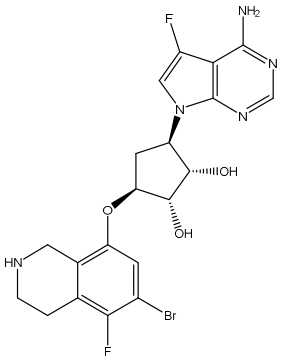
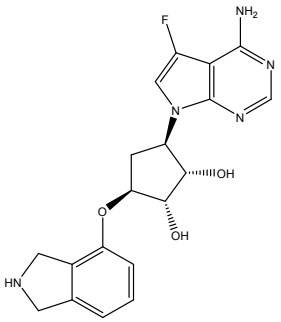
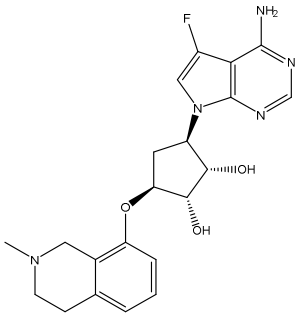
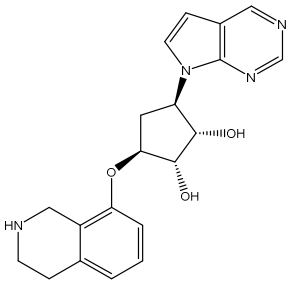
,

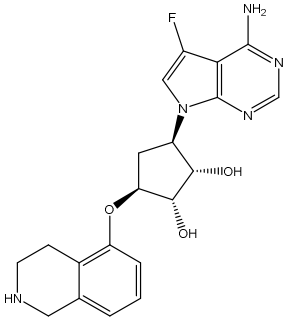
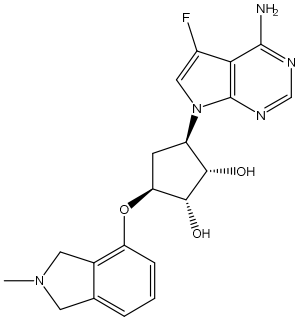
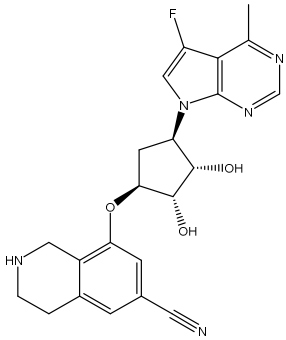
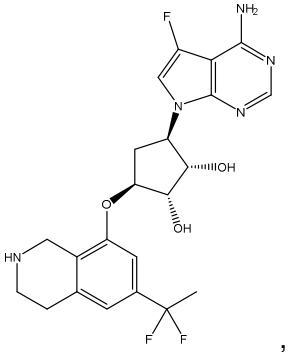
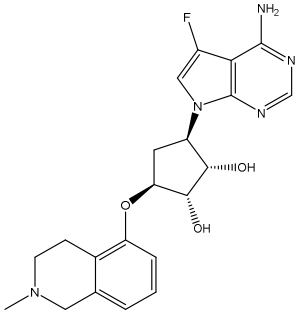
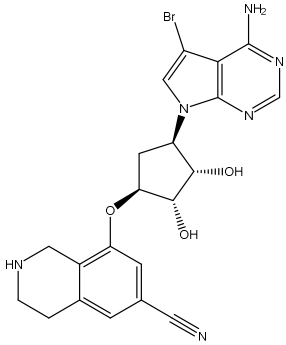
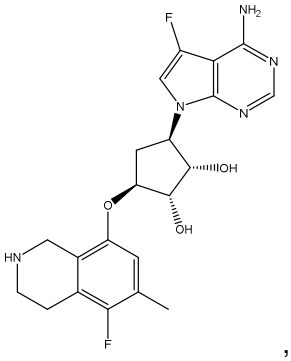
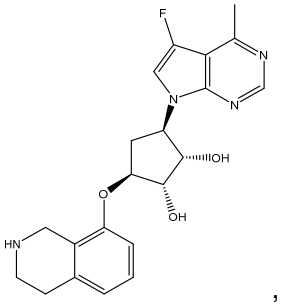
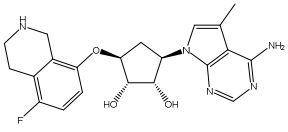
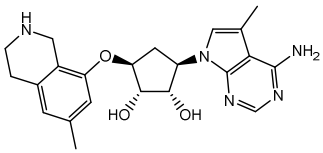
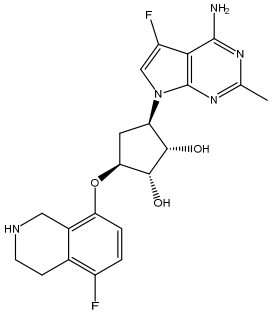
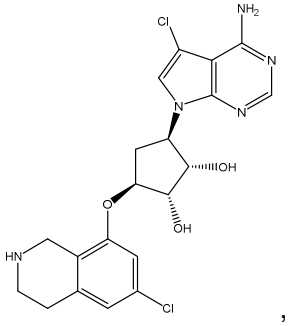


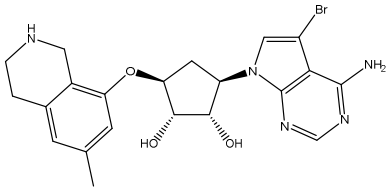
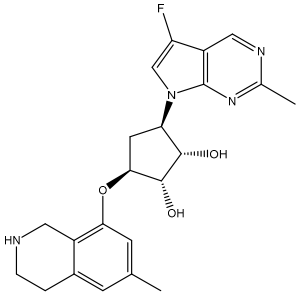
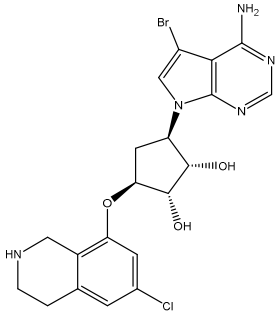
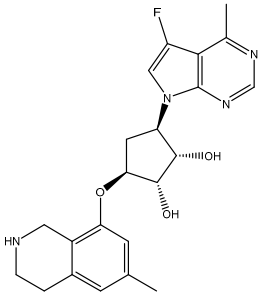
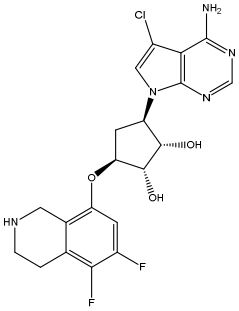
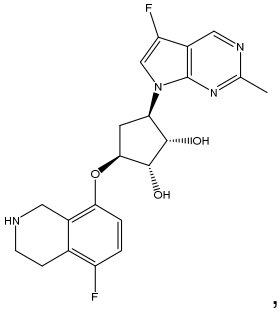
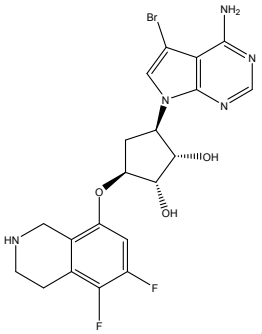
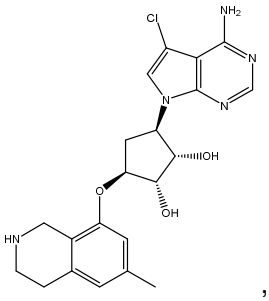
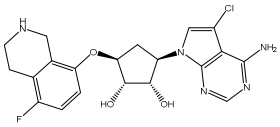
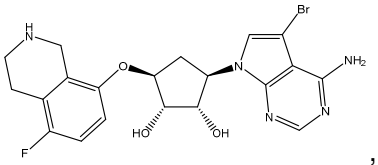
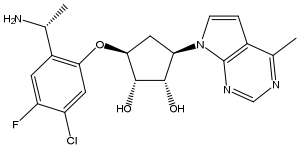
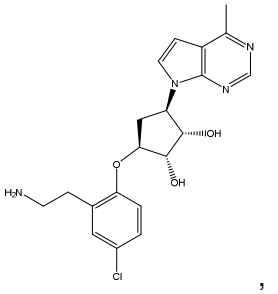
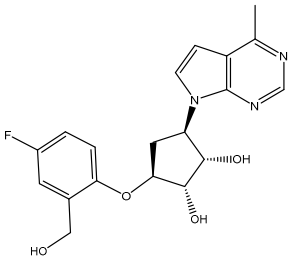
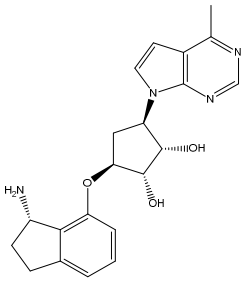
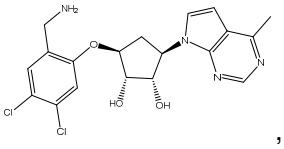
,

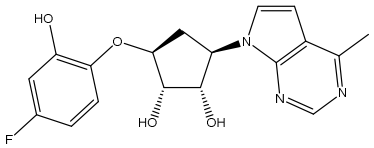


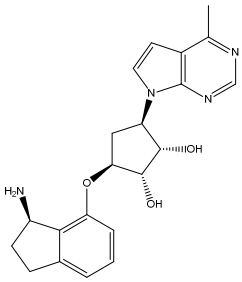
,

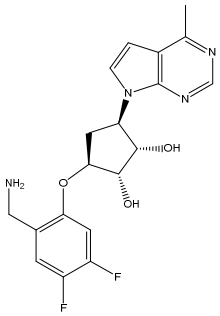

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

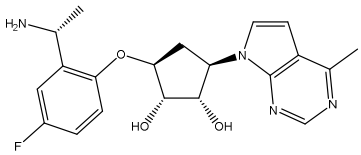

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

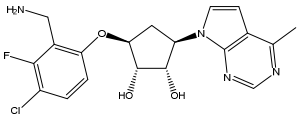

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

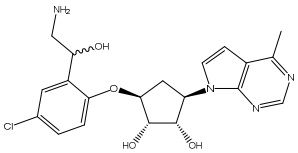


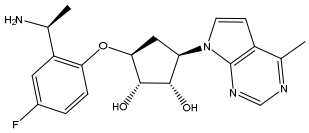


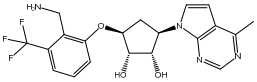


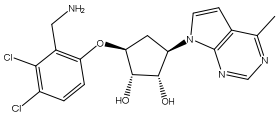


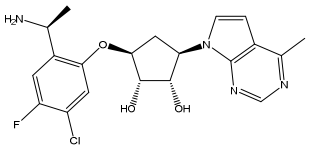


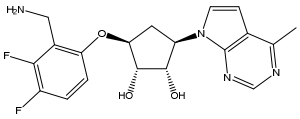


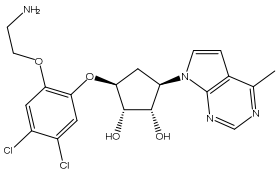


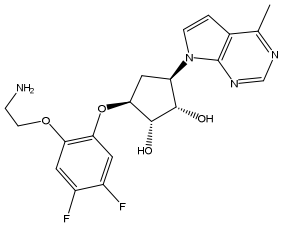


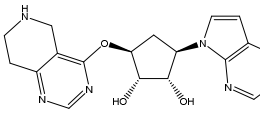


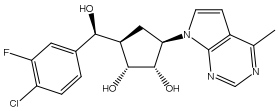


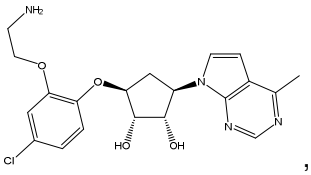


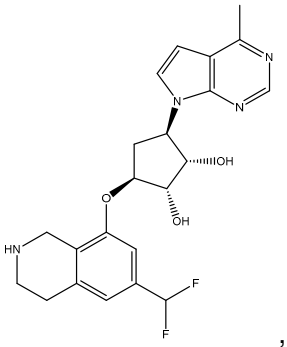
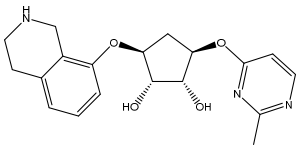
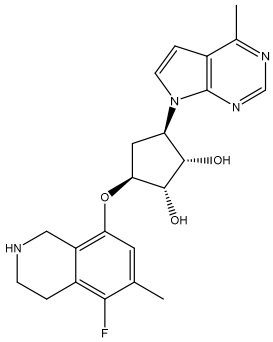
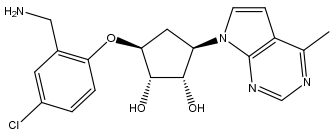
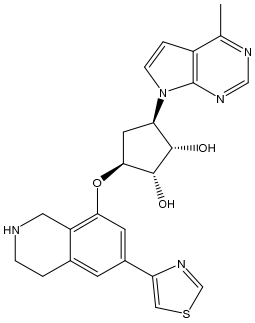
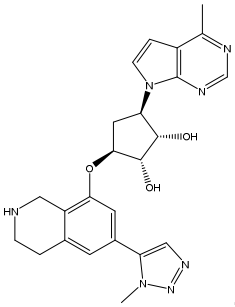
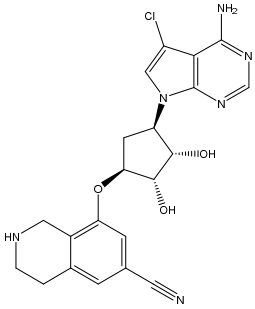
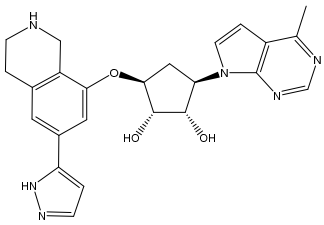
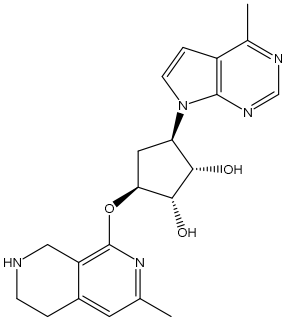
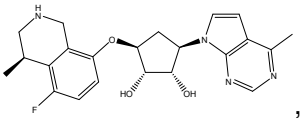


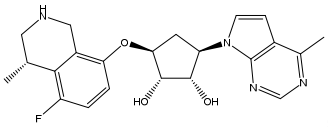
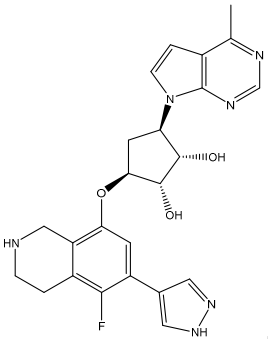
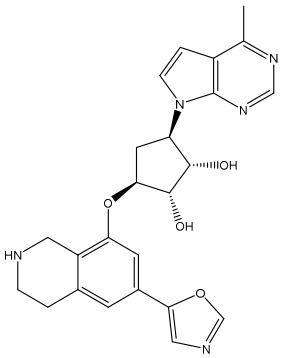
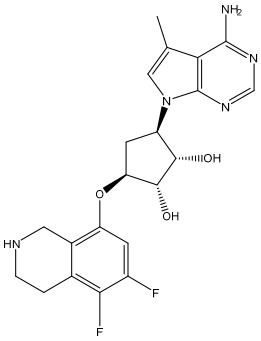
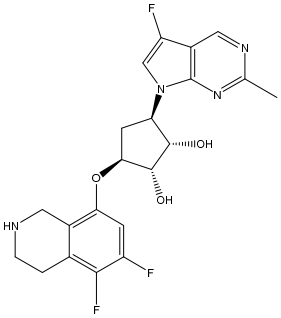
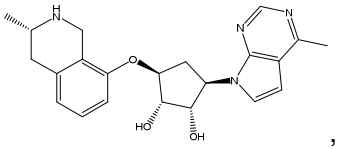
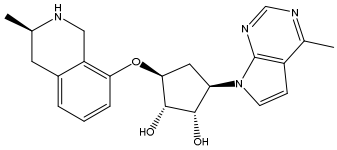
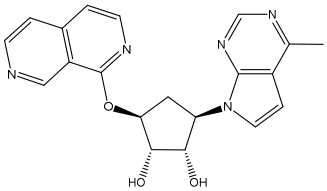
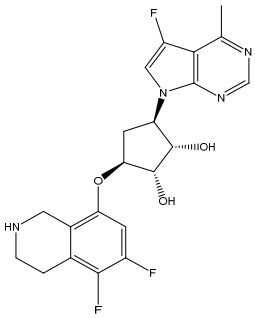
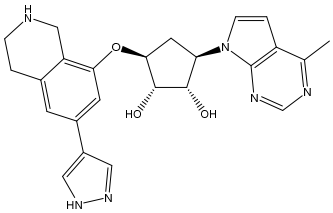
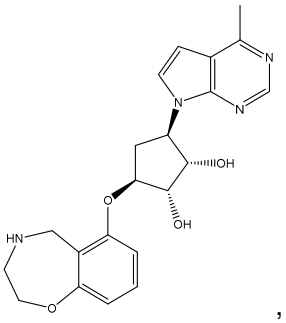
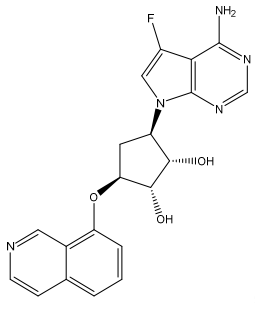


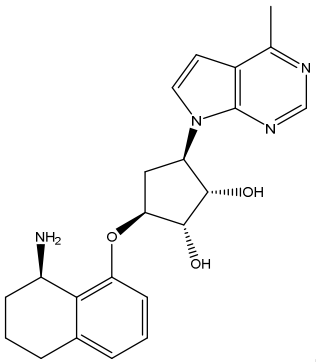
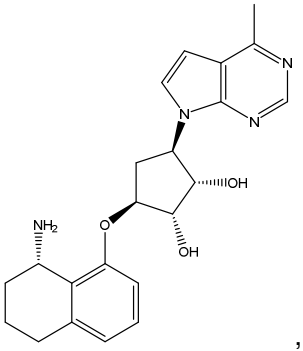
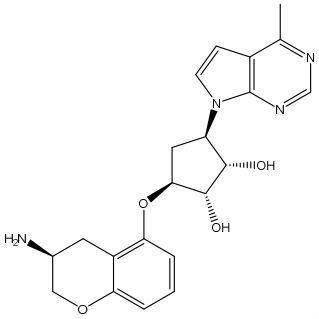
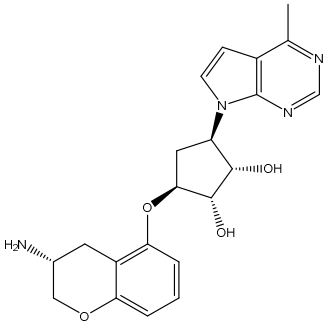
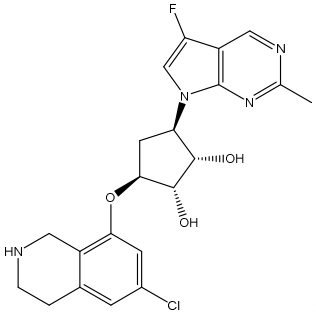
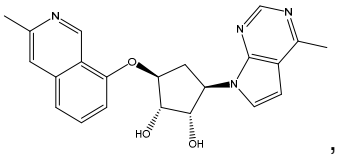
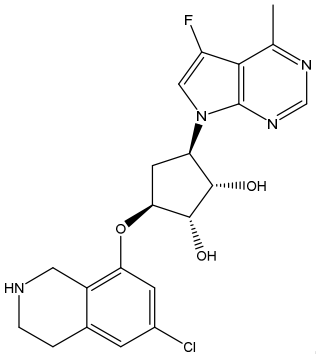
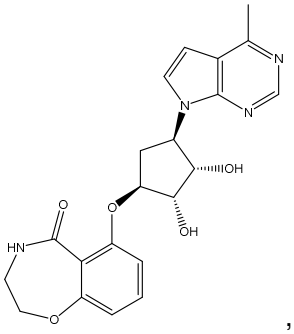
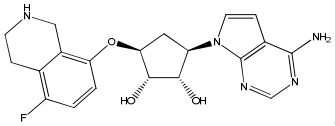
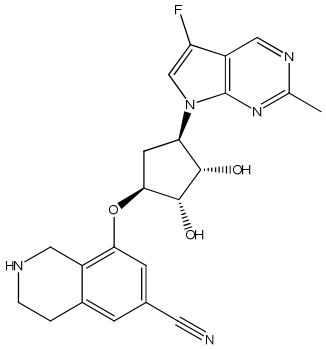
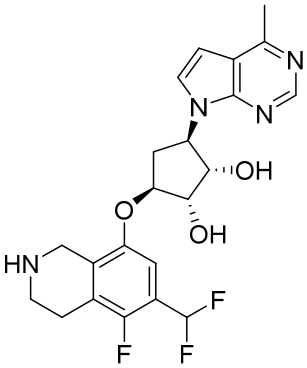
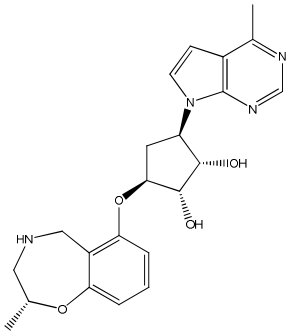


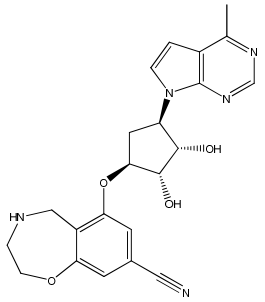


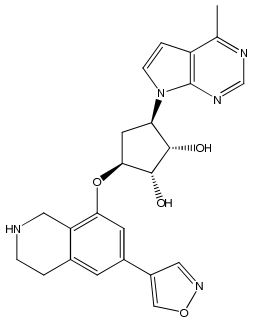


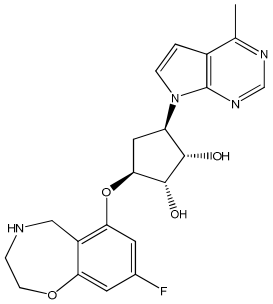

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

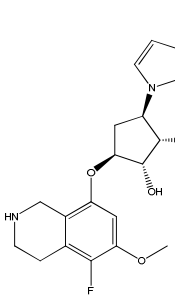

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

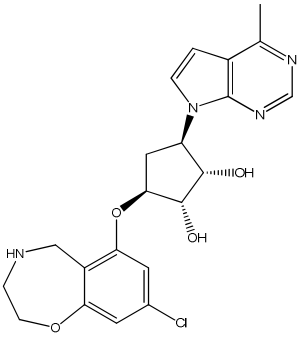

,

,

,

,

,

,

,

,

,




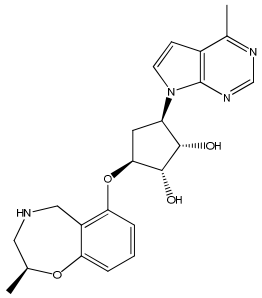


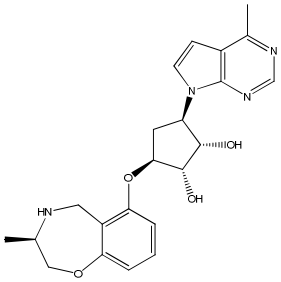


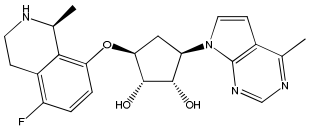


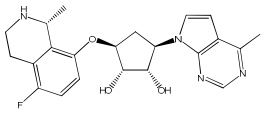


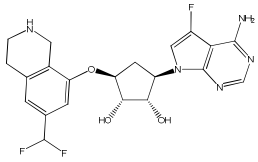


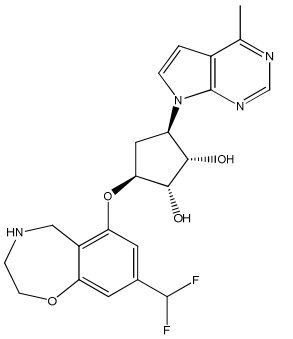


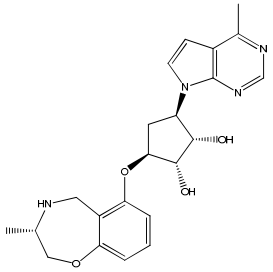


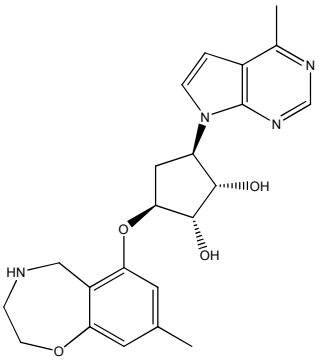


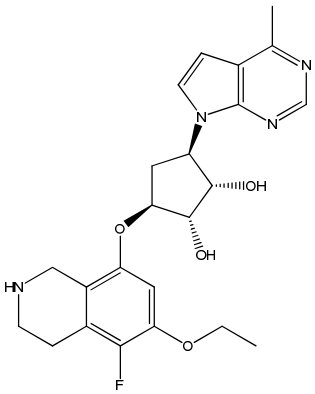


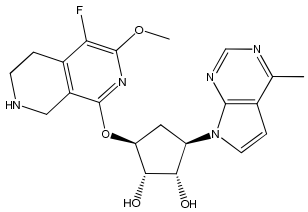


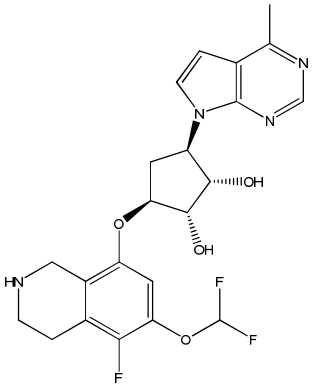


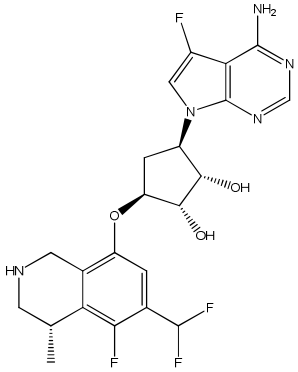


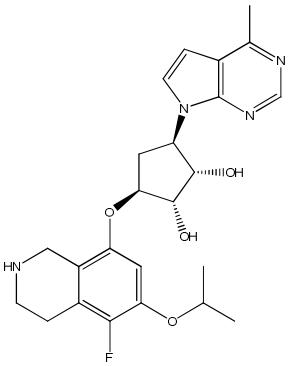


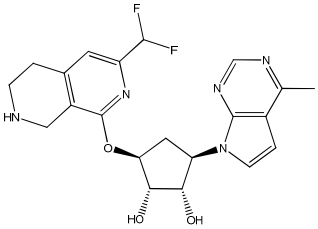


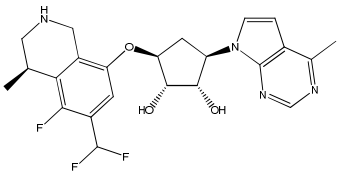


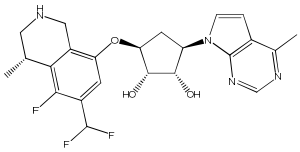


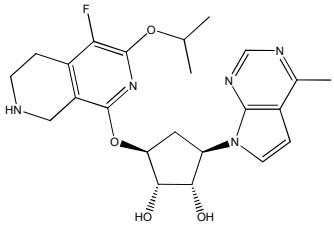


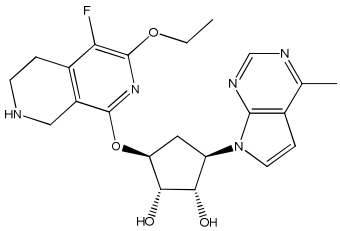


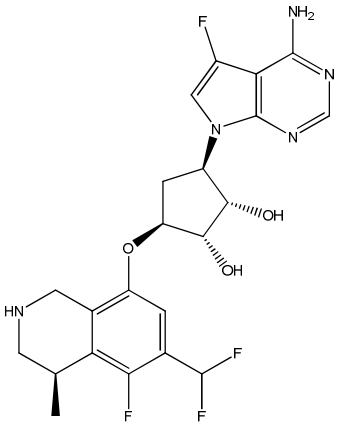


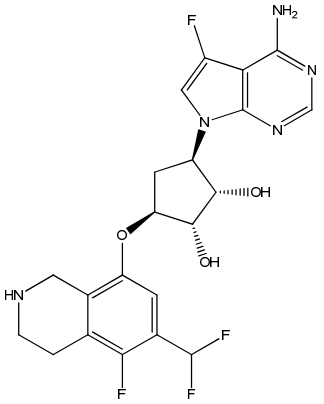






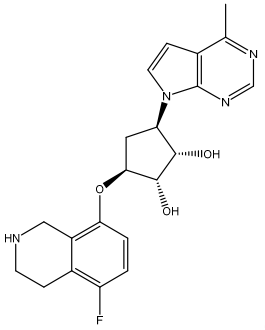




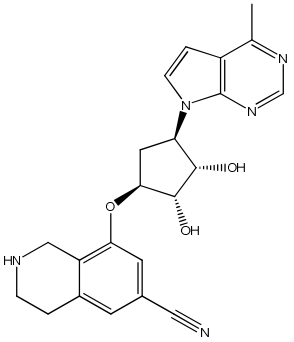


o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

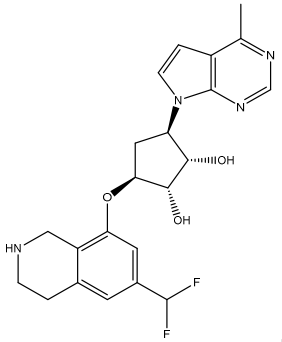
En algunas formas de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:



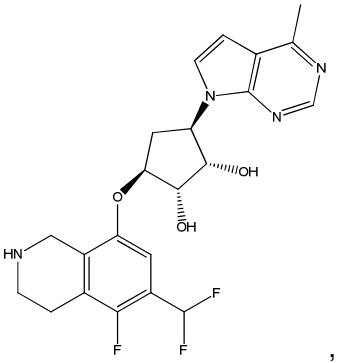
,



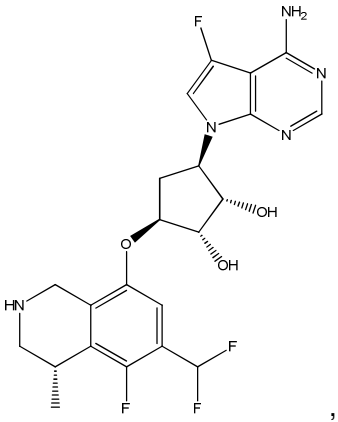
,



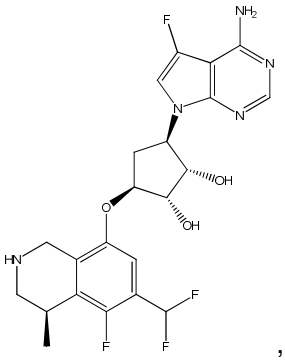
,



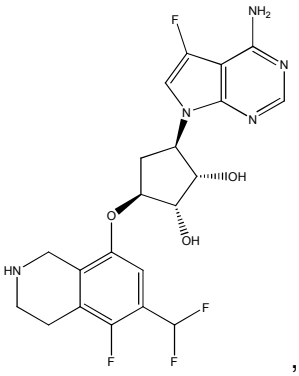
,



,

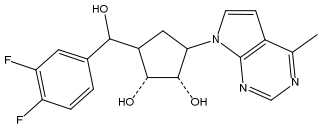
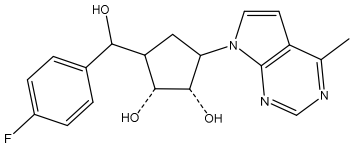
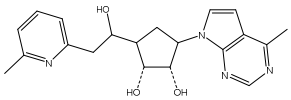
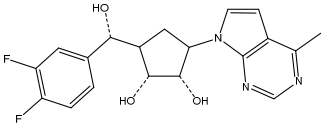
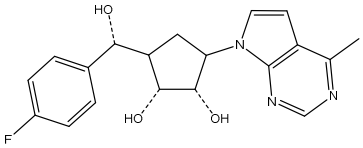
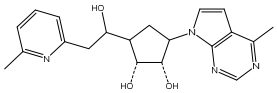
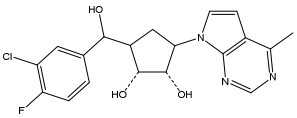
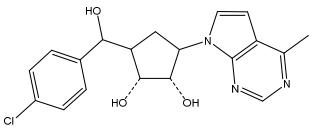
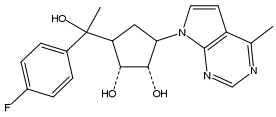
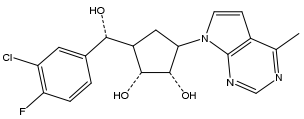
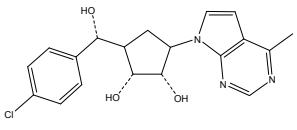
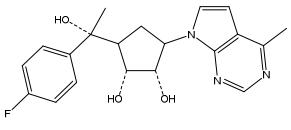


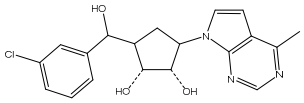
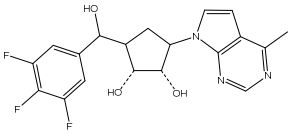
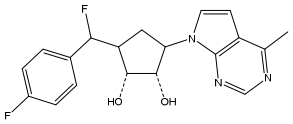
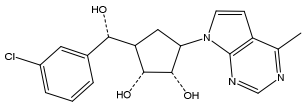
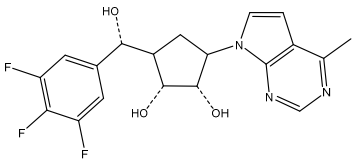
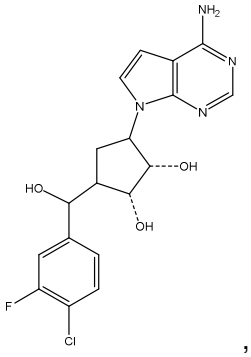
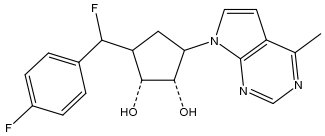
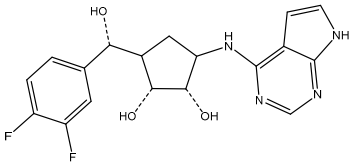
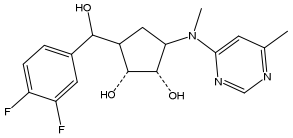
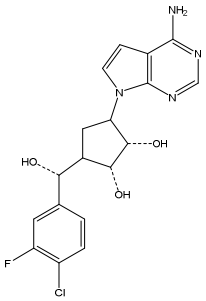
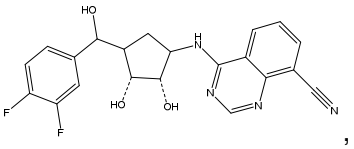
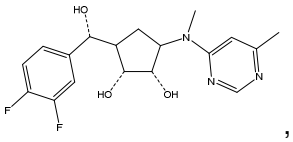
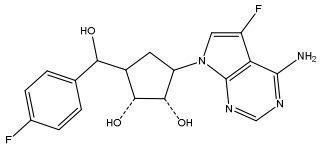
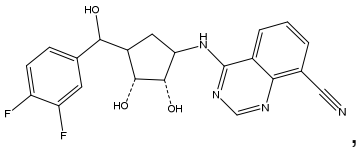
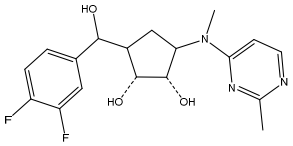
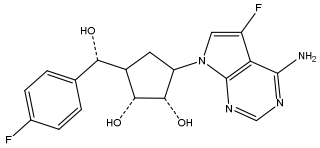
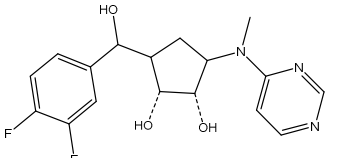
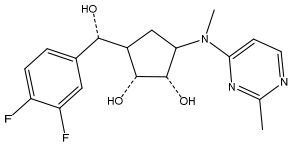
,



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen compuestos seleccionados de:

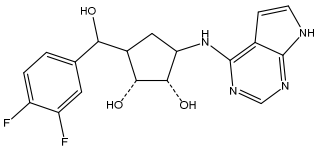
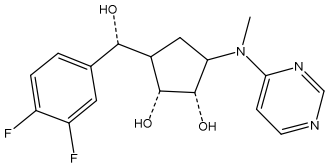
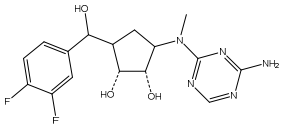
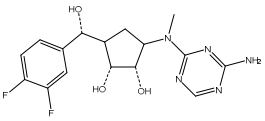
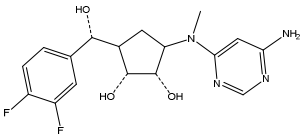
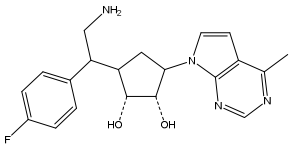
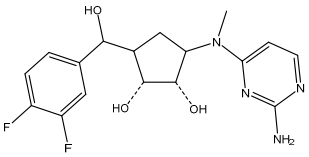
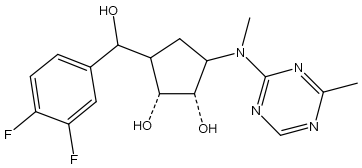
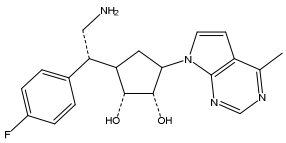
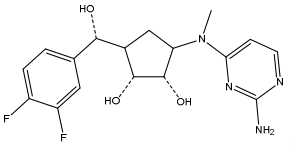
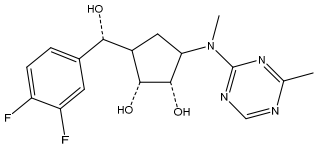
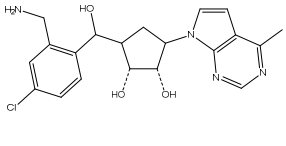
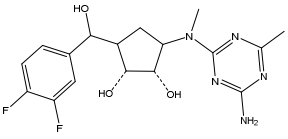
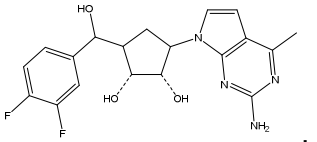
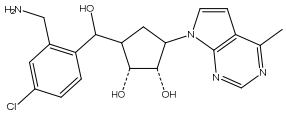














,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

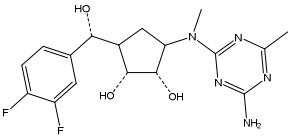
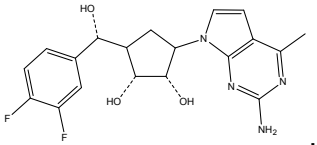
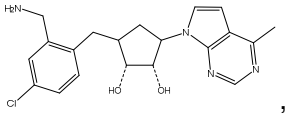
,

,

,

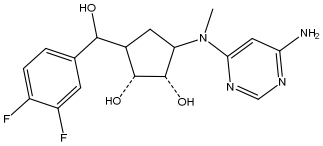
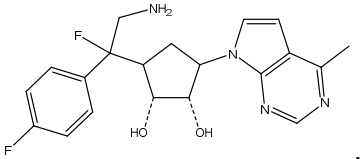
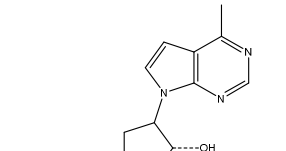

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

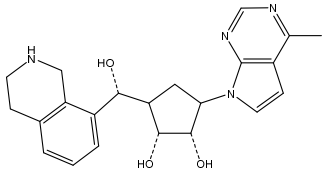
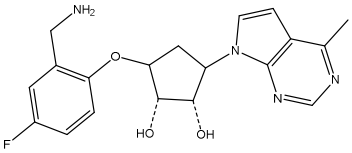
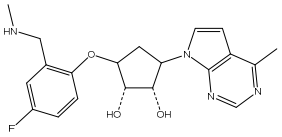
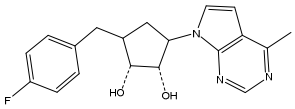
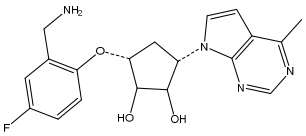
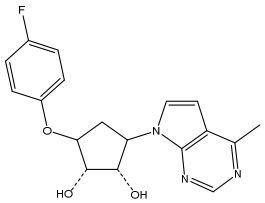
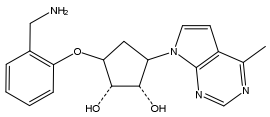
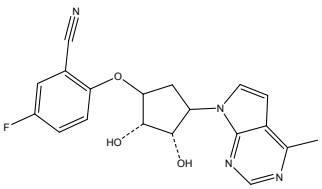
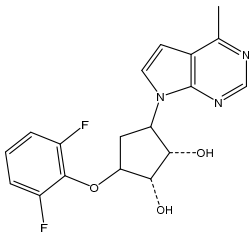
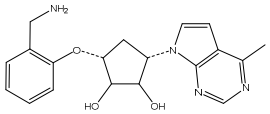
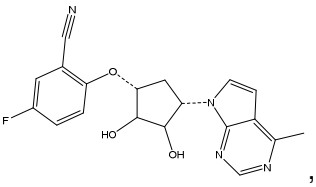
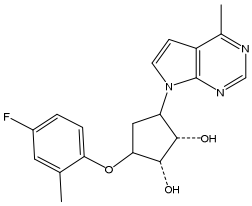
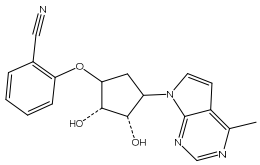
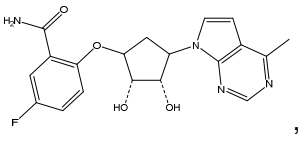
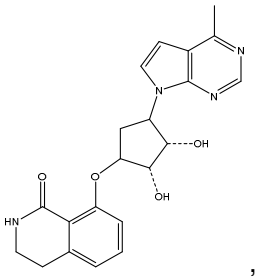
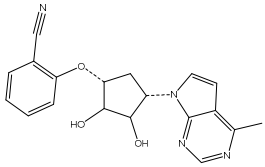
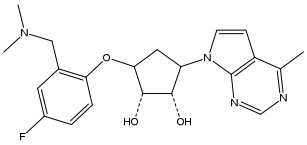
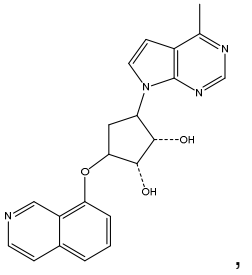
,

,

,

,

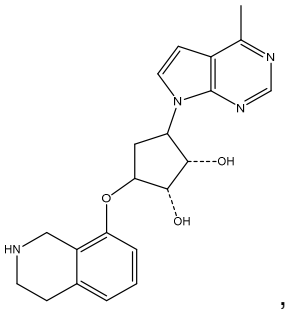
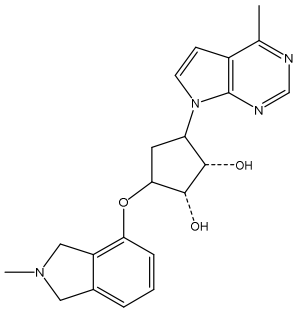
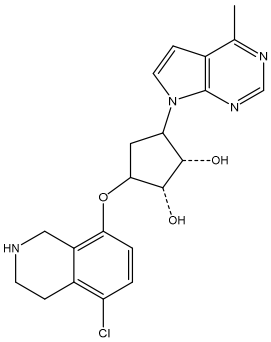
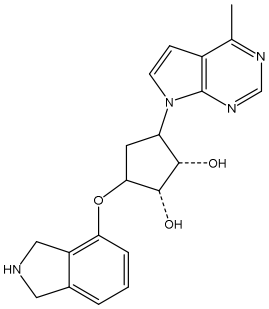
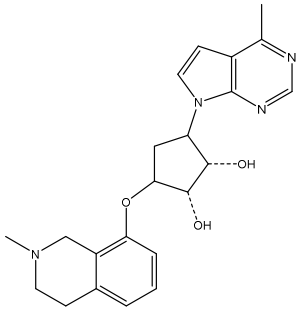
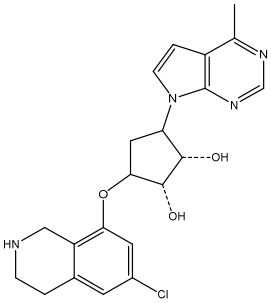
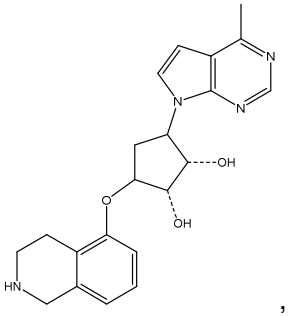
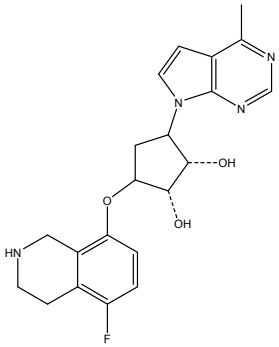
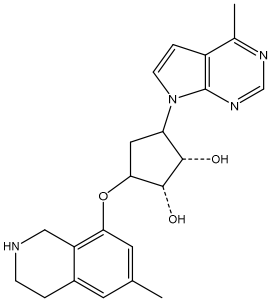
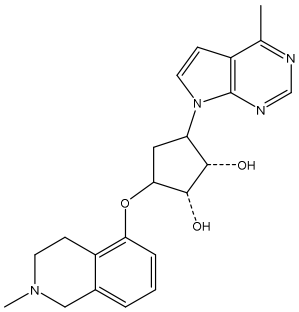
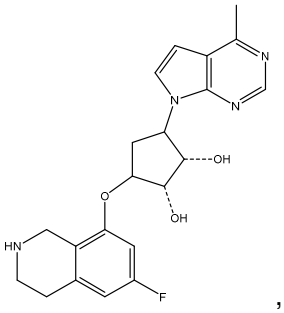
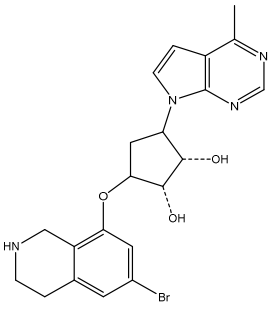
,

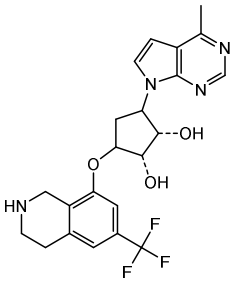
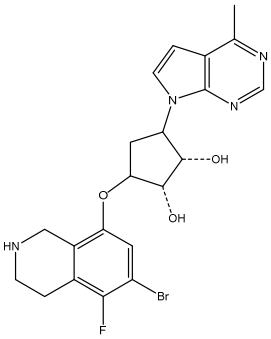
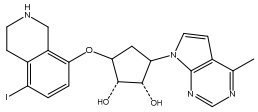
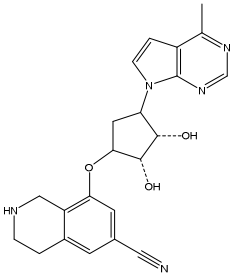
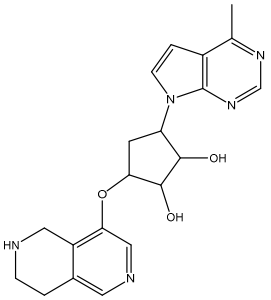
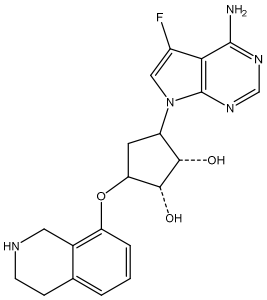
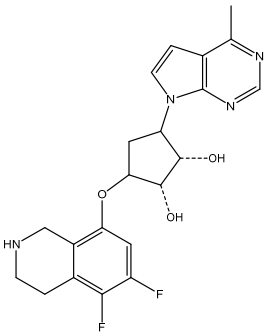
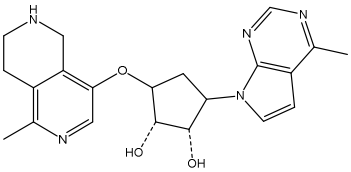
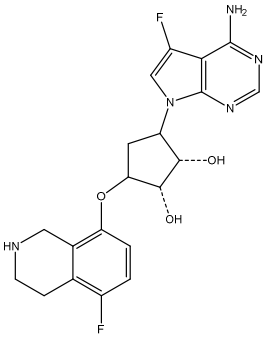
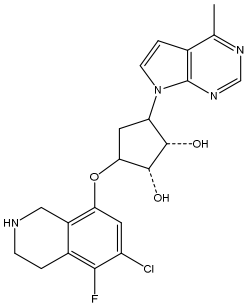
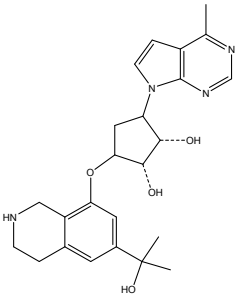
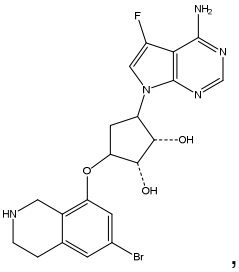
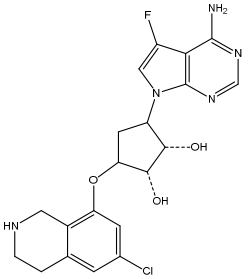
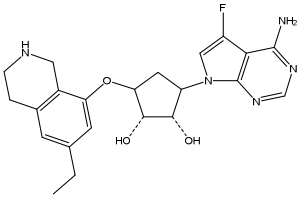
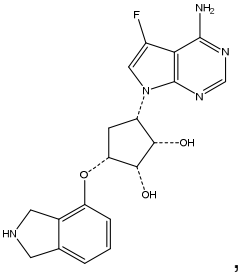

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

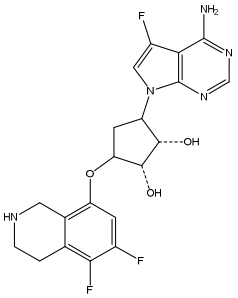
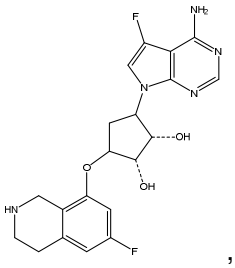
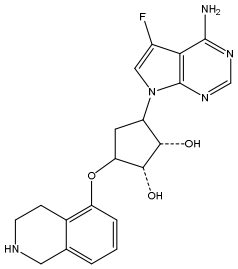
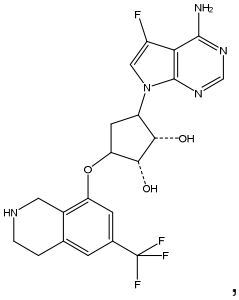
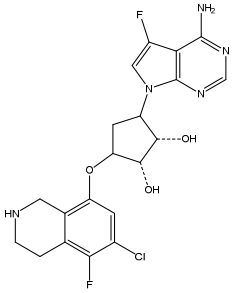
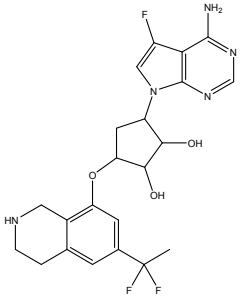
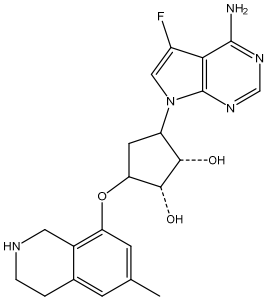
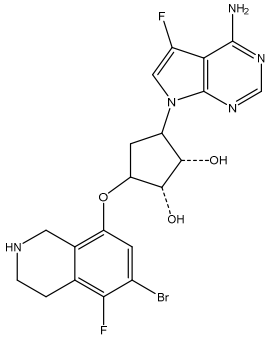
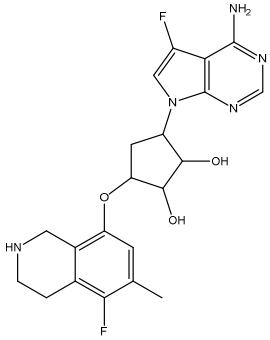
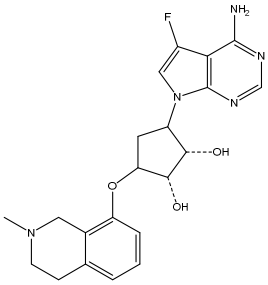
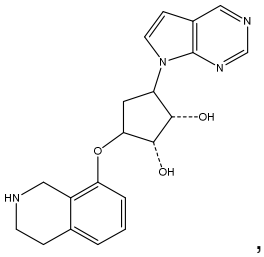
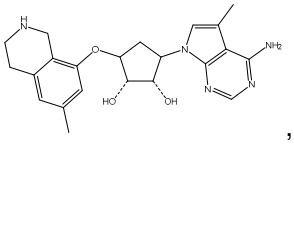
,

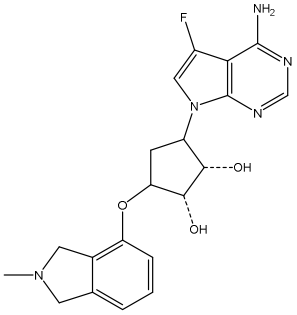
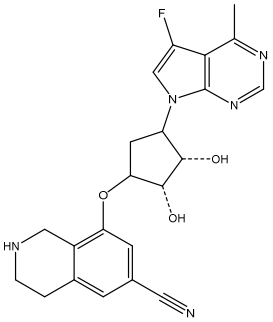
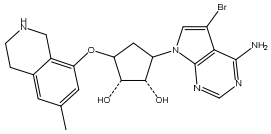
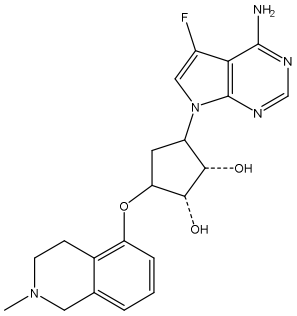
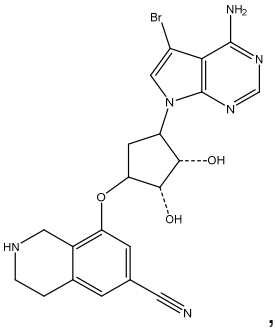
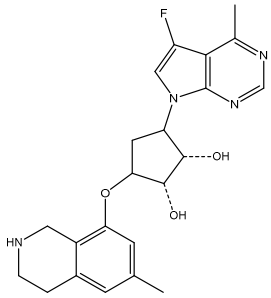
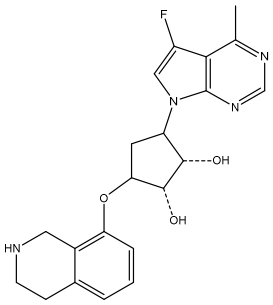
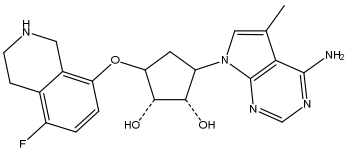
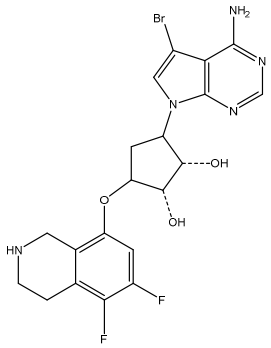
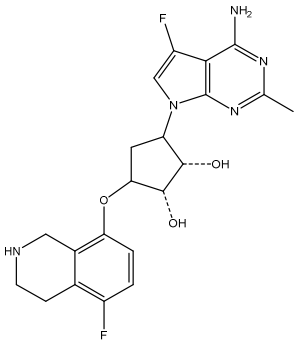
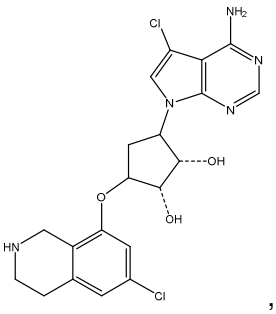
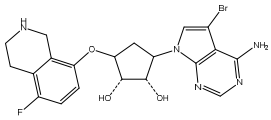
,

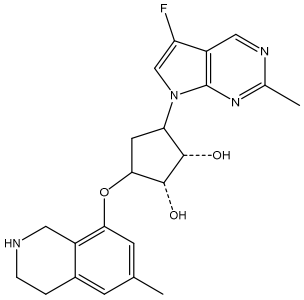
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

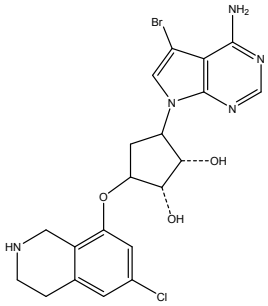

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

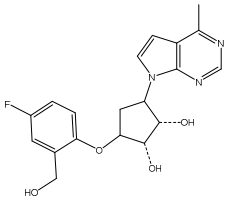

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



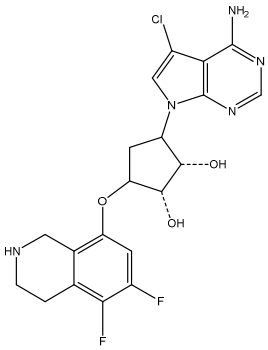
,



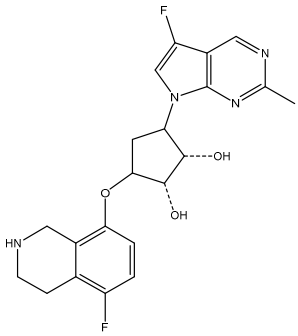
,



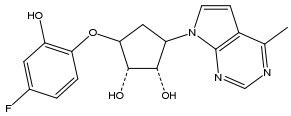
,



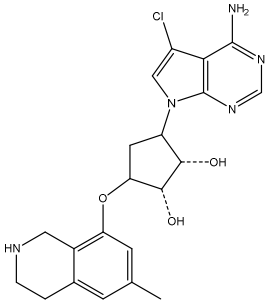
,



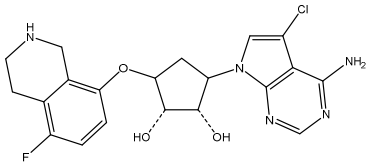
,



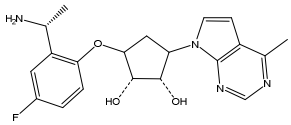
,



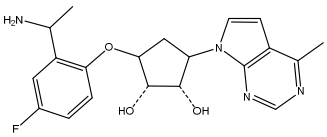
,



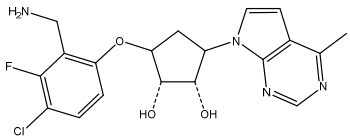
,



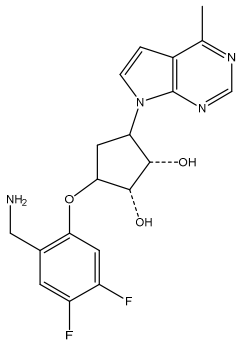
,



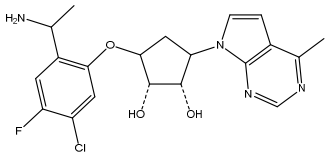
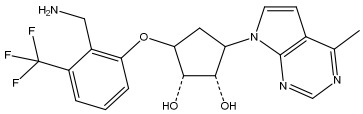
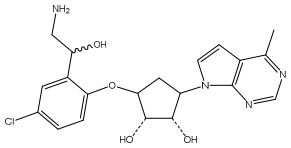
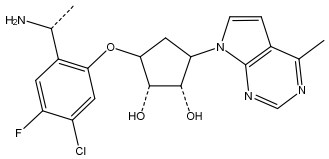
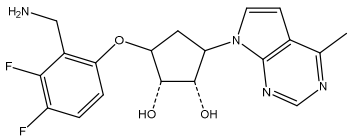
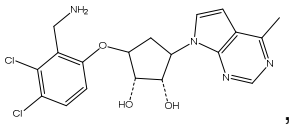
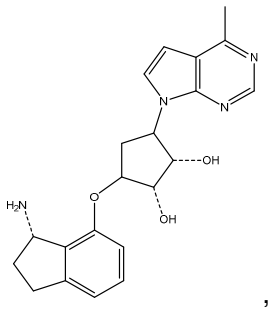
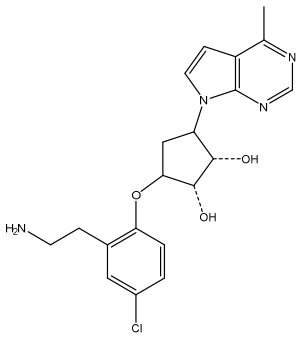
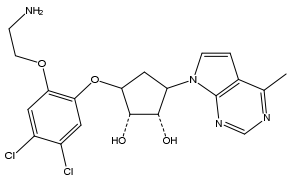
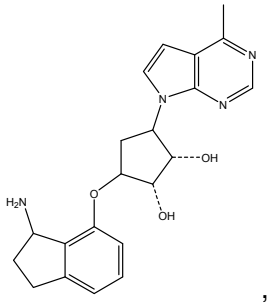
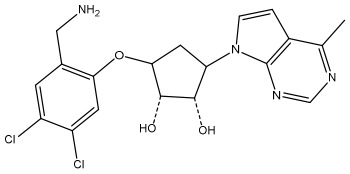
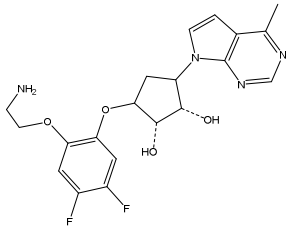
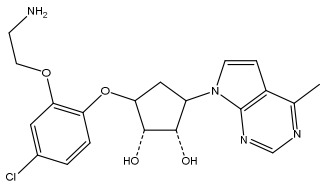
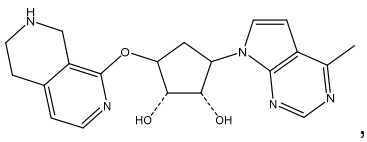
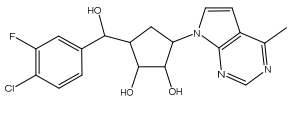
,

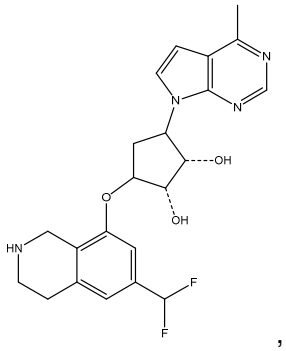


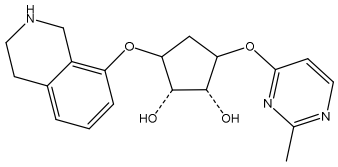
,

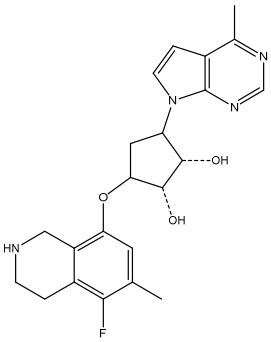


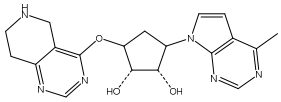
,

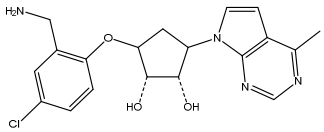

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

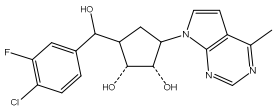


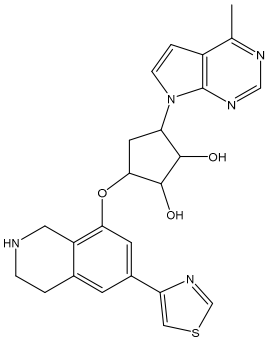


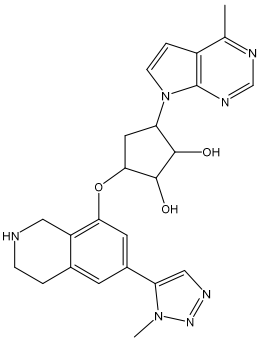


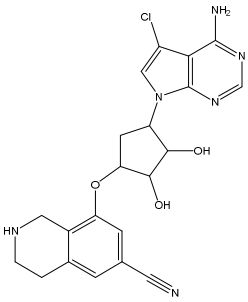


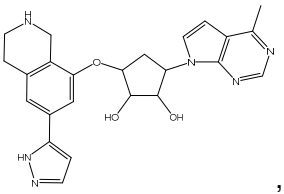


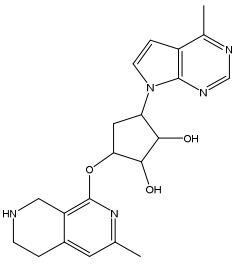


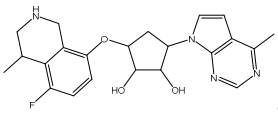


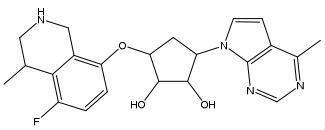


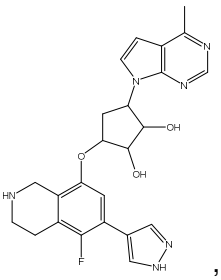


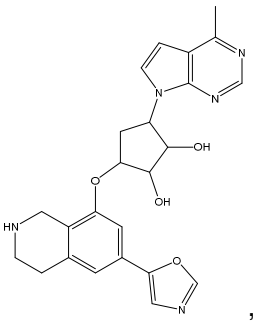


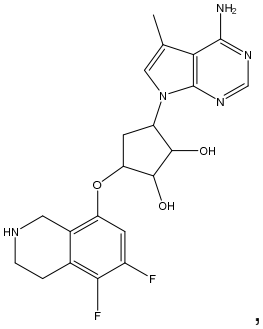
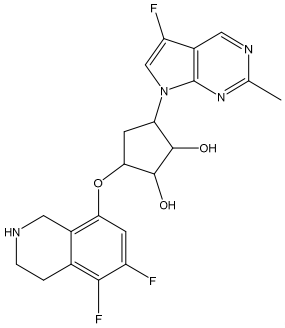
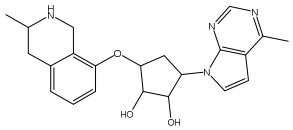
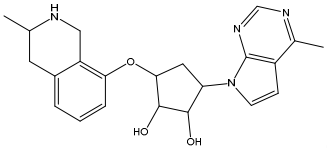
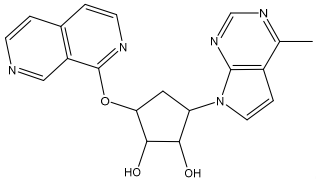
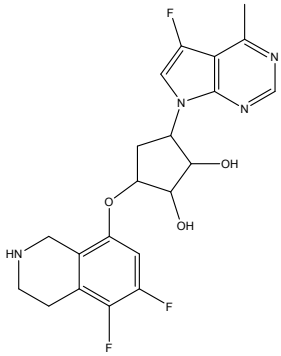
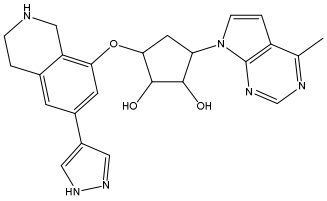
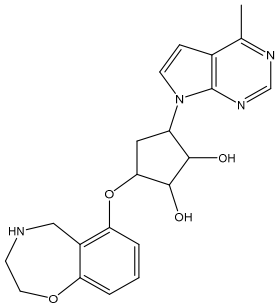
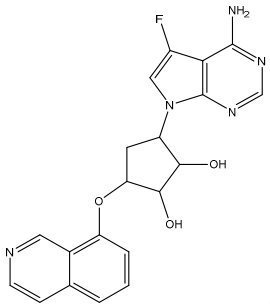
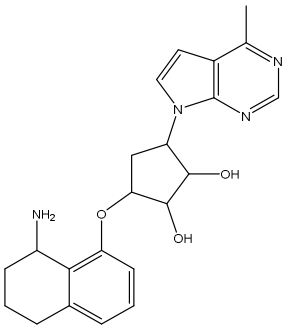
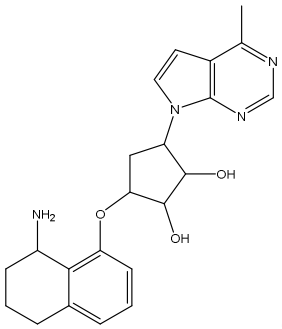
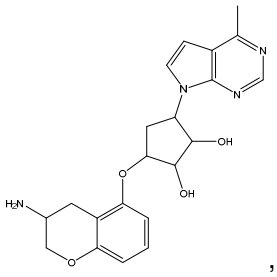


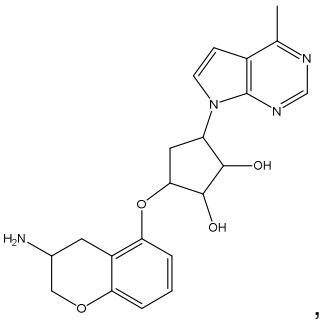
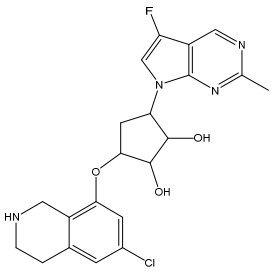
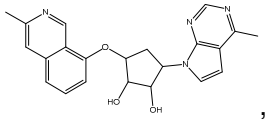
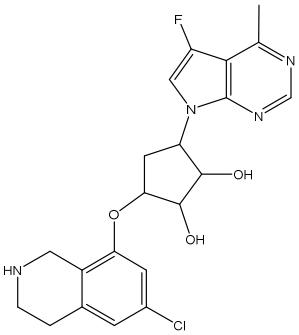
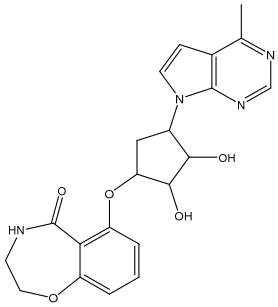
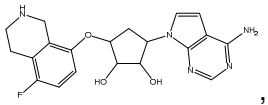
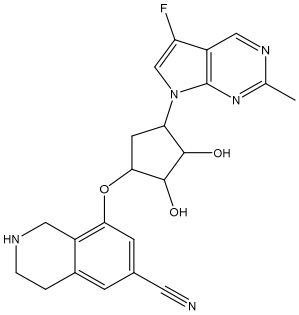
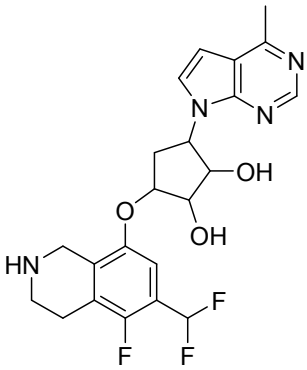
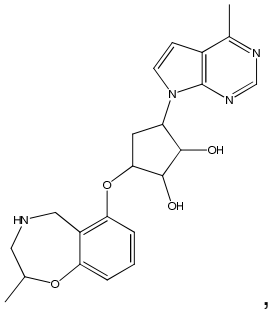
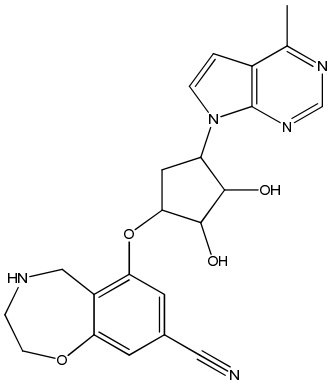
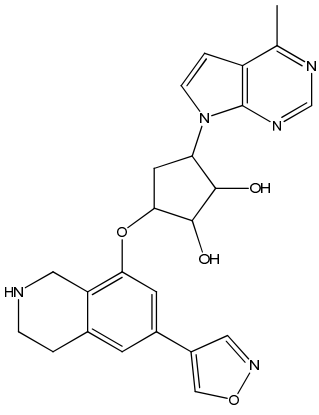
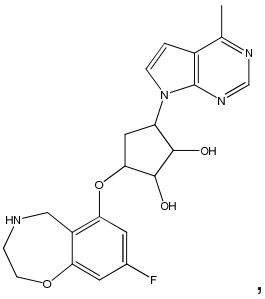


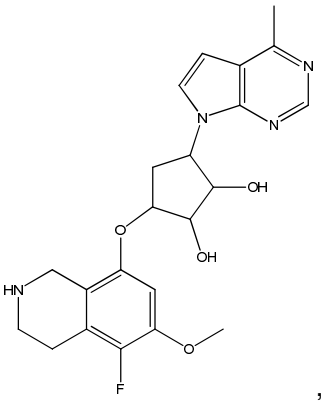
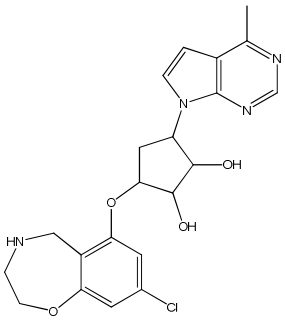
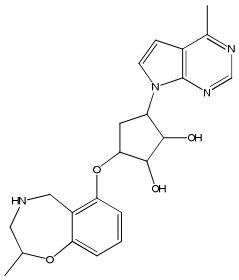
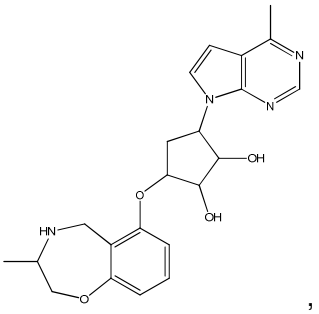
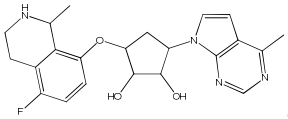
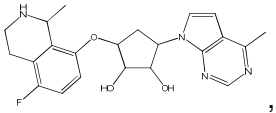
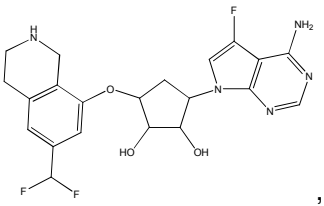
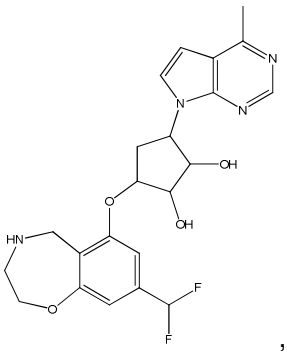
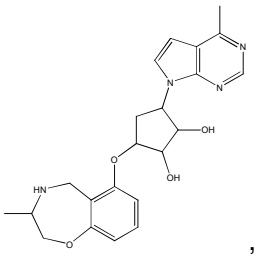
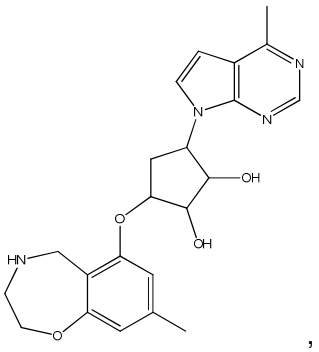
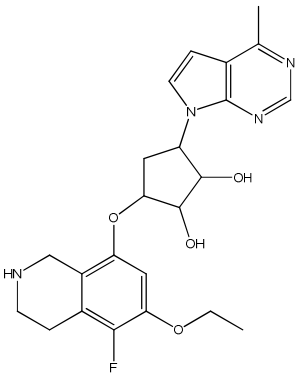
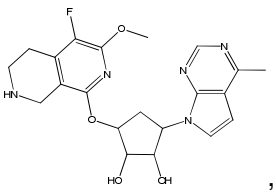


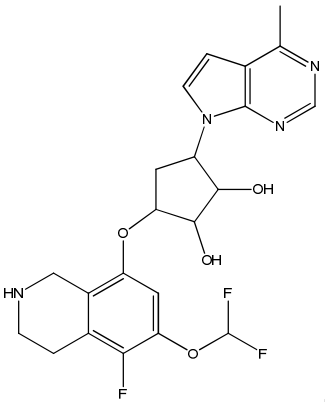
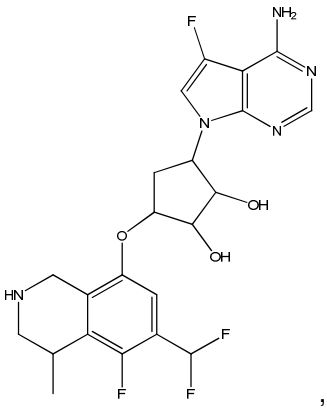
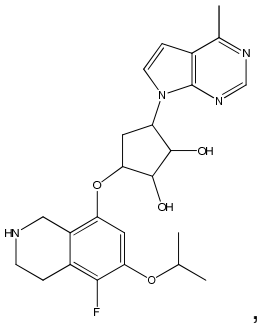
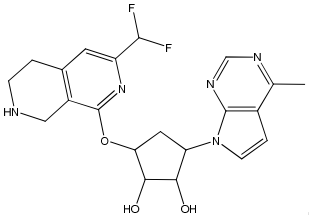
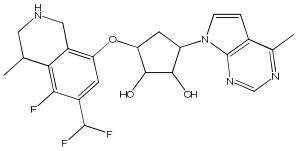
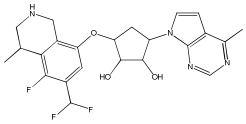
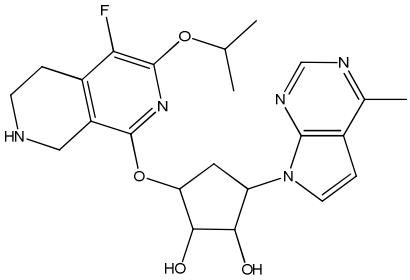
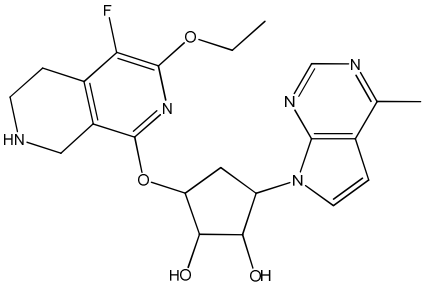
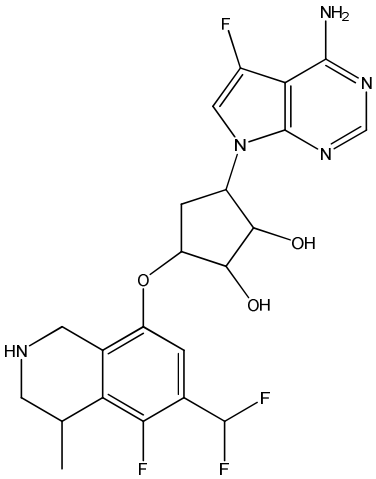
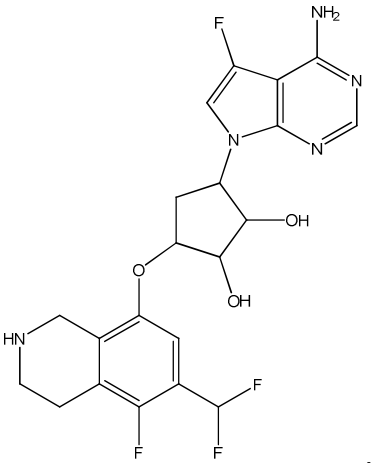





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

y

,

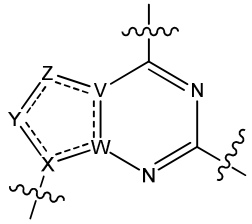
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En la presente, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

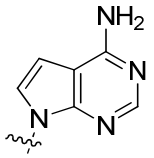
Además, en la presente invención se proporcionan métodos para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprenden administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente. El crecimiento celular anormal es cáncer. El cáncer al que se hace referencia en la presente puede ser cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

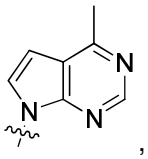
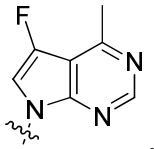
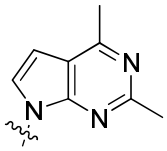
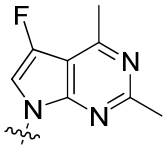
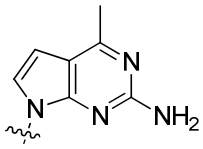
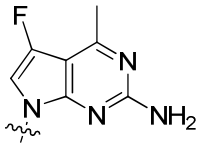
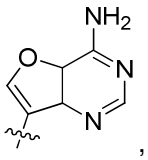
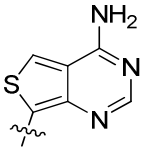
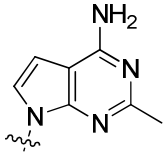
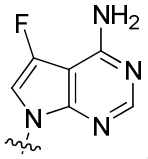
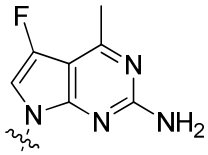
Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero. El crecimiento celular anormal es cáncer. El cáncer al que se hace referencia en la presente puede ser cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

La invención también proporciona formas de realización en donde:



Como se encuentra en la Fórmula I o Fórmula II, se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

Otras formas de realización de la invención incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras formas de realización de la invención incluyen métodos para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras formas de realización de la invención incluyen los métodos de tratamiento que se describen en la presente, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer. En particular, los métodos en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

También se proporciona una forma de realización de la invención que es el uso de un compuesto descrito en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, en particular, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer, y más en particular, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista

farmacéutico.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, que incluye un ser humano, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otra forma de realización, el crecimiento celular anormal es cáncer. En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados que se analizan a continuación. Las variables definidas en esta sección, tales como R, X, n y similares, sirven de referencia solo dentro de esta sección, y no tienen el mismo significado que aquel que se puede usar fuera de esta sección de definiciones. Asimismo, muchos de los grupos definidos en la presente se pueden sustituir opcionalmente. El listado en esta sección de definiciones de sustituyentes típicos es a modo de ejemplo y no tiene como fin limitar los sustituyentes definidos en otra parte dentro de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, y similares. “Alquenileno” se refiere a una forma divalente de alquenilo.

“Alcoxi” se refiere a –O-alquilo, en donde alquilo es preferentemente C_1-C_8, C_1-

C_7, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2 o C_1 alquilo.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono ("(C_1-C_{20})alquilo"), preferentemente, 1 a 12 átomos de carbono ("(C_1-C_{12})alquilo"), con mayor preferencia, 1 a 8 átomos de carbono ("(C_1-C_8)alquilo"), o 1 a 6 átomos de carbono ("(C_1-C_6)alquilo"), o 1 a 4 átomos de carbono ("(C_1-C_4)alquilo"). Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, neopentilo, y similares. Alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos de sustituyentes típicos incluyen cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sililo, amino y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo, trifluorometansulfonilo y, combinados, un anillo heteroalicíclico de 5 o 6 miembros. "Haloalquilo", por ejemplo, (C_1-C_8)haloalquilo, se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. "Alquileno" se refiere a una forma divalente de alquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple de carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, y similares. "Alquinileno" se refiere a una forma divalente de alquinilo.

"Amino" se refiere a un grupo $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son hidrógeno.

"(C_6-C_{12})arilo" se refiere a grupos policíclicos de anillos fusionados o monocíclicos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. De manera similar, "(C_5-C_{12})arilo" se refiere a grupos policíclicos de anillos fusionados o monocíclicos de carbono o de 5 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, entre otros, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen halo, trihalometilo, alquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, sulfinilo, sulfonilo, amino y $-NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definieron anteriormente.

"Ciano" se refiere a un grupo -C≡N. Ciano se puede expresar como CN.

"(C_3-C_{10})cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos de carbono de

3 a 10 miembros, de anillos bicíclicos de carbono de 3 a 10 miembros, de anillos bicíclicos fusionados de carbono de 5 miembros/6 miembros o 6 miembros/6 miembros, de anillos fusionados multicíclicos (un sistema de anillos “fusionados” significa que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con cada uno de los demás anillos en el sistema), en donde uno o más de los anillos puede contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y un sistema de anillos de carbono en puente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son, entre otros, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos de sustituyentes típicos incluyen alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, nitro, amino y $–NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definieron anteriormente.

“Halógeno” o el prefijo “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, halógeno se refiere a fluoro o cloro.

“Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente, 1 a 12 átomos de carbono, con mayor preferencia, 1 a 8 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono, en donde 1, 2 o 3 de los átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de NR^x, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2). En general, los heteroátomos, si hay más de un heteroátomo, no son adyacentes entre sí. Algunos ejemplos de heteroalquilos incluyen alquiléteres, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, alquilsulfuros, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de unión. Como se usa en la presente, la referencia a la cadena normal, cuando se usa en el contexto de un grupo de unión, se refiere a la cadena directa de átomos que unen las dos posiciones terminales del grupo de unión. Como en el caso de “alquilo”, los grupos de sustituyentes típicos en “heteroalquilo” incluyen cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sililo, amino y $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo, trifluorometansulfonilo y, combinados, un anillo heteroalicíclico de 5 o 6 miembros. “Heteroalquenilo” se refiere a un heteroalquilo que posee uno o más enlaces dobles carbono-carbono. “Heteroalquileno” se refiere a una forma divalente de heteroalquilo.

“Heteroalquenileno” se refiere a una forma divalente de heteroalquenilo.

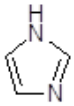
"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos fusionados o monocíclicos de 5 a 12 átomos de anillos de carbono que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillos seleccionados de NR^x, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2) y que, además, tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen $(C_2\text{-}C_7)$heteroarilo de acuerdo con la definición anterior. Los ejemplos de grupos heteroarilo no sustituidos son, entre otros, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen alquilo, cicloalquilo, halo, trihalometilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, amino y $–NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definieron anteriormente. Un heteroarilo aceptable desde el punto de vista farmacéutico es aquel que es lo suficientemente estable como para unirse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y luego administrarse a un paciente que lo necesita. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, entre otros:

pirrol
(pirrolilo)

furano
(furanilo)

tiofeno
(tiofenilo)

pirazol
(pirazolilo)



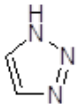
imidazol
(imidazolilo)

isoxazol
(isoxazolilo)

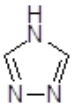
oxazol
(oxazolilo)

isotiazol
(isotiazolilo)

tiazolilo
(triazolilo)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolilo)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolilo)

1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolilo)

1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolilo)

1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolilo)

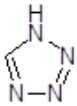
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)

1-tia-2,3-diazol
(1-tia-2,3-diazolilo)

1-tia-2,4-diazol
(1-tia-2,4-diazolilo)

1-tia-2,5-diazol
(1-tia-2,5-diazolilo)

1-tia-3,4-diazol
(1-tia-3,4-diazolilo)

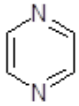


tetrazol
(tetrazolilo)

piridina
(piridinilo)

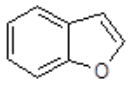
piridazina
(piridazinilo)

pirimidina
(pirimidinilo)

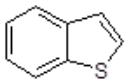


pirazina
(pirazinilo)

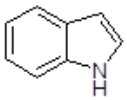
Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillos fusionados adecuados incluyen, entre otros:



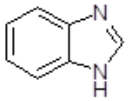
benzofurano
(benzofuranilo)



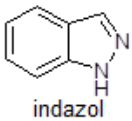
benzotiofeno
(benzotiofenilo)



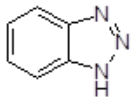
indol
(indolilo)



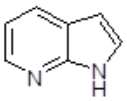
bencimidazol
(bencimidazolilo)



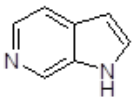
indazol
(indazolilo)



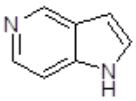
benzotriazol
(benzotriazolilo)



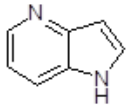
pirrolo [2,3-b] piridina
(pirrolo[2,3-b] piridinilo)



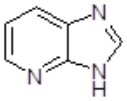
pirrolo[2,3-c] piridina
(pirrolo[2,3-c] piridinilo)



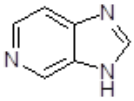
pirrolo[3,2-c] piridina
(pirrolo[3,2-c] piridinilo)



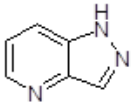
pirrolo[3,2-b]piridina
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



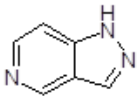
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



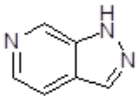
imidazo[4,5-c] piridina
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



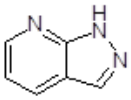
pirazolo[4,3-d] piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinilo)



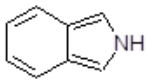
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo [4,3-c] piridinilo)



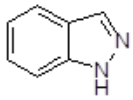
pirazolo[3,4-c] piridina
(pirazolo[3,4-c] piridinilo)



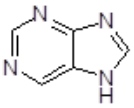
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)



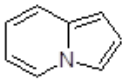
isoindol
(isoindolilo)



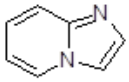
indazol
(indazolilo)



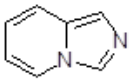
purina
(purinilo)



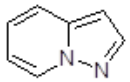
indolizina
(indolininilo)



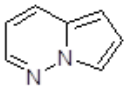
imidazo[1,2-a] piridina
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



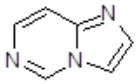
imidazo[1,5-a] piridina
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



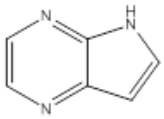
pirazolo[1,5-a] piridina
(pirazolo[1,5-a] piridinilo)



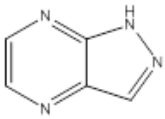
pirrolo [1,2-b]piridazina
(pirrolo [1-2,b] piridazinilo)



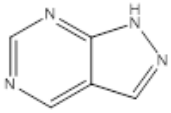
imidazo[1,2-c] pirimidina
(imidazo[1,2-c] pirimidinilo)



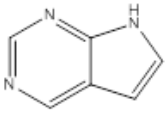
5*H*-pirrolo[3,2-*b*] pirazina



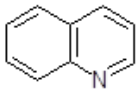
1*H*-pirazolo[4,3-*b*] pirazina



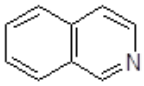
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



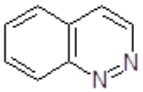
7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



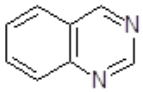
quinolina
(quinolinilo)



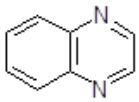
isoquinolina
(isoquinolinilo)



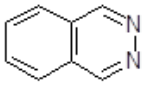
cinolina
(cinolinilo)



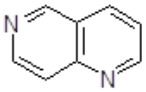
quinazolina
(azaquinazolina)



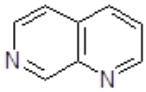
quinoxalina
(quinoxalinilo)



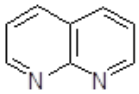
ftalazina
(ftalazinilo)



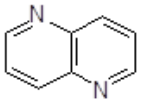
1,6-naftiridina
(1,6- naftiridinilo)



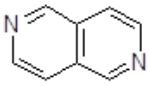
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



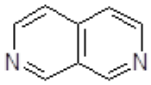
1,8- naftiridina
(1,8- naftiridinilo)



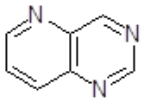
1,5- naftiridina
(1,5- naftiridinilo)



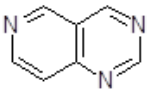
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



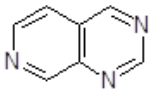
2,7-naftiridina
(2,7- naftiridinilo)



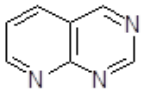
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido [3,2-d]pirimidinilo)



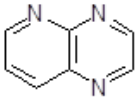
(pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



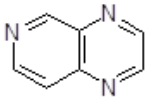
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



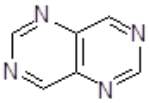
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



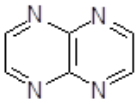
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



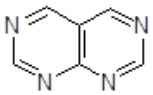
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido [5,4-d]pirimidinilo)

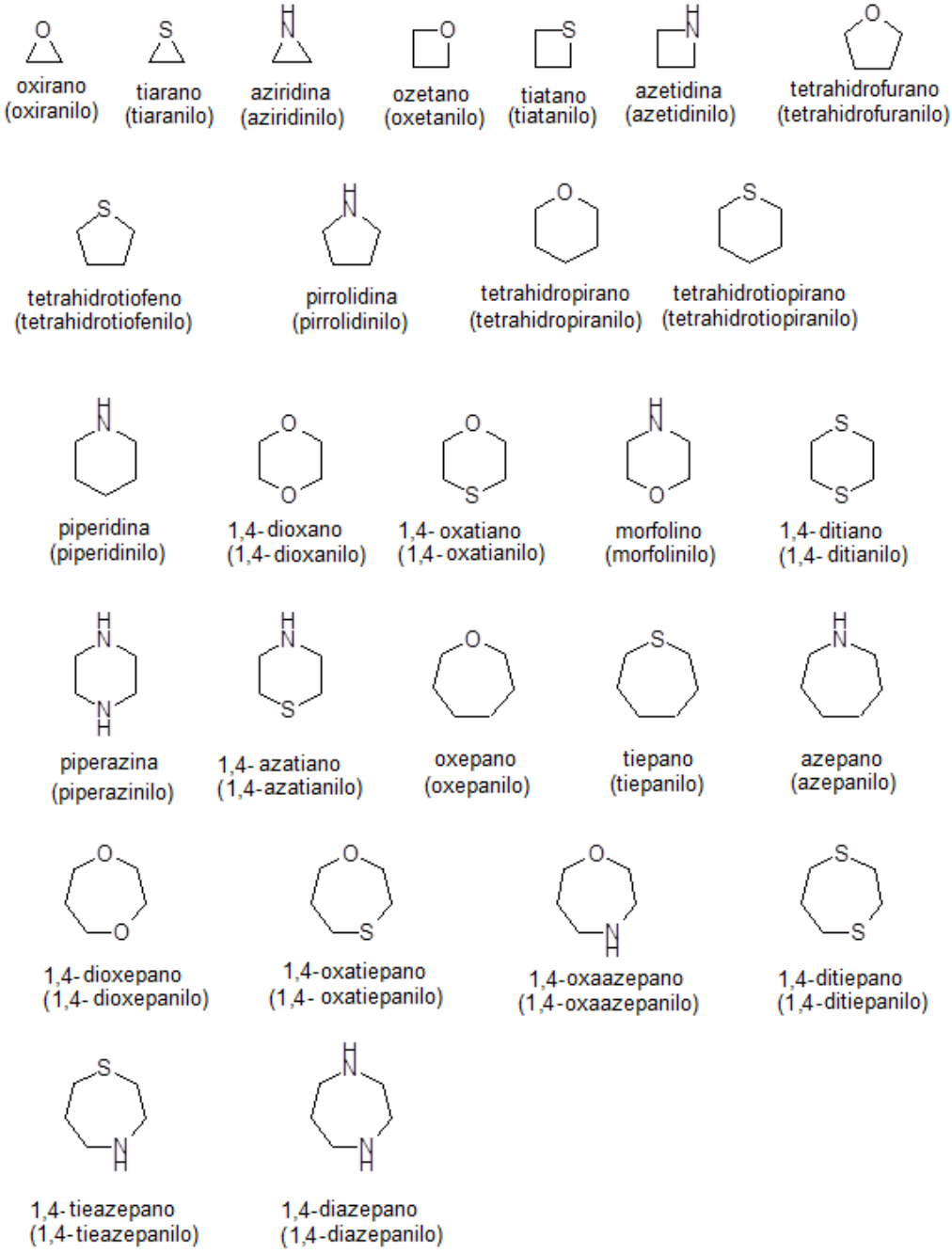


pirazino[2,3-b] pirazina
(pirazino [2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

"Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos fusionados o monocíclicos que tiene de 3 a 12 átomos de anillos que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillos seleccionados de N, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2), y 1-9 átomos de carbono Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los heterociclos preferidos incluyen (C_2-C_6)heterociclos de acuerdo con la definición anterior. Los ejemplos de grupos heteroalicíclicos saturados adecuados incluyen, entre otros:

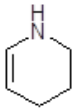


Los ejemplos de grupos heteroalicíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, entre otros:

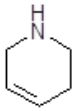
3,4- dihidro -2H-pirano
(3,4- dihidro -2H-piranilo)

5,6- dihidro -2H- pirano
(5,6- dihidro -2H-piranilo)

2H-pirano
(2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

El grupo heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con carboxi, hidroxiéster, o mono o dialquilamino. Además, el heterociclo puede contener puentes, lo que incluye un puente entre carbonos no adyacentes en el heterociclo, en donde el puente contiene 1-2 carbonos y 0-1 heteroátomos seleccionados de NR^x, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2).

"Hidroxi" o “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

"*In vitro*" se refiere a procedimientos que se realizan en un entorno artificial, por ejemplo, en un tubo de ensayo o medio de cultivo, entre otros.

"*In vivo*" se refiere a procedimientos que se realizan dentro de un organismo vivo, tal como un ratón, una rata o un conejo, entre otros.

"Opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o la circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir, pero no necesariamente ocurren, y que la descripción incluye casos en donde el evento o la circunstancia ocurren y casos en los que esto no sucede. Por ejemplo, "grupo heterociclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente lo está, y la descripción incluye situaciones en donde el grupo heterociclo se sustituye con un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo heterociclo no se sustituye con el grupo alquilo.

"Organismo" se refiere a cualquier entidad viva que comprende al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una sola célula eucariota, o tan complejo como un mamífero, que incluye un ser humano.

Un "excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a una sustancia inerte que se agrega a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un compuesto. Ejemplos de excipientes, incluyen entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Como se usa en la presente, la expresión “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto de origen. Estas sales incluyen:

(i) sales de adición ácida, que se pueden obtener mediante la reacción de la base libre del compuesto de origen con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico (D) o (L), ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, y similares; o

(ii) sales que se forman cuando un protón ácido presente en el compuesto de origen se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal álcali, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente, o sales, solvatos, hidratos o profármacos aceptables desde el punto de vista fisiológico/farmacéutico de aquellos, con otros componentes químicos, tales como portadores y excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico/farmacéutico. El objetivo de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Como se usa en la presente, un "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico/fisiológico" se refiere a un portador o diluyente que no ocasiona irritación considerable en un organismo ni anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto administrado.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto administrado que aliviará, en cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

reducir el tamaño del tumor;

inhibir (es decir, ralentizar, en cierta medida, preferentemente, detener) la metástasis tumoral;

inhibir, en cierta medida (es decir, ralentizar, en cierta medida, preferentemente, detener), el crecimiento tumoral, y

aliviar, en cierta medida (o, preferentemente, eliminar), uno o más síntomas asociados al cáncer.

"Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar

un trastorno celular mediado por metiltransferasa y/o sus síntomas relacionados. Particularmente con respecto al cáncer, estos términos significan simplemente que aumentará la expectativa de vida de un individuo afectado con cáncer o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

Descripción detallada

Los esquemas generales para sintetizar los compuestos de la invención se pueden encontrar en la sección de Ejemplos en la presente.

A menos que se indique lo contrario, todas las referencias de la presente a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de estos, y a solvatos, hidratos y complejos de sus sales, que incluyen polimorfos, estereoisómeros y versiones de estos etiquetadas de manera isotópica.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de adición ácida y básicas (incluso disales). Las sales de adición ácida adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Para una reseña sobre sales adecuadas, véase “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente por referencia.

Son de interés las sales de tosilato, clorhidrato y mesilato.

Una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención se puede preparar con facilidad mezclando soluciones del compuesto y el ácido o la base deseados, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada y

solvatada. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el solvente es agua. Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona y d_6-DMSO.

En el alcance de la invención también se incluyen complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped, en donde, a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una reseña de esos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (agosto de 1975), cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

Los polimorfos, profármacos e isómeros (incluso isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) de los compuestos de la invención también se encuentran dentro del alcance de la invención

Los derivados de los compuestos de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica pero se pueden convertir, cuando se los administra a un paciente, en compuestos de la invención, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Esos derivados se denominan "profármacos". Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas descripciones se incorporan en su totalidad en la presente por referencia.

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la invención por determinadas porciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio como "pro-porciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) en donde el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico -

(COOH), un éster de este, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno por (C_1-C_8)alquilo;

(ii) en donde el compuesto contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter de este, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno por (C_1-C_6)alcanoiloximetilo; y

(iii) en donde el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amina de este, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos por (C_1-C_{10})alcanoílo.

Se pueden hallar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco en las referencias antes mencionadas.

Finalmente, algunos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, en consecuencia, existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, también pueden existir como diastereómeros. De manera similar, cuando un compuesto de la invención contiene un grupo ciclopropilo u otro grupo cíclico en donde existe quiralidad, y un grupo alquenilo o alquenileno, los isómeros *cis/trans* (o Z/E) geométricos son posibles. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o una porción aromática, se produce el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de la invención se incluyen todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos y las formas tautoméricas de los compuestos inventivos, que incluyen compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC) o cromatografía de fluido supercrítico (SFC).

De manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto contenga una porción ácida o básica, un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional, y uno o los dos diastereoisómeros se pueden convertir en los enantiómeros puros correspondientes por medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio del nivel medio; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

La invención también incluye compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, en donde uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tal como ^{36}Cl, de flúor, tal como ^{18}F, de yodo, tal como ^{123}I e ^{125}I, de nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tal como ^{32}P, y de azufre, tal como ^{35}S. Determinados compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución del tejido en fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ^{3}H y carbono-14, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de la cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona y d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de estos. Por ejemplo, pueden obtenerse como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para ello se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

Los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención. En general, se administran como una formulación asociada a uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El término "excipiente" se usa en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea el compuesto de la invención. La elección de excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención y los métodos para su preparación serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Las composiciones y los métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19.° edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia.

Administración oral: Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir tragar, de manera que el compuesto ingrese al tubo gastrointestinal, o la administración puede ser bucal o sublingual, de manera que el compuesto ingrese en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o polvos, pastillas (incluso rellenas con líquido), gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluso mucoadhesivos), óvulos, *sprays* y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elíxires. Las formulaciones se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas blandas o duras y, en general, incluyen un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o

agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sachet.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución y rápida desintegración, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, de Liang y Chen (2001), cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente por referencia.

Para las formas de dosis en comprimidos, según la dosis, el fármaco puede estar compuesto por 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosis, más generalmente, de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosis. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el desintegrante comprende de 1% en peso a 25% en peso, preferentemente, de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosis.

En general, los aglutinantes se usan para brindar cualidades de cohesión a la formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden incluir, opcionalmente, tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos generalmente se encuentran en cantidades de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los agentes deslizantes de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

En general, los comprimidos contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. En general, los lubricantes están presentes en cantidades de 0,25% en peso a 10% en peso, preferentemente, de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes

saborizantes, conservantes y agentes que disimulan el sabor.

Los comprimidos de ejemplo contienen hasta alrededor del 80% en peso de fármaco, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 90 % en peso de aglutinante, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 85 % en peso de diluyente, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante y de alrededor de 0,25 % en peso a alrededor de 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de estas pueden ser, alternativamente, granuladas en húmedo, en seco o por fusión, congeladas por fusión o extrudidas antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta, o encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente estadounidense No. 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas, se pueden encontrar en Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

Administración parenteral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluso microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En general, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden

contener excipientes, tales como sales, hidratos de carbono y agentes de amortiguación (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de manera más adecuada como una solución estéril no acuosa o en forma seca como polvo para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógeno.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede lograr fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándares conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

La solubilidad de los compuestos de la invención que se usan en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes mejoradores de la solubilidad. Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Por ello, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen *stents* recubiertos con fármacos y microesferas de PGLA.

Administración tópica

Los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera tópica en la piel o mucosa, es decir, de manera dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para ello incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar mejoradores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección de microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las descripciones de estas referencias se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para ser de

liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Administración por inhalación/intranasal

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, en general, en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula con componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina bruma) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación extendida del activo, un propulsor como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarlo en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (en general, menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método para desmenuzar adecuado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), los blísteres y los cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma de monohidrato, preferentemente, esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador con electrohidrodinámica para producir una fina bruma puede contener de 1µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento, y el volumen de accionamiento puede

variar de 1µl a 100µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los solventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden agregarse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o endulzantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a las formulaciones de la invención para la administración por inhalación/intranasal.

Las formulaciones para la administración por inhalación/intranasal pueden formularse para la liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y de aerosoles, la dosis unitaria se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. En general, las unidades de acuerdo con la invención se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contenga una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria general puede administrarse en una sola dosis o, con más frecuencia, en dosis divididas durante todo el día.

Administración rectal/intravaginal: Los compuestos de la invención se pueden administrar de manera rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea adecuado. Las formulaciones para la administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Administración ocular: Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, en general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Las formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/aural se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de estos, o polímeros que contienen polietilenglicol, a fin de mejorar la solubilidad, la velocidad de disolución, el ocultamiento del sabor, la biodisponibilidad y/o la estabilidad para usar en cualquiera de las formas de administración antes mencionadas.

Por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Para ello, se usan frecuentemente las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las publicaciones PCT N.os WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad en la presente por referencia.

Dosis: La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto que está en tratamiento, la gravedad del trastorno o de la afección, la velocidad de administración, la eliminación del compuesto y el criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosis eficaz generalmente se encuentra en el rango de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 35 mg/kg/día, en una dosis única o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería de alrededor de 0,07 a alrededor de 7000 mg/día, preferentemente, de alrededor de 0,7 a alrededor de 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún más altas sin causar ningún efecto secundario perjudicial; por lo general, esas dosis más altas se dividen en varias dosis más bajas para la administración durante todo el día.

Kit de las partes: En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección particular, se encuentra dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden combinar de manera conveniente en forma de un

kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por ello, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, en donde al menos una contiene un compuesto de la invención, y medios para retener dichas composiciones por separado, tal como un recipiente, una botella dividida o una bolsita de aluminio dividida. Un ejemplo de este kit es el envase de blíster conocido que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosis, por ejemplo, oral y parenteral, para la administración de composiciones separadas en diferentes intervalos de dosis o para la titulación de las composiciones separadas entre sí. Para ello, el kit generalmente incluye instrucciones para la administración y un ayuda memoria.

EJEMPLOS

Para algunas de las etapas descritas puede ser necesario proteger las posibles funciones reactivas que no se desea que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso, podrá utilizarse todo radical protector compatible. En particular, se pueden usar los métodos de protección y desprotección, tales como los descritos por T.W. Greene (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones en la presente y las preparaciones de los materiales de inicio novedosos utilizados en la presente son reactivos convencionales y adecuados, y las condiciones de reacción para su actividad o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados, serán conocidos para las personas del oficio de nivel medio en referencia a los precedentes en la literatura y los ejemplos y las preparaciones de la presente.

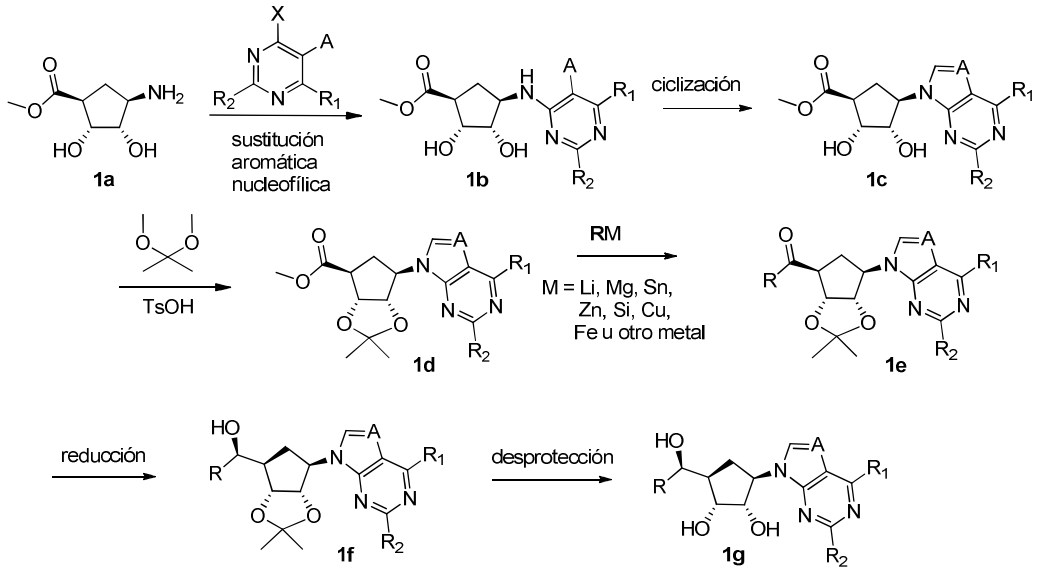
En la presente se utilizarán las siguientes abreviaturas:

Ac (acetilo); AcCl (cloruro de acetilo); AcOH o HOAc (ácido acético); Ac_2O (anhídrido acético); ac. (acuoso); Boc o boc (*ter*-butoxicarbonilo); ca. (alrededor de o aproximadamente); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); CH_2Cl_2 y/o DCM (diclorometano); DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre); DCE (dicloroetano); DEA (dietilamina); DIBAL o DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio); DIC (diisopropilcarbodiimida); DIPEA o base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina); DMA (dimetilacetamida); DMF (dimetilformamida);DME (etilenglicol); DMP (periodinano de Dess-Martin); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado); EDC o EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida); Et (etilo); Et_3N o TEA

(trietilamina); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Et_2O (dietiléter); g o gm (gramo o gramos); HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HBTU (hexafluorofosfato de *o*-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HMPT (Tris(dimetilamino)fosfina); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); HOBT (1-hidroxi benzotriazol); h (hora u horas, según corresponda); iBu (isobutilo); IPA (alcohol de *iso*-propilo); iPr (isopropilo); iPrOAc (acetato de isopropilo); KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio); KOAc (acetato de potasio); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masa); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); Me (metilo); MeOH (metanol); MeOD (metanol deuterado); MeCN (acetonitrilo); m o min (minuto o minutos, según corresponda); mg (miligramo o miligramos); Ms (metilsulfonilo); MsCl (cloruro de metansulfonilo); N (normal); NBS (N-bromosuccinimida); NFSI (*N*-fluorodibencensulfonimida); NMR (resonancia magnética nuclear); nBu (n-butilo); nBuLi (n-butil litio); nPr (n-propilo); Pd/C (paladio sobre carbón); $Pd_2(dba)_3$ (*tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0)); $Pd(dppf)Cl_2$ ([1,1′-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)); Ph (fenilo); PTSA o pTSA (ácido p-toluensulfónico); Rt (tiempo de retención); rt (temperatura ambiente); RuCl(*p*-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] ([*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(amino-κ*N*)-1,2-difeniletil]-4-metilbencensulfonamidato-κ*N*]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)bencen]-rutenio); s o seg (segundo o segundos, según corresponda); Selectfluor (*N*-clorometil-*N*′-fluorotrietilendiamonio bis(tetrafluoroborato)); SEM (2-trimetilsililetoximetoxi); SFC (cromatografía de fluido supercrítico); Si-Thiol (sílice 1-propantiol); T3P (anhídrido propilfosfónico); TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio); TBDMSCl (cloruro de t-butil-dimetilsililo); TBME o MTBE (*ter*-butil metiléter); *t*-BuOH (2-metil-2-propanol, *ter*-butanol o alcohol de *ter*-butilo); TDA-1 (Tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina o Tris(3,6-dioxaheptil) amina); TEA, NEt_3 o Et_3N (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); THP (tetrahidropirán); TLC (cromatografía de capa delgada); TMS (trimetilsililo); TMSCl (cloruro de trimetilsililo); $TMSCF_3$ (trimetil(trifluorometil)silano); Tos o tosil (4-toluensulfonilo); TOSMIC (isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo); UV (ultravioleta).

<u>Esquema de síntesis generales para compuestos de carbonucleósidos</u>

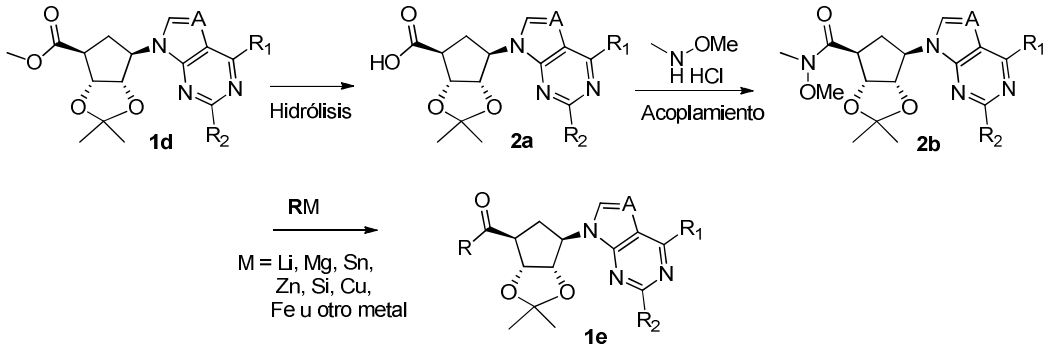
Esquema 1:



Como se ejemplifica en el **Esquema 1**, un compuesto tal como **1a** se puede adquirir o sintetizar (*Chem. Rev.*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686). En general, metil (1S,2R,3S,4R)-4-amino-2,3-dihidroxiciclopentan-1-carboxilato puede reaccionar con una pirimidina funcionalizada de manera adecuada u otro heterociclo para obtener compuestos tales como **1b**. Esta reacción se puede lograr mediante sustitución aromática nucleofílica estándar usando condiciones tales como diisopropiletilamina o trimetilamina en DMSO, DMA o DMF, o condiciones usando fluoruro de cesio en DMSO. Una condición de reacción alternativa puede incluir reacciones de acoplamiento de metales, tales como acoplamientos de paladio. La ciclización de compuestos tales como **1b** para obtener compuestos tales como **1c** se puede llevar a cabo en diversas condiciones que incluyen condensaciones o acoplamientos de metales, según el tipo atómico de A. La protección del diol para producir **1d** se puede realizar usando acetona o 2,2-dimetoxipropano en ácido leve. Los ésteres tales como **1d**, se convierten en alquil y arilcetonas, tales como **1e**, usando reactivos de alquil y arilmetal, tales como Grignards de alquilo y arilo (M= Mg), reactivos de alquil y arillitio, alquil y arilcupratos, alquil y arilzincatos, así como otros reactivos organometálicos. En general, estas reacciones se realizan en solventes etéreos, tales como THF, MeTHF, dioxano o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 °C a 60 °C. Las alquil y arilcetonas, tales como **1e**, se pueden convertir en alcoholes secundarios, tales como **1f**, usando reactivos reductores, tales como NaBH4, LiBH4, LiAlH4, DIBAL y otros. En general, estas reacciones se pueden realizar en una variedad de solventes, tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros, a diversas temperaturas. Las alquil y arilcetonas, tales como **1e**, preferentemente, se pueden convertir en alcoholes secundarios enriquecidos

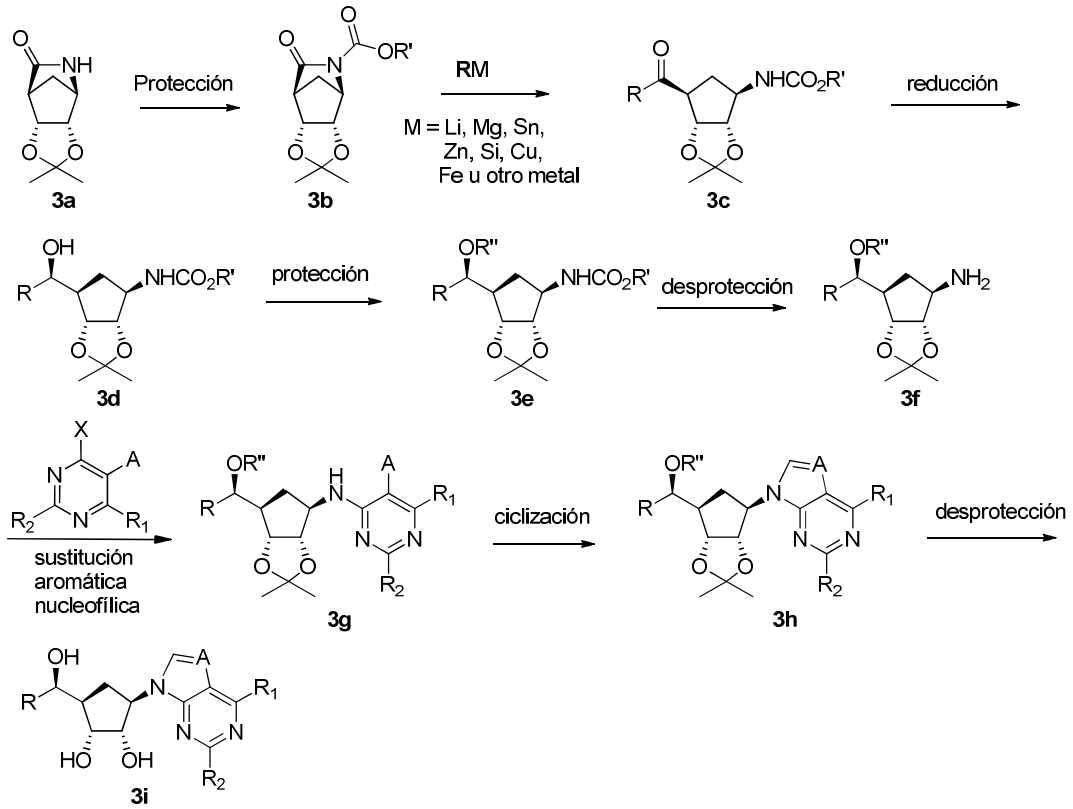
diastereoméricamente, tales como **1f**, en condiciones reductoras quirales, tales como RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] y formiato de sodio (*J. Org. Chem,* 2014, *79*, 3238-3243). Generalmente, estas reacciones se realizan en solvente EtOAc y a temperatura ambiente. Por último, los compuestos, tales como **1f**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de triol, tales como **1g**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o temperatura ambiente. En cada etapa, los compuestos se pueden purificar mediante técnicas estándares, tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **1f** o **1g** se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

Esquema 2:



Como se ejemplifica en el **Esquema 2**, se pueden hidrolizar compuestos tales como **1d** con una base para obtener el ácido **2a**. En general, estas reacciones se realizan usando una fuente de hidróxido, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio u otras. Los compuestos similares al ácido carboxílico **2a** se convierten en compuestos, tales como la amida de Weinreb **2b**, mediante el tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina HCl y reactivos de acoplamiento de amida estándares, tales como HOBT y EDCI, T3P o HATU con una base, tal como DIPEA o TEA. Generalmente, estas reacciones se realizan en solventes, tales como DMF o THF, a temperaturas en un rango de 0 °C a 60 °C. Las amidas de Weinreb, tales como **2b**, se convierten en alquil y arilcetonas, tales como **1e**, usando reactivos de alquil y arilmetal, tales como Grignards de alquilo y arilo (M= Mg), reactivos de alquil y arillitio, alquil y arilcupratos, alquil y arilzincatos, así como otros reactivos organometálicos. En general, estas reacciones se realizan en solventes etéreos, tales como THF, MeTHF, dioxano o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 °C a 60 °C.

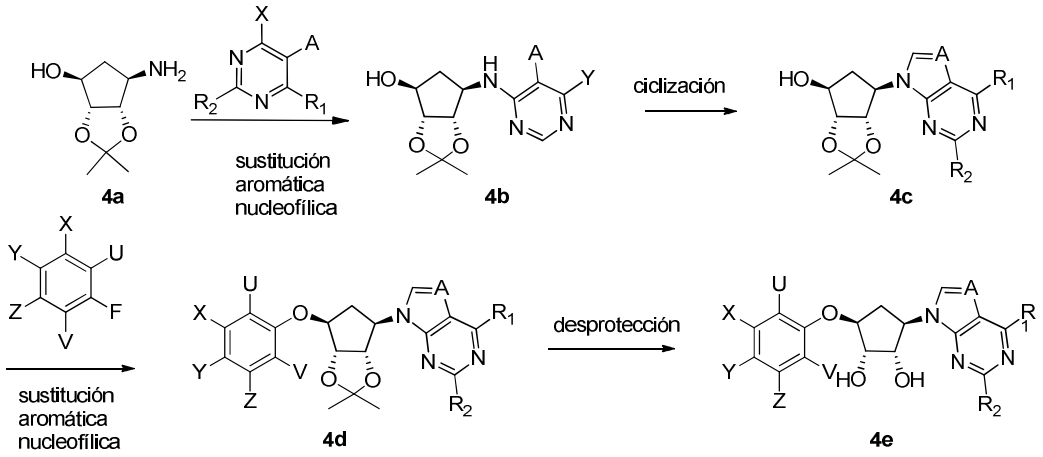
Esquema 3:



Como se ejemplifica en el **Esquema 3**, un compuesto tal como **3a** [(3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetiltetrahidro-4,7-metano[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6(3aH)-ona] se puede adquirir o sintetizar (*Chem. Rev.*, 2012, 112 (8), 4642–4686) y se puede proteger como el carbamato usando reactivos tales como anhídrido de Boc o cloruro de benzoílo, que producen lactamas tales como **3b**. Las lactamas activadas (**3b**) se convierten en alquil y arilcetonas, tales como **3c**, usando reactivos de alquil y arilmetal, tales como Grignards de alquilo y arilo (M= Mg), reactivos de alquil y arillitio, alquil y arilcupratos, alquil y arilzincatos, así como otros reactivos organometálicos. En general, estas reacciones se realizan en solventes etéreos, tales como THF, MeTHF, dioxano o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 ℃ a 60 ℃. Las alquil y arilcetonas, tales como **3c**, se pueden convertir en alcoholes secundarios, tales como **3d**, usando reactivos reductores, tales como NaBH4, LiBH4, LiAlH4, DIBAL y otros. En general, estas reacciones se pueden realizar en una variedad de solventes, tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros, a diversas temperaturas. Las alquil y arilcetonas, tales como **3c**, preferentemente, se pueden convertir en alcoholes secundarios enriquecidos diastereoméricamente, tales como **3d**, en condiciones reductoras quirales, tales como

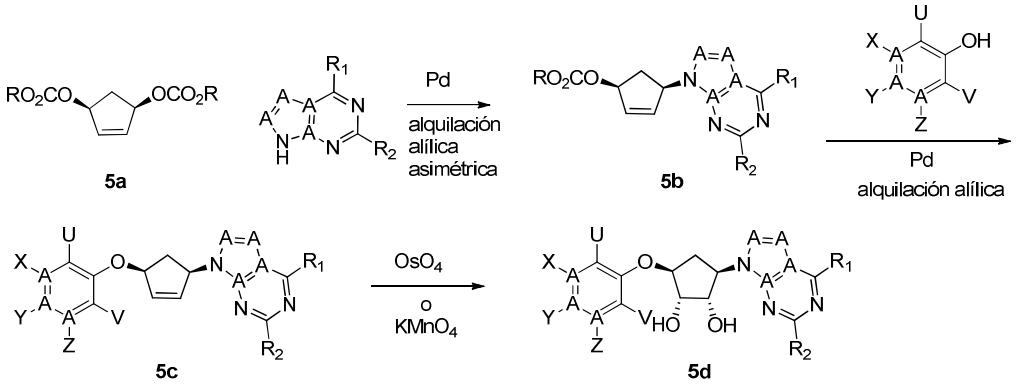
RuCl(*p*-cimeno)[(*S,S*)-Ts-DPEN] y formiato de sodio (*J. Org. Chem,* 2014, *79*, 3238-3243). Generalmente, estas reacciones se realizan en solvente EtOAc y a temperatura ambiente. El alcohol resultante, tal como **3d**, se puede proteger con diversos reactivos que proporcionan estrategias de desprotección ortogonal al carbamato instalado anteriormente en la vía. Tales reactivos incluyen TMSCl, TESCl, TBDMSCl, TIPSCl, entre otros. Los compuestos tales como **3e** se pueden desproteger para obtener compuestos tales como **3f** mediante diversos métodos según qué carbamato se haya instalado. Los ejemplos incluyen el uso de solución de ácido trifluoroacético diluido en el caso de carbamato Boc o hidrogenólisis con catalizador de Pd y gas de hidrógeno en el caso de carbamato de benzoílo. Los compuestos tales como **3f** pueden reaccionar con heterociclos sustituidos de manera adecuada en una sustitución aromática nucleofílica para obtener compuestos tales como **3g**. Estas reacciones se suelen lograr usando bases orgánicas, tales como diisopropiletilamina o trimetilamina en DMSO, DMA o DMF, o condiciones usando fluoruro de cesio en DMSO. Una condición de reacción alternativa puede incluir reacciones de acoplamiento de metales, tales como acoplamientos de paladio. La ciclización de compuestos tales como **3g** para obtener compuestos tales como **3h** se puede llevar a cabo en diversas condiciones que incluyen condensaciones o acoplamientos de metales según el tipo atómico de A. Por último, los compuestos tales como **3h** se pueden desproteger para revelar los compuestos de triol tales como **3i** mediante el tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o temperatura ambiente. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar mediante técnicas estándares tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **3d** o cualquier compuesto en adelante se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

Esquema 4:



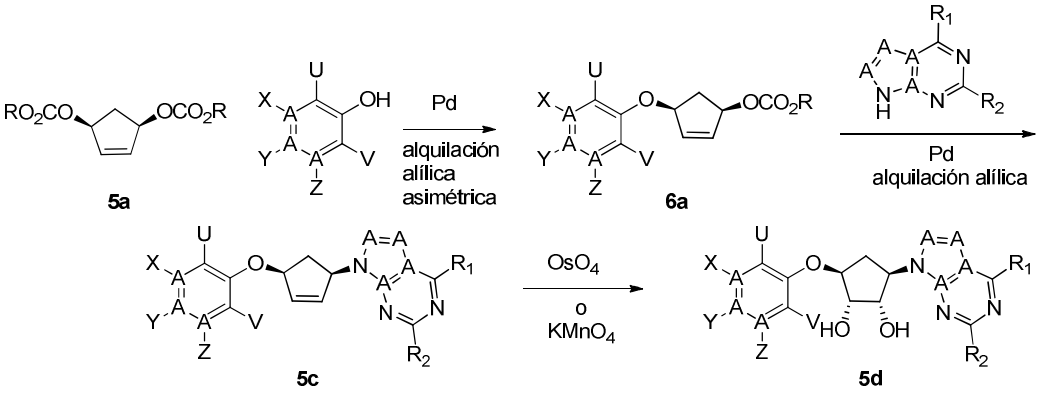
Como se ejemplifica en el **Esquema 4**, un compuesto tal como **4a** [(3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol] se puede adquirir o sintetizar [*J. Perkin Trans. I*, 1985, 1437; *Tetrahedron Letters*, 2000, (41) 9537-9530]. Los compuestos tales como **4a** se pueden someter a sustitución aromática nucleofílica con el heterociclo sustituido de manera adecuada para obtener compuestos tales como **4b**. La ciclización de compuestos tales como **4b** para obtener compuestos tales como **4c** se puede llevar a cabo en diversas condiciones que incluyen condensaciones o acoplamientos de metales según el tipo atómico de A. Los compuestos tales como **4c** se pueden someter a sustitución aromática nucleofílica con el fluorobenceno sustituido de manera adecuada para obtener fenol éteres tales como **4d**. Por último, los compuestos tales como **4d**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de diol, tales como **4e**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o temperatura ambiente. En cada etapa, los compuestos se pueden purificar mediante técnicas estándares, tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **4a** o cualquier otro compuesto en adelante se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

Esquema 5:



Como se ejemplifica en el **Esquema 5**, los compuestos tales como **5a** se pueden adquirir o sintetizar (*Chemical Science*, 2010, 1, p427; *Journal of the American Chemical Society*, 2000, *122*, p5947; *Organic Letters*, 2012, *14*(**9**), p2254). Los compuestos tales como **5a** se pueden someter a alquilación alílica asimétrica con heterociclos sustituidos de manera adecuada usando diversos catalizadores de paladio y ligandos quirales para formar compuestos tales como **5b**. Los compuestos tales como **5b** se pueden someter a alquilación alílica con fenoles o hidroxiheterociclos sustituidos de manera adecuada usando diversos catalizadores de paladio y ligandos para formar compuestos tales como **5c**. Los compuestos tales como **5c** se pueden dihidroxilar para formar dioles tales como **5d** usando reactivos tales como tertróxido de osmio o permanganato de potasio. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar mediante técnicas estándares, tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **5d** se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

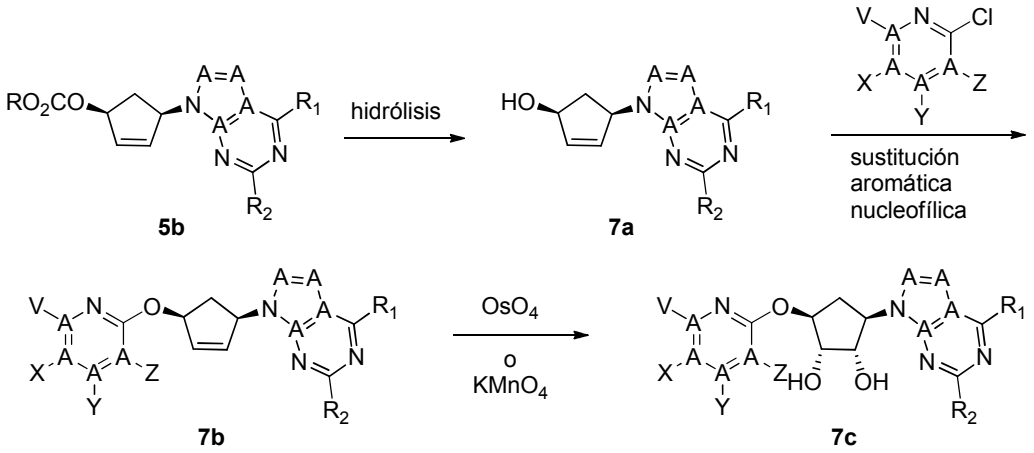
Esquema 6:



Como se ejemplifica en el **Esquema 6**, los compuestos tales como **5a** se pueden

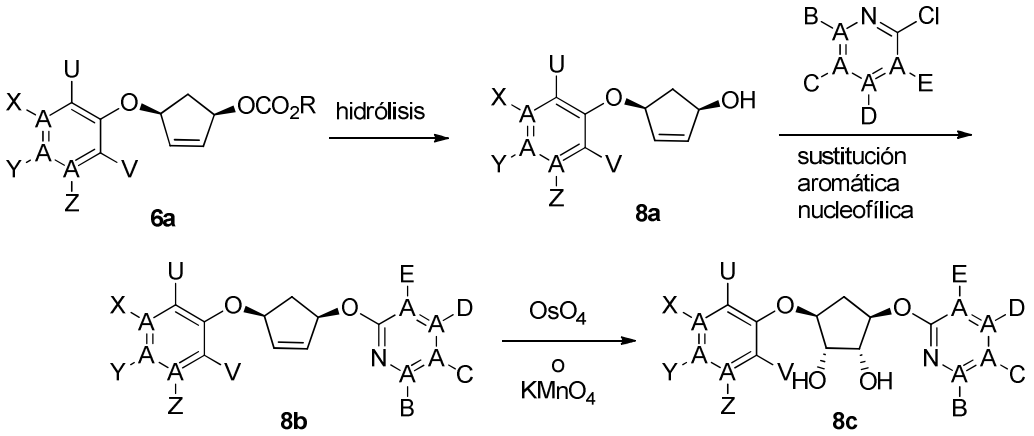
someter a alquilación alílica asimétrica con fenoles o hidroxiheterociclos sustituidos de manera adecuada usando diversos catalizadores de paladio y ligandos quirales para formar compuestos tales como **6a**. Los compuestos tales como **6a** se pueden someter a alquilación alílica con heterociclos sustituidos de manera adecuada usando diversos catalizadores de paladio y ligandos para formar compuestos tales como **5c**. Los compuestos tales como **5c** se pueden dihidroxilar para formar dioles tales como **5d** usando reactivos tales como tertróxido de osmio o permanganato de potasio.

Esquema 7:



Como se ejemplifica en el **Esquema 7**, los compuestos tales como **5b** se pueden hidrolizar para obtener compuestos tales como **7a** usando una fuente de hidróxido, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio u otras. Los compuestos tales como **7a** se pueden someter a sustitución aromática nucleofílica con el heterociclo sustituido de manera adecuada para obtener compuestos tales como **7b**. Los compuestos tales como **7b** se pueden dihidroxilar para formar dioles tales como **7c** usando reactivos tales como tertróxido de osmio o permanganato de potasio. En cada etapa, los compuestos se pueden purificar mediante técnicas estándares, tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **7c** se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

Esquema 8:

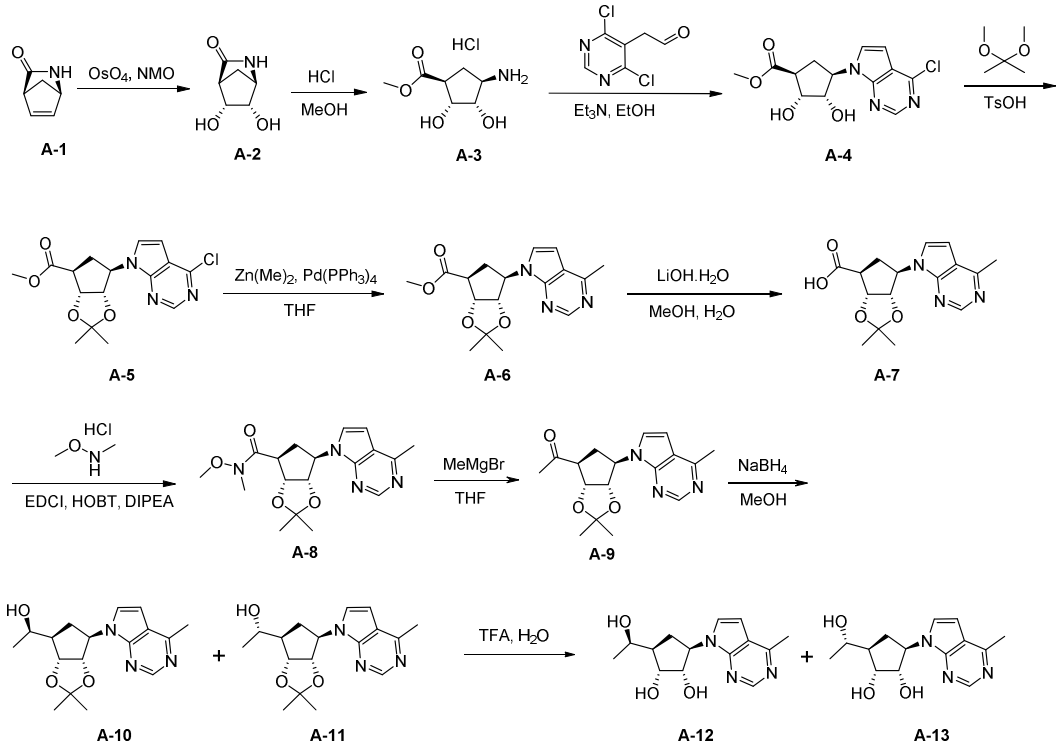


Como se ejemplifica en el Esquema 8, los compuestos tales como **6a** se pueden hidrolizar a compuestos tales como **8a** usando una fuente de hidróxido, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio u otras. Los compuestos tales como **8a** se pueden someter a sustitución aromática nucleofílica con el heterociclo sustituido de manera adecuada para obtener compuestos tales como **8b**. Los compuestos tales como **8b** se pueden dihidroxilar para formar dioles tales como **8c** usando reactivos tales como tertróxido de osmio o permanganato de potasio. En cada etapa, los compuestos se pueden purificar mediante técnicas estándares, tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC. De ser necesario, la separación de los diastereómeros de **8c** se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener diastereómeros simples.

Ejemplo 1 (Esquema A): Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (A-12)

Ejemplo 2 (Esquema A): Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (A-13)

Esquema A



Etapa 1: Síntesis de (1R,4S,5R,6S)-5,6-dihidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona (A-2)

A una mezcla bifásica de color amarillo claro de (1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona **A-1** (*Chemical Reviews*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686) (100 g, 916 mmol) y NMO (118 g, 1,01 mol) en alcohol de isoamilo (500 ml) y agua (500 ml), se agregó 2,5 % de OsO_4 en t-BuOH (1,5 g, 5,9 mmol, 76 ml) a temperatura ambiente (15 ^oC). La mezcla se calentó a 70 ^oC durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente (15 ^oC). Se agregó $NaHSO_3$ (12 g) y se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío para obtener un crudo (150 g) como un sólido oscuro que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con MeOH en DCM = 10 % para obtener **A-2** (90 g, 69 %) como un sólido rosa claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (br. s., 1H), 5.00 (dd, J=21.3, 22.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.93 - 1.67 (m, 2H)

Etapa 2: Síntesis de metil (1S,2R,3S,4R)-4-amino-2,3-dihidroxiciclopentan-1-carboxilato-HCl (A-3)

El compuesto **A-2** (33 g, 231 mmol) se agregó a HCl 4N en MeOH (500 ml) a temperatura ambiente (15 ^oC). La suspensión se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC)

durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en DCM y se filtró. El sólido se lavó con DCM y se secó al vacío para obtener **A-3** (45 g, 92%) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 176; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 4.27 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.97 (dt, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 2.49 (td, J=8.5, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (td, J=9.2, 13.7 Hz, 1H)

Etapa 3: Síntesis de (1S,2R,3S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentan-1-carboxilato de metilo (A-4)

A un compuesto **A-3** de suspensión blanca (42 g, 200 mmol) y 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (40 g, 209 mmol) en EtOH (400 ml), se agregó Et_3N (40,4 g, 400 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío a alrededor de 100 ml. El residuo se vertió en NH_4Cl acuoso (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **A-4** crudo (60 g, >99%) como una goma roja, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 312

Etapa 4: Síntesis de metil (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxilato (A-5)

A una solución del compuesto crudo **A-4** (60 g, 192 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (300 ml) y acetona (300 ml) se agregó $TsOH.H_2O$ (40 g, 212 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante 1 hora. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). El extracto se lavó con salmuera, se concentró al vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para obtener **A-5** (42 g, 62%) como una goma amarilla que se solidificó en reposo. LCMS [M+1] 352; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.12 (ddd, J=5.3, 7.6, 10.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

Etapa 5: Síntesis de metil (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxilato (A-6)

A una solución de **A-5** (15 g, 42,6 mmol) en THF seco (125 ml), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,97 g, 1,71 mmol). A la solución amarilla resultante se agregó solución 1 M de $Zn(Me)_2$ (171 ml, 171 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 cuatro veces. La

solución amarilla se calentó a reflujo durante 3 horas y cambió a una solución oscura. La mezcla se vertió cuidadosamente en NH_4Cl acuoso frío (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (18 g) como una goma incolora. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para obtener **A-6** (13,5 g, 96 %) como una goma amarilla. $[\alpha]^{20}_D$ -21,57° (c= 8,4 mg/ml, metanol). LCMS [M+1] 332; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.74 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)

Etapa 6: Síntesis de ácido (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxílico (A-7)

Una mezcla de **A-6** (13 g, 33 mmol) y LiOH (2,8 g, 66,7 mmol) en THF (100 ml)/H_2O (100 ml) se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 4 h. La TLC (DCM/MeOH=10/1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml x 2). A la capa acuosa se agregó H_3PO_4 (3,6 g, 37 mmol) y se extrajo con EtOAc/THF (50 ml/50 ml x 5). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **A-7** (8,9 g, 84%) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 318; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 6.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 2H), 3.18 (ddd, J=4.8, 7.8, 10.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

Etapa 7: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-N-metoxi-N,2,2-trimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamida (A-8)

A una suspensión de **A-7** crudo (7 g, 22,1 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (4,30 g, 44,1 mmol) en THF (140 ml), se agregaron DIPEA (11,4 g, 88,2 mmol) y 50 % de T3P (28,1 g, 25,8 ml, 44,1 mmol) a temperatura ambiente (15 °C). La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 h. La LCMS mostró que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso, $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **A-8** (7,3 g, 91,8 %) como una goma amarilla. $[\alpha]^{20}_D$ +27.30° (c= 2.82 mg/ml, metanol); LCMS [M+1] 361; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.31 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.91

(dd, J=5.6, 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

Etapa 8: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ona (A-9)

A una solución de color amarillo claro de **A-8** (130 mg, 0,361 mmol) en THF (5,39 ml), se agregó MeMgBr (solución 3,0 M en dietiléter, 0,144 ml, 0,433 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (40 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto **A-9** crudo (110 mg, 97%) como un aceite amarillo y se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.

Etapa 9: Síntesis de (R)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (A-10) y (S)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (A-11)

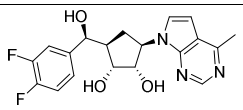
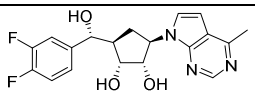
A una solución amarilla de **A-9** (110 mg, 0,349 mmol) en MeOH seco (6 ml), se agregó $NaBH_4$ (26 mg, 0,698 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido blanco (150 mg) que se separó mediante SFC quiral para obtener **A-10** (62 mg, 56 %) y **A-11** (61 mg, 55 %) y se usó en el estado en que se encontraba.

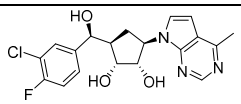
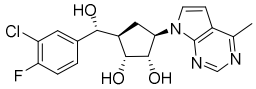
Etapa 10: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (A-12) y (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (A-13)

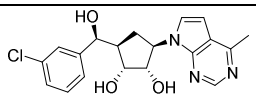
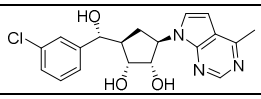
A una suspensión de **A-10** (74 mg, 0,02 mmol) en H_2O (1 ml), se agregó TFA (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 2 h. Se agregó lentamente K_2CO_3 acuoso saturado (10 ml) a la mezcla (0 °C) hasta alcanzar pH 7-8. Se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **A-12** (34 mg, 53 %). LCMS [M+1] 278; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.37 (dd, J=5.8, 9.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=2.9, 5.6 Hz, 1H), 3.81 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (td, J=8.3, 12.7 Hz, 1H), 2.07 (ddt, J=2.8, 5.9, 9.0 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=9.3, 10.9, 12.7 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H)

A una suspensión amarilla de **A-11** (74 mg, 0,23 mmol) en H_2O (1,5 ml), se agregó por goteo TFA (1,5 ml) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 2 h, luego se ajustó a pH=7 con 20 % de K_2CO_3. La fase acuosa se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **A-13** (45 mg, 70 %). LCMS [M+1] 278; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 7.61 (d, J=3.53 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=3.53 Hz, 1 H), 5.03 - 5.12 (m, 1 H) , 3.92 - 4.30 (dd, J=8.60, 5.95 Hz, 1 H), 3.92 - 4.03 (m, 2 H) , 2.70 (s, 3 H), 2.28 (dt, J=12.57, 8.27 Hz, 1 H), 2.06 (tt, J=8.71, 4.30 Hz, 1 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 1.22 (d, J=6.62 Hz, 3 H)

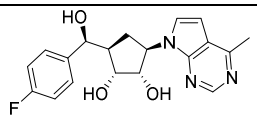
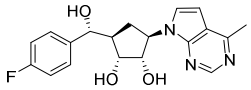
Los Ejemplos 3-16 se prepararon usando una química similar en el Esquema A utilizando el reactivo de Grignard apropiado para la Etapa 8.

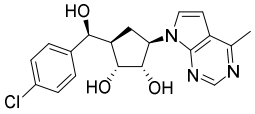
Ejemplo 3: Bromuro de 3,4-difluorofenil magnesio		375,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 7.65 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 6.70 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 4.80 (br. s., 1 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 3.94 (d, J=4.18 Hz, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.00 (dt, J=12.93, 8.72 Hz, 1 H) 1.60 (ddd, J=12.87, 10.78, 8.25 Hz, 1 H)
Ejemplo 4: Bromuro de 3,4-difluorofenil magnesio		375,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 7.68 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 6.73 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.68 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 4.80 (br. s., 1 H) 4.67 (br. s., 1 H) 4.23 (dd, J=8.14, 5.72 Hz, 1 H) 3.85 - 3.94 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.23 (tt, J=8.72, 4.37 Hz, 1 H) 1.85 (dt, J=12.98, 8.36 Hz, 1 H) 1.78 (dt, J=12.87, 9.74 Hz, 1 H)

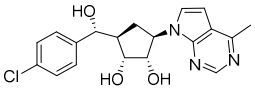
Ejemplo 5: Bromuro de 3-cloro-4-fluorofenil magnesio		391,80 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-cloro-4-fluorofenil) (hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.64 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.26, 1.76 Hz, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 6.69 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 4.80 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.58 - 4.62 (m, 1 H) 4.57 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.28 (dt, J=9.57, 6.00 Hz, 1 H) 3.94 (br. s., 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.22 - 2.28 (m, 1 H) 2.00 (dt, J=12.98, 8.80 Hz, 1 H) 1.60 (ddd, J=12.87, 10.78, 8.25 Hz, 1 H)
Ejemplo 6: Bromuro de 3-cloro-4-fluorofenil magnesio		391,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-cloro-4-fluorofenil) (hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.66 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 6.71 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 4.80 (t, J=4.51 Hz, 1 H) 4.66 (br. s., 1 H) 4.23 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.19 - 2.27 (m, 1 H) 1.86 (dt, J=12.82, 8.45 Hz, 1 H) 1.78 (dt, J=12.87, 9.74 Hz, 1 H)

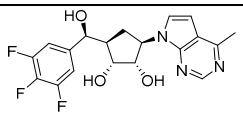
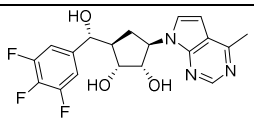
Ejemplo 7: Bromuro de 3-clorofenil magnesio		373,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-clorofenil) (hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 - 8.63 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 6.66 - 6.73 (m, 1 H) 5.66 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.93 - 5.03 (m, 1 H) 4.79 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.57 - 4.62 (m, 1 H) 4.55 (br. s., 1 H) 4.30 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 3.95 (br. s., 1 H) 2.58 - 2.67 (m, 3 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H)
Ejemplo 8: Bromuro de		373,80 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-clorofenil) (hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-

3-clorofenil magnesio			pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.67 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.29 - 7.32 (m, 1 H) 7.27 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.65 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 4.81 (t, J=4.40 Hz, 1 H) 4.67 (br. s., 1 H) 4.24 (br. s., 1 H) 3.91 (br. s., 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.24 (dt, J=8.47, 4.35 Hz, 1 H) 1.81 - 1.88 (m, 1 H) 1.75 - 1.81 (m, 1 H)

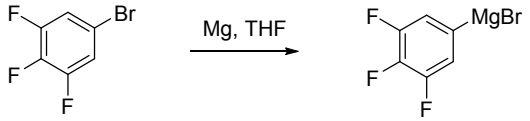
Ejemplo 9: Bromuro de 3-fluorofenil magnesio		357,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.62 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.50, 5.81 Hz, 2 H) 7.13 (t, J=8.93 Hz, 2 H) 6.68 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 4.76 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 4.59 (dd, J=6.79, 4.71 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.32 (dt, J=9.60, 6.08 Hz, 1 H) 3.99 (br. s., 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.26 (q, J=7.34 Hz, 1 H) 1.96 (dt, J=12.72, 8.80 Hz, 1 H) 1.49 - 1.64 (m, 1 H)
Ejemplo 10: Bromuro de 3-fluorofenil magnesio		357,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 7.65 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 7.11 (t, J=8.36 Hz, 2 H) 6.73 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 4.93 (q, J=9.02 Hz, 2 H) 4.78 (d, J=4.40 Hz, 2 H) 4.19 - 4.26 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.18 - 2.28 (m, 1 H) 1.86 (dt, J=13.04, 8.45 Hz, 1 H) 1.71 - 1.82 (m, 1 H)

Ejemplo 11: Bromuro de 4-clorofenil magnesio		373,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.58 (ddd, J=12.90, 10.64, 8.13 Hz, 1 H) 1.98 (dt, J=12.93, 8.70 Hz, 1 H)

			2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.58 - 2.66 (m, 3 H) 3.96 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.25 - 4.35 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 1 H) 4.58 (d, J=4.28 Hz, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 5.57 (br. s., 1 H) 6.70 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 4 H) 7.64 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H)
Ejemplo 12: Bromuro de 4-clorofenil magnesio		373,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.73 - 1.92 (m, 2 H) 2.22 (tt, J=8.67, 4.23 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 3.84 - 3.96 (m, 1 H) 4.24 (dd, J=8.44, 5.50 Hz, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.73 - 4.89 (m, 2 H) 4.89 - 5.01 (m, 1 H) 5.56 (br. s., 1 H) 6.76 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 4 H) 7.71 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

Ejemplo 13: bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-hidroxi(3,4,5-trifluorofenil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 7.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 6.63 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 4.88 - 4.95 (m, 1 H) 4.74 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 2 H) 4.18 (dt, J=9.52, 6.02 Hz, 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 2.56 (s, 2 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 1.97 (dt, J=12.82, 8.67 Hz, 1 H) 1.57 (ddd, J=12.60, 10.95, 8.58 Hz, 1 H)
Ejemplo 14: bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-hidroxi(3,4,5-trifluorofenil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 7.58 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.69, 6.93 Hz, 2 H) 6.64 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.75 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.86 (dt, J=10.07, 8.39 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.75 (t, J=4.62 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.15 (dt, J=8.14, 6.16 Hz, 1 H) 3.85 (q, J=4.40 Hz, 1 H) 2.57 (s, 2 H) 2.17 (dq, J=8.80, 4.40 Hz, 1 H) 1.77 (dt, J=12.98, 8.36 Hz, 1 H) 1.69 (dt, J=12.87, 9.85 Hz, 1 H)

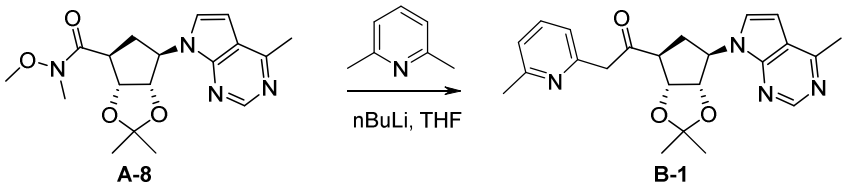
Síntesis de bromuro de (3,4,5-trifluorofenil)magnesio (para los Ejemplos 13 & 14)



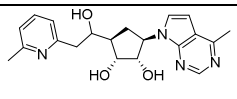
A una mezcla de magnesio (264 mg, 11,0 mmol) y THF (5 ml) se agregó yodo (5,0 mg) y una solución de 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno (211 mg, 1 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se calentó a 60 ºC, y se agregó por goteo una solución de 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno (1,9 g, 9 mmol) en THF (4,5 ml). La reacción se calentó durante dos horas, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Los Ejemplos 15 & 16 (Esquema B) se prepararon usando una química similar en el Esquema A utilizando 2,6-dimetilpiridina y nBuLi en la Etapa 8 en lugar de bromuro de metilmagnesio.

Esquema B



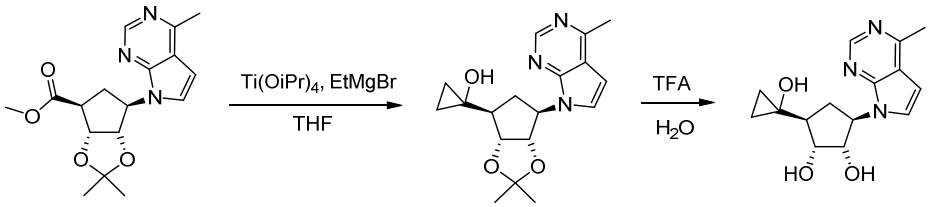
A una solución de 2,6-dimetil piridina (168 mg, 1,56 mmol) en THF seco (8 ml) a -75 ºC, se agregó por goteo n-BuLi (125 mg, 1,96 mmol, 1,22 ml, 1,6 M), la temperatura se mantuvo a alrededor de -70 ºC. La suspensión resultante se agitó a -75 ºC durante 1 h. Se agregó por goteo una solución de **A-8** (282 mg, 0,782 mmol) en THF seco (4 ml) a - 75 ºC. La suspensión resultante se agitó a -75 ºC y se calentó hasta r.t. y se agitó durante la noche. El THF se evaporó, al producto crudo se agregó H_2O y se extrajo con EtOAc, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 5 % de MeOH/EtOAc para obtener 169 mg de **B-1** (53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS [M+1] 407,15.

Ejemplo 15		368,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[1-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 7.60 (d, J=3.52 Hz, 1 H)

			7.52 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 4.98 - 5.02 (m, 1 H) 4.92 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 4.06 - 4.12 (m, 1 H) 4.03 (dt, J=11.33, 5.56 Hz, 1 H) 3.83 (q, J=4.25 Hz, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.09 (dt, J=12.27, 8.06 Hz, 1 H) 1.84 - 1.89 (m, 1 H) 1.79 - 1.84 (m, 1 H)
Ejemplo 16		368,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[1-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (s, 1 H) 7.66 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 1 H) 4.79 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 4.20 (dt, J=9.19, 6.30 Hz, 1 H) 4.07 - 4.12 (m, 1 H) 3.85 - 3.90 (m, 1 H) 2.87 (dd, J=13.64, 4.40 Hz, 1 H) 2.80 (dd, J=13.86, 8.36 Hz, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.13 (dt, J=12.54, 8.36 Hz, 1 H) 1.95 - 2.03 (m, 1 H) 1.68 - 1.76 (m, 1 H)

Ejemplo 17 (Esquema C): (1S,2R,3S,5R)-3-(1-hidroxiciclopropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (C-2)

Esquema C



Etapa 1: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)ciclopropan-1-ol (C-1)

A una solución de color amarillo claro de **A-6** (140 mg, 0,422 mmol) en THF seco (6,32 ml), se agregaron Ti(OiPr)4 (168 mg, 0,591 mmol) y EtMgBr (solución 3,0 M en dietiléter, 0,845 ml, 2,53 mmol) a r.t (13 ^oC). Después de la adición, la mezcla se agitó a 13 ^oC durante 10 min. La mezcla se inactivó con H_2O (50 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó en

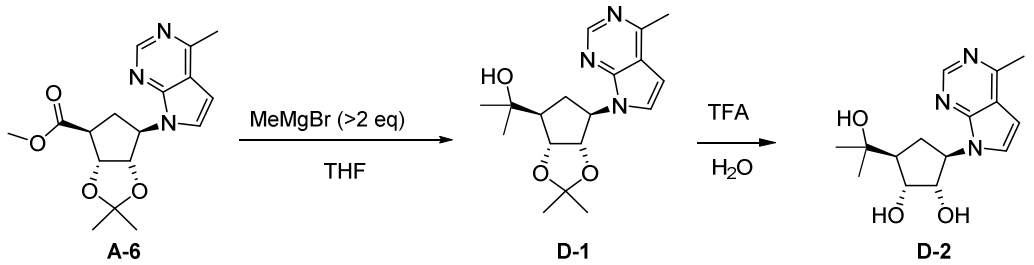
Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/DCM para obtener **C-1** (90 mg, 65 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 330; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.94 (dd, J=3.3, 6.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.11 (d, J=3.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 0.93 (d, 1H), 0.88 - 0.78 (m, 1H), 0.77 - 0.67 (m, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 1H)

Etapa 2: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-(1-hidroxiciclopropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (C-2)

A una suspensión de **C-1** (65 mg, 0,20 mmol) en H_2O (3ml), se agregó TFA (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (13 °C) durante 1,5 h. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **C-2** (50 mg, 88%) como un sólido. LCMS [M+1] 290; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.77 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.19 (td, J=6.3, 8.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (td, J=8.5, 12.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.63 (dt, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 0.67 - 0.60 (m, 1H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 1H)

Ejemplo 18 (Esquema D): (1S,2R,3S,5R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (D-2)

Esquema D



Etapa 1: Síntesis de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)propan-2-ol (D-1)

A una solución de color amarillo claro de **A-6** (150 mg, 0,453 mmol) en THF seco (6,77 ml), se agregó MeMgBr (solución 3,0 M en dietiléter, 0,905 ml, 2,72 mmol) a r.t (13 °C). Después de la adición, la mezcla se agitó a 13 °C durante 10 min. La mezcla se

inactivó con H_2O (50 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo (160 mg) como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/DCM para obtener **D-1** (120 mg, 80 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 332; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 7.26 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J=6.0, 8.3, 10.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.84 (dd, J=5.3, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)

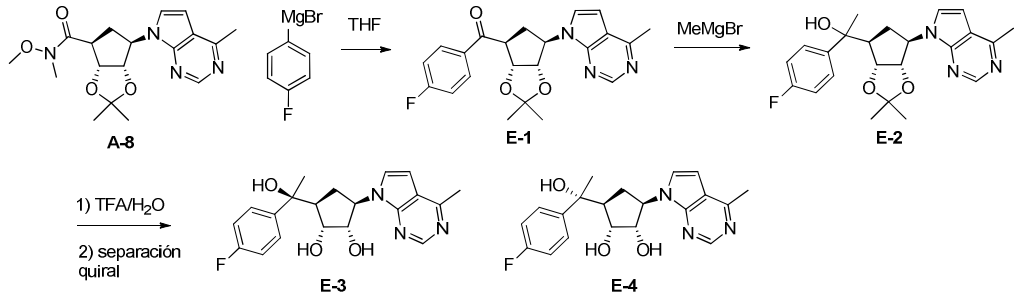
Etapa 2: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (D-2)

A una suspensión de **D-1** (100 mg, 0,302 mmol) en H_2O (5 ml) se agregó TFA (5 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (13 ºC) durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **D-2** (70mg, 80 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 292; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.92 (dt, J=7.3, 10.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (td, J=6.7, 9.7 Hz, 1H), 3.92 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.03 (td, J=7.8, 11.5 Hz, 1H), 1.88 (dt, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)

Ejemplo 19 (Esquema E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (E-3)

Ejemplo 20 (Esquema E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (E-4)

Esquema E



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (E-1)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 8 en el Esquema A usando bromuro de (4-fluorofenil)magnesio se obtuvo **E-1** (240 mg, 95 %). LCMS [M+1] 395,80. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 8.12 (dd, J=8.86, 5.44 Hz, 2 H) 7.34 (dd, J=8.56, 5.50 Hz, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 6.61 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 5.28 - 5.37 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 2 H) 3.71 (br. s., 1 H) 2.70 - 2.76 (m, 4 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 1.68 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H)

Etapa 2: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol (E-2)

A una solución de **E-1** (66 mg, 0,17 mmol) en THF seco (6,0 ml, c=0,106 M) a 50 ºC, se agregó bromuro de metilmagnesio (99,5 mg, 0,835 mmol, 0,278 ml, 3,0 M), la solución resultante se agitó a 50 ºC durante 0,5 h. La mezcla se agregó lentamente a NH_4Cl saturado (20 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 70 mg de **E-2** como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 411,80.

Etapa 3: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (E-3) y (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (E-4)

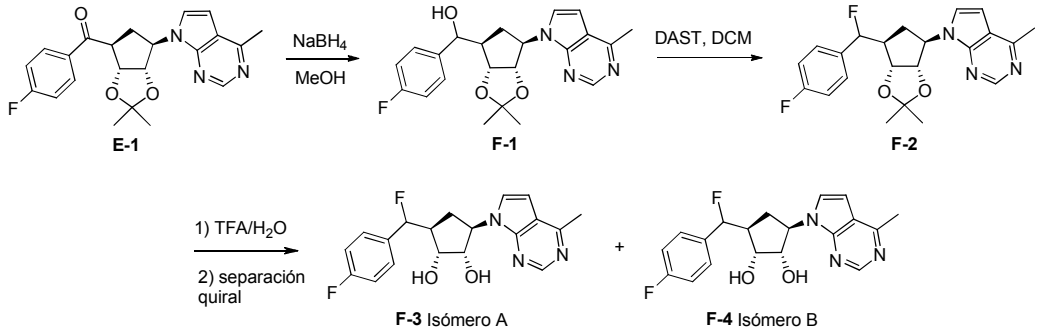
Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 10 en el Esquema A una separación subsecuente mediante SFC quiral se obtuvo **E-3** (19 mg, 31%). LCMS [M+1] 371,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 7.61 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.58, 5.72 Hz, 2 H) 7.13 (t, J=8.80 Hz, 2 H) 6.72 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.26 (s, 1 H) 4.97 - 5.06 (m, 1 H) 4.70 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 4.17 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 3.54 (br. s., 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.39 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 2.19 (dt, J=12.54, 8.58 Hz, 1 H) 1.95 (td, J=11.83, 8.91 Hz, 1 H) 1.35 (s, 3 H)

y **E-4** (12 mg, 19 %). LCMS [M+1] 371,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.51 - 8.59 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.02 - 7.10 (m, 2 H) 6.65 (dd, J=3.52, 1.54 Hz, 1 H) 5.24 (s, 1 H) 4.78 - 4.88 (m, 2 H) 4.67 - 4.74 (m, 1 H) 4.10 - 4.19 (m, 2 H) 2.57 - 2.65 (m, 3 H) 2.35 (t, J=9.35 Hz, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H)

Ejemplo 21 (Esquema F): (1S,2R,3S,5R)-3-[fluoro(4-fluorofenil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (F-3, Isómero A)

Ejemplo 22 (Esquema F): (1S,2R,3S,5R)-3-[fluoro(4-fluorofenil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (F-4, Isómero B)

Esquema F



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (F-1)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 8 en el Esquema A se obtuvo **F-1** (110 mg, 99%). LCMS [M+1] 398,15.

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(fluoro(4-fluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (F-2)

A una solución de **F-1** (110 mg, 0,277 mmol) en 5 ml de DCM, se agregó DAST (223 mg, 1,38 mmol), se agitó a r.t. durante 30 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se concentraron para obtener **F-2** crudo que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 400,10.

Etapa 3: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-[fluoro(4-fluorofenil)metil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 10 en el Esquema A y una separación subsecuente mediante SFC quiral se obtuvo

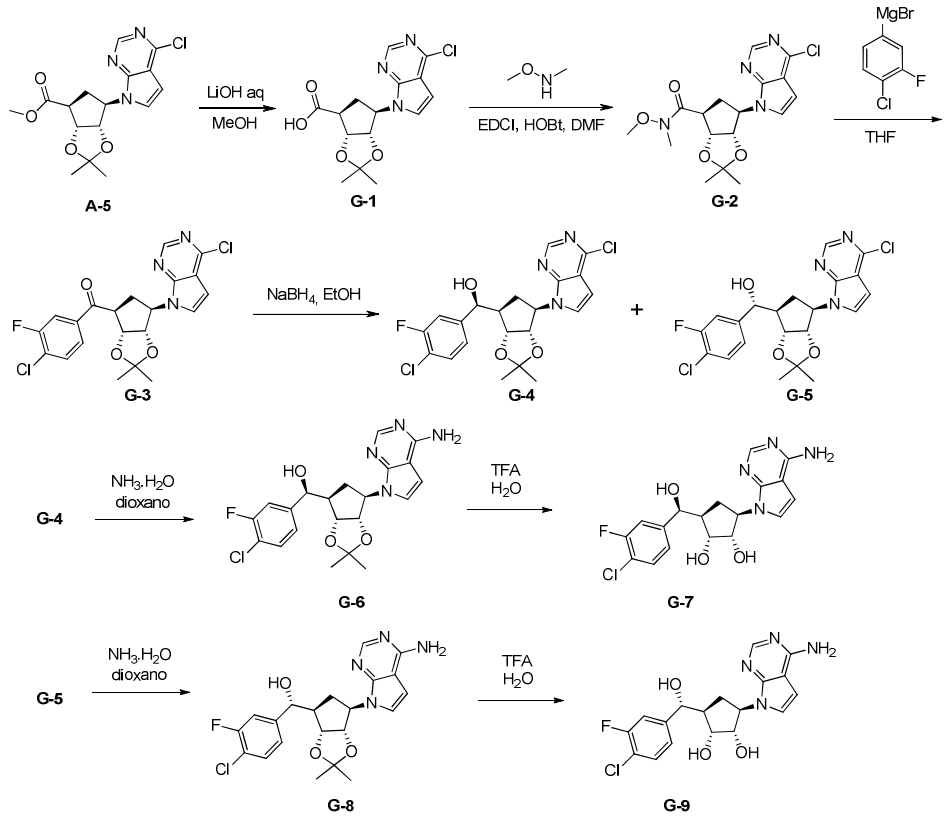
F-3, Isómero A (7,7 mg, 7,8% en dos etapas)
LCMS [M+1] 360,10. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.40 - 1.49 (m, 1 H) 1.91 (dt, J=12.87, 8.64 Hz, 1 H) 2.55 (dd, J=17.39, 8.58 Hz, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 4.07 (br. s., 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 1 H) 4.91 - 5.02 (m, 3 H) 5.59 (dd, J=1.00 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=8.58 Hz, 2 H) 7.45 - 7.56 (m, 2 H) 7.65 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H)

y **F-4, Isómero B** (1,3 mg, 1,3 % en dos etapas)
LCMS [M+1] 360,15. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.09 - 2.16 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 3.83 (q, J=4.40 Hz, 1 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 4.80 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.89 - 5.04 (m, 2 H) 5.72 - 5.83 (m, 1 H) 6.71 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=8.13, 5.81 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H)

Ejemplo 23 (Esquema G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopentan-1,2-diol (G-7)

Ejemplo 24 (Esquema G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopentan-1,2-diol (G-9)

Esquema G



Etapa 1: Síntesis de ácido (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxílico (G-1)

Una mezcla de **A-5** (200 mg, 0,48 mmol) y LiOH (40,6 mg, 0,966 mmol) en THF (2 ml)/H_2O (2 ml) se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó con HCl 1N a pH=2 y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **G-1** crudo (200 mg) como una goma amarilla, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 338; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.97 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamida (G-2)

A una suspensión de **G-1** crudo (200 mg, 461 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina - HCl (70 mg, 0,72 mmol) en THF (4 ml), se agregaron DIPEA (186 mg, 1,44 mmol) y 50 % de T3P (458 mg, 0,42 ml, 1,5 mmol) a rt (15 °C). La solución roja resultante se agitó

a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 h. Se formó un sólido en la mezcla de reacción. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **G-2** (150 mg, 82% en dos etapas) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 381; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=5.1, 7.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=5.0, 7.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=5.5, 7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.70 - 2.42 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanona (G-3)

A una solución de **G-2** (150 mg, 0,394 mmol) en THF seco (3 ml), se agregó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (3,1 ml, 1,54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (20 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **G-3** crudo (250 mg, >99 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 450

Etapa 4: Síntesis de (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (G-4) y (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (G-5)

A una solución de **G-3** (150 mg, 0,4 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó $NaBH_4$ (45 mg, 1,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 60 % para obtener **G-4** (30 mg, 17 %) y **G-5** (50 mg, 28 %) como un sólido amarillo claro.

G-4: LCMS [M+1] 452

G-5: LCMS [M+1] 452

Etapa 5: Síntesis de (S)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metanol (G-6)

Una mezcla de **G-4** (30 mg, 0,0663 mmol) en dioxano/$NH_3.H_2O$ (1 ml/1 ml) se calentó a 120 ^oC en un microondas durante 2 h. La LCMS mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se concentró al vacío para obtener **G-6** crudo (50 mg, >100 %) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 433

Etapa 6: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopentan-1,2-diol (G-7)

Una solución de **G-6** (30 mg, 0,0663mmol) en TFA/H_2O (1 ml/1 ml) se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 1 h. LCMS mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se vertió en 20% de K_2CO_3 acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **G-7** (10 mg, 37 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 393; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 4.62 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (q, J=4.9 Hz, 1H), 2.21 (td, J=4.3, 8.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 2H)

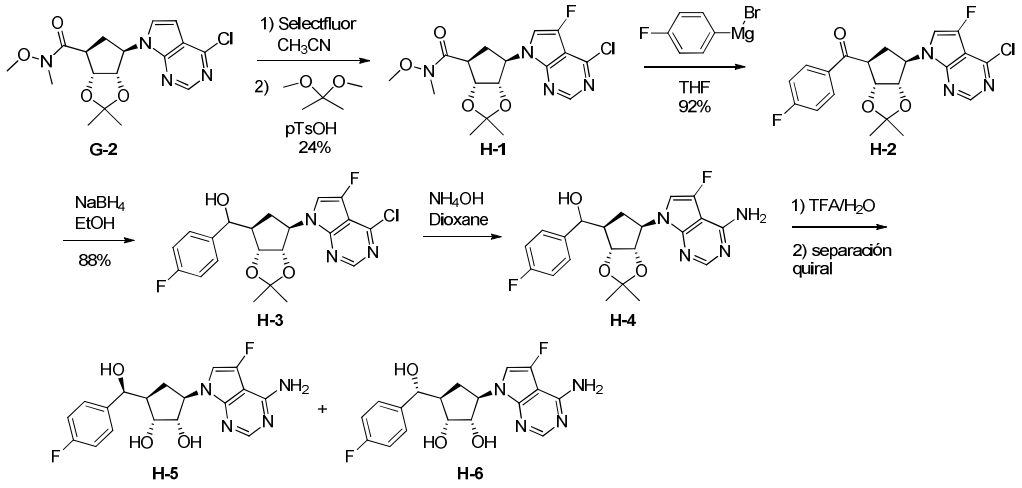
El compuesto **G-9** se preparó a partir de **G-5** (10 mg, 37%) como un sólido blanco con un método similar al utilizado para preparar **G-7** a partir de **G-4**.

G-9: LCMS [M+1] 393; ^1H NMR (40 0MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.6, 10.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.54 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.76 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 2H), 4.61 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 2.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H)

Ejemplo 25 (Esquema H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (H-5)

Ejemplo 26 (Esquema H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (H-6)

Esquema H



Etapa 1: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carboxamida (H-1)

A una solución de **G-2** (Esquema G) (400 mg, 1,05 mmol) en 20 ml de CH_3CN anhidro, se agregaron selectfluor (558 mg, 1,58 mmol) y AcOH (10 ml). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 6 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron H_2O y EtOAc, la acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener un aceite marrón.

Al aceite marrón mencionado se agregaron 2,2-dimetoxipropano (109 mg, 1,05 mmol, 3,50 ml, 0,3 M) y ácido toluensulfónico monohidrato (599 mg, 3,15 mmol), la suspensión marrón amarillenta se agitó vigorosamente a r.t. durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de H_2O, se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido, los volátiles se retiraron cuidadosamente al vacío, y la solución acuosa marrón resultante se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml, el orgánico se combinó y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 60 % de EtOAc/heptano para obtener 100 mg de **H-1** (24 % de rendimiento) como una goma incolora.

LCMS [M+1] 398,80. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 5.01 (dd, J=7.03, 4.95 Hz, 1 H) 4.83 (dd, J=6.97, 5.50 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 2.58 - 2.68 (m,

1 H) 2.38 - 2.52 (m, 1 H) 1.61 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H)

Etapa 2: Síntesis de ((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (H-2)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 8 en el Esquema A usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio y **H-1** se obtuvo **H-2** (100 mg, 92 %).
LCMS [M+1] 433,70. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.07 - 8.16 (m, 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 3 H) 5.25 - 5.37 (m, 1 H) 4.98 (dd, J=6.91, 4.58 Hz, 1 H) 4.86 - 4.93 (m, 1 H) 4.03 (ddd, J=10.30, 7.79, 4.52 Hz, 1 H) 2.58 - 2.76 (m, 2 H) 1.67 (s, 3 H) 1.32 (s, 3 H)

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (H-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en Esquema G, **H-2** se redujo a **H-3** (88 mg, 88 %).
LCMS [M+1] 435,70.

Etapa 4: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (H-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema G, **H-3** se transformó en **H-4** como un crudo para la siguiente etapa.
LCMS [M+1] 417,80.

Etapa 5: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (H-5) y (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (H-6)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 6 en el Esquema G y una purificación subsecuente mediante SFC quiral, **H-4** se desprotegió y los isómeros se separaron en **H-5** y **H-6** (26,5 mg, 35 %).

H-5: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.40 (dd, J=8.36, 5.72 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.13 (t, J=8.80 Hz, 1 H) 6.85 (br. s., 1 H)

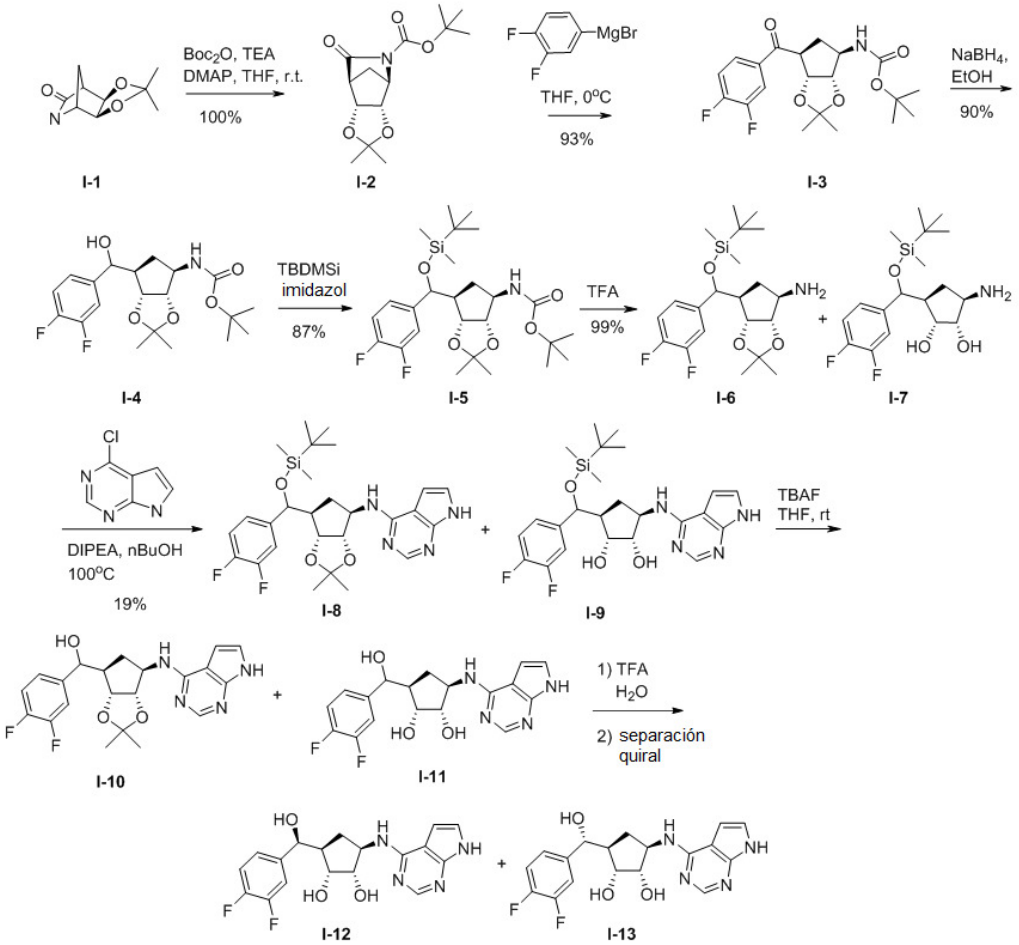
5.52 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.87 (q, J=9.68 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.53 (dd, J=7.04, 4.62 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.16 (dt, J=9.63, 5.97 Hz, 1 H) 3.93 (br. s., 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 1 H) 1.86 (dt, J=13.04, 8.78 Hz, 1 H) 1.42 (ddd, J=12.98, 10.56, 8.14 Hz, 1 H)

H-6: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.37 (dd, J=8.47, 5.61 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=8.80 Hz, 1 H) 6.87 (br. s., 1 H) 5.51 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.82 - 4.88 (m, 1 H) 4.79 - 4.82 (m, 1 H) 4.76 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 4.10 (dt, J=8.36, 6.05 Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 2.17 (tt, J=8.64, 4.46 Hz, 1 H) 1.79 (dt, J=13.09, 8.53 Hz, 1 H) 1.68 (dt, J=12.93, 9.60 Hz, 1 H)

Ejemplo 27 (Esquema I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-1,2-diol (I-12)

Ejemplo 28 (Esquema I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi) metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-1,2-diol (I-13)

Esquema I



Etapa 1: Síntesis de ter-butil (3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetil-6-oxotetrahidro-4,7-metano[1,3] dioxolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato (I-2)

A una solución de (3aS,4R,7S,7aR)-2,2-dimetiltetrahidro-4,7-metano[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6(3aH)-ona **I-1** (*Chemical Reviews*, 2012, 112 (8), pp 4642–4686) (5000 mg, 27,29 mmol) y anhídrido de Boc (7,15 g, 32,7 mmol) en THF (54,6 ml, c=0,5 M), se agregaron trietilamina (3,31 g, 32,7 mmol, 4,56 ml) y DMAP (333 mg, 2,73 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta obtener un sólido color tostado que se purificó mediante cromatografía en columna con 30 % de EtOAc/heptano para obtener 7,9 g de **I-2** (100 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS [M+1-tBu] 228. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.60 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(3,4-difluorobenzoil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)carbamato (I-3)

A una solución de **I-2** (1,42 g, 5,00 mmol) en THF (10,0 ml, c=0,5 M) enfriada en un baño de agua y hielo, se agregó bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (997 mg, 5 mmol, 5,00 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 min, se inactivó agregando 50 ml de MeOH y 50 ml de NH_4Cl saturado mientras se enfriaba en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 30 % de EtOAc/heptano para obtener 4,15 g de **I-3** (93 % de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS [M+1-Boc] 298. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.84 - 7.95 (m, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 5.43 (br. s., 1 H) 4.77 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=5.62 Hz, 1 H) 4.18 (br. s., 1 H) 3.87 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 2.53 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 2.04 (d, J=13.94 Hz, 1 H) 1.55 (s, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 1.31 (s, 3 H)

Etapa 3: Síntesis de ter-butil ((3aS,4R,6R,6aR)-6-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)carbamato (I-4)

A una solución de **I-3** (4531 mg, 11,40 mmol) en EtOH (57,0 ml, c=0,2 M), se agregó $NaBH_4$ (2160 mg, 57,0 mmol), se agitó a r.t. durante 30 min. La reacción se inactivó agregando NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna que se eluyó con 50 % de EtOAc/heptano para obtener 4120 mg de **I-4** (90 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS [M+1-Boc] 300.

Etapa 4: Síntesis de ter-butil ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)carbamato (I-5)

A una solución de **I-4** (4300 mg, 10,77 mmol) e imidazol (2200 mg, 32,3 mmol) en DMF (53,8 ml, c=0,2 M), se agregó cloruro de t-butildimetilsililo (4870 mg, 32,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó TBSCl adicional (1620 mg, 10,8 mmol) y se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 15-20 % de EtOAc/heptano para obtener 5,27 g de **I-5** (87 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se solidificó al vacío. LCMS [M+1-Boc] 414.

Etapa 5: Síntesis de mezcla de (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-amina (I-6) y (1R,2S,3R,5S)-3-amino-5-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)ciclopentan-1,2-diol (I-7)

I-5 (1250 mg, 2,433 mmol) en TFA (5,0 ml, c=0,5 M) se agitó a r.t. durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado hasta obtener un pH de alrededor de 7, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, el orgánico se combinó y se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener 1 g (99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro, como una mezcla de los dos compuestos **I-6** y **I-7**.

Etapa 6: Síntesis de mezcla de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (I-8) y (1R,2S,3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)ciclopentan-1,2-diol (I-9)

A los compuestos **I-6** y **I-7** antes mencionados (154 mg, 0,372 mmol) en 4 ml de solución de nBuOH, se agregaron 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (85,8 mg, 0,559 mmol) y DIPEA (96,3 mg, 0,745 mmol, 0,123 ml), se calentó a 100 ºC durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., se agregó EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O tres veces y luego con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó de 80 % de EtOAc/heptano a 10 % de EtOAc/MeOH para obtener 35,3 mg (19 % de rendimiento) de una mezcla de los dos compuestos **I-8** y **I-9** como un aceite marrón.

Etapa 7: Síntesis de mezcla de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (I-10) y (1R,2S,3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil) ciclopentan-1,2-diol (I-11)

A una mezcla de los compuestos **I-8** y **I-9** antes mencionados (49 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de THF, se agregó por goteo TBAF (39,2 mg, 0,150 mmol, 0,15 ml, 1,0 M), se agitó a r.t. durante 0,5 h, se concentró y se usó el crudo para la siguiente etapa.

Etapa 8: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-1,2-diol (I-12) y (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

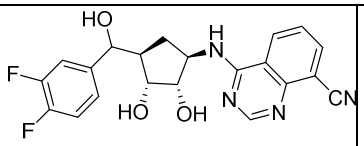
ilamino)ciclopentan-1,2-diol (I-13)

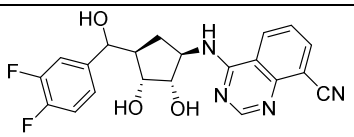
Una mezcla de los compuestos **I-10** y **I-11** antes mencionados (42 mg, 0,10 mmol) se disolvió en TFA/H_2O (1 ml/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla se concentró para obtener un aceite crudo, que se disolvió en H_2O, se lavó con EtOAc (1 ml x 2). La capa de agua se liofilizó, y la mezcla se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico CO_2 para obtener (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-1,2-diol **I-12** (5,88 mg, 15 %) y (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-1,2-diol **I-13** (5,72 mg, 15 %).

I-12: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 1 H) 1.88 - 1.96 (m, 1 H) 2.15 - 2.21 (m, 1 H) 2.88 (q, J=6.83 Hz, 1 H) 3.77 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.24 - 4.32 (m, 1 H) 4.47 (d, J=5.98 Hz, 1 H) 6.53 (br. s., 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 3 H) 7.99 (br. s., 1 H)

I-13: LCMS [M+1] 376,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 1 H) 1.81 (dt, J=12.55, 8.07 Hz, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.88 (q, J=6.83 Hz, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 3.83 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.31 (m, 1 H) 4.73 (br. s., 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 7.07 (br. s., 1 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 3 H) 8.00 (br. s., 1 H)

Los Ejemplos 29 y 30 se prepararon usando una química similar en el Esquema I utilizando 4-cloroquinazolin-8-carbonitrilo en la Etapa 6 en lugar de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

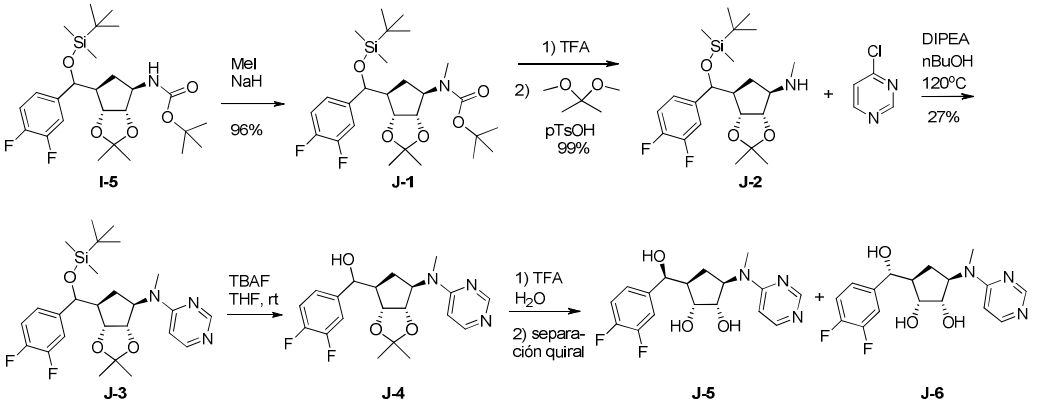
Ejemplo 29 **Isómero A**		LCMS [M+1] 412,85.	4-({(1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-2;3-dihidroxiciclopentil} amino)quinazolin-8-carbonitrilo ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.40 (dt, J=13.11, 8.82 Hz, 1 H) 1.85 (dt, J=13.15, 8.20 Hz, 1 H) 2.17 (dt, J=8.80, 4.31 Hz, 1 H) 3.86 (q, J=4.61 Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 4.43 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 4.75 (t, J=4.10 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 2 H) 7.58 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 8.40 - 8.46 (m, 2 H)

Ejemplo 30 **Isómero B**		LCMS [M+1] 412,85.	4-({(1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-2;3-dihidroxiciclopentil}amino)quinazolin-8-carbonitrilo ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.13 - 1.18 (m, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 3.92 (br. s., 2 H) 4.42 - 4.52 (m, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=7.34, 1.20 Hz, 1 H) 8.40 - 8.44 (m, 2 H)

Ejemplo 31 (Esquema J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(pirimidin-4-il) amino]ciclopentan-1,2-diol (J-5)

Ejemplo 32 (Esquema J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3;4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(pirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol (J-5)

Esquema J



Etapa 1: Síntesis de ter-butil ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(metil)carbamato (J-1)

Se agregó hidruro de sodio (304 mg, 7,59 mmol) en porciones a una solución de **I-5** (1300 mg, 2,531 mmol) en DMF (15 ml, 0,1 M) en una atmósfera de nitrógeno, luego de 5 min, se agregó yodometano (1080 mg, 7,59 mmol), se agitó a r.t. durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó H_2O, se extrajo con EtOAc, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna con 20 % de EtOAc/heptano para obtener 1290 mg de **J-1** (96 % de rendimiento) como un aceite incoloro, LCMS [M+1-Boc] 428.1.

Etapa 2: Síntesis de (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-N,2,2-trimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-amina (J-2)

J-1 (967 mg, 1,83 mmol) en TFA (5,0 ml, c=0,1 M) se agitó a r.t. durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se agregaron EtOAc y $NaHCO_3$ saturado para neutralizar a un pH de alrededor de 7, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener un aceite incoloro.

El aceite mencionado se disolvió en acetona dimetil acetal (10 ml, c=0,1 M), se agregó ácido toluen-4-sulfónico (349 mg, 1,83 mmol), se agitó a r.t. durante 15 min. A la mezcla de reacción se agregó $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener 0,78 g de **J-2** (99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS [M+1] 428,15.

Etapa 3: Síntesis de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-metilpirimidin-4-amina (J-3)

La mezcla de **J-2** (200 mg, 0,468 mmol), 4-cloropirimidina (64,3 mg, 0,561 mmol) y DIPEA (121 mg, 0,935 mmol , 0,155 ml) en n-butanol (2,0 ml, c=0,2 M) se calentó a 120ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., el solvente se retiró. Al residuo se agregó EtOAc, se lavó con H_2O 3 veces y luego con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 70 % de EtOAc/heptano para obtener 64 mg de **J-3** (27 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS [M+1] 506,20.

Etapa 4: Síntesis de (3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(metil(pirimidin-4-il) amino)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (J-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 7 en el Esquema I, **J-3** se desprotegió para obtener **J-4** como un crudo para la siguiente etapa. LCMS [M+1] 392,15.

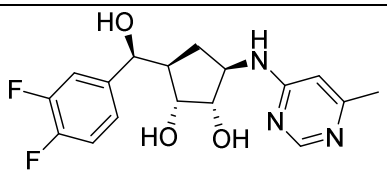
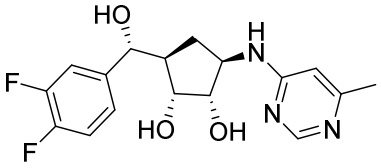
Etapa 5: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil (pirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol (J-5) y (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3;4-difluorofenil) (hidroxi)metil]-5-[metil(pirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol (J-6)

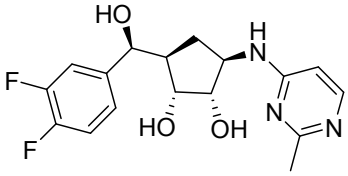
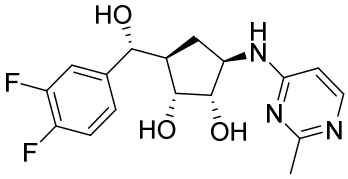
Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 8 en el Esquema I, **J-4** (50 mg, 0,13 mmol) se desprotegió para obtener **J-5** (19,73 mg, 44 %) y **J-6** (3,14 mg, 7 %).

J-5: LCMS [M+1] 351,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.18 - 1.31 (m, 1 H) 1.63 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.90 (br. s., 3 H) 3.73 - 3.82 (m, 1 H) 3.90 (dd, J=9.35, 5.17 Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.49 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 4.63 (br. s., 1 H) 5.60 (br. s., 1 H) 6.57 - 6.69 (m, 1 H) 7.21 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 2 H) 8.02 - 8.14 (m, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H)

J-6: LCMS [M+1] 351,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.42 (br. s., 2 H) 2.10 (br. s., 1 H) 2.90 (br. s., 3 H) 3.76 (br. s., 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.54 (br. s., 1 H) 4.65 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 5.58 (br. s., 1 H) 6.63 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 2 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.41 (br. s., 1 H)

Los Ejemplos 33-36 se prepararon usando una química similar en el Esquema J utilizando la cloropirimidina mencionada en la Etapa 3.

Ejemplo 33 4-cloro-6-metilpirimidina		LCMS [M+1] 366,1	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(6-metil pirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.18 - 1.31 (m, 1 H) 1.61 (d, J=10.34 Hz, 1 H) 2.13 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.88 (br. s., 3 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 4.32 - 4.41 (m, 1 H) 4.49 (t, J=5.06 Hz, 1 H) 4.61 (br. s., 1 H) 5.61 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.49 (br. s., 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H)
Ejemplo 34 4-cloro-6-metilpirimidina		LCMS [M+1] 366,1	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(6-metilpirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.40 (t, J=9.24 Hz, 2 H) 2.09 (dt, J=8.14, 4.29 Hz, 1 H) 2.22

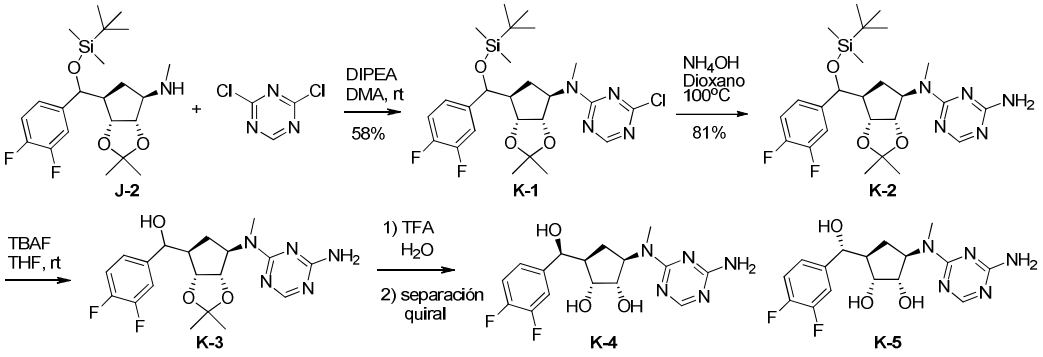
			(s, 3 H) 2.89 (br. s., 3 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 4.62 (br. s., 1 H) 4.73 (t, J=4.40 Hz, 1 H) 5.58 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 6.50 (br. s., 1 H) 7.16 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H)
Ejemplo 35 4-cloro-2-metilpirimidina		LCMS [M+1] 365,90	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(2-metil pirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.17 - 1.32 (m, 1 H) 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.31 (br. s., 3 H) 2.88 (br. s., 3 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 4.63 (br. s., 1 H) 5.61 (br. s., 1 H) 6.43 (br. s., 1 H) 7.21 (br. s., 1 H) 7.37 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 7.99 (br. s., 1 H)
Ejemplo 36 4-cloro-2-metilpirimidina		LCMS [M+1] 365,90	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(2-metilpirimidin-4-il)amino]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.35 - 1.48 (m, 2 H) 2.10 (tt, J=8.53, 4.24 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.89 (br. s., 3 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.91 (dt, J=8.42, 6.02 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 4.65 (br. s., 1 H) 4.73 (t, J=4.51 Hz, 1 H) 5.59 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.99 (d, J=5.94 Hz, 1 H)

Ejemplo 37 (Esquema K) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-

il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (K-4)

Ejemplo 38 (Esquema K) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)(metil) amino]-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (K-5)

Esquema K



Etapa 1: Síntesis de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina (K-1)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema J utilizando 2,4-dicloro-[1,3,5]triazina con **J-2** se generó **K-1** (267 mg, 58 %).

Etapa 2: Síntesis de N2-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N2-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (K-2)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema G, **K-1** se convirtió en **K-2** (86 mg, 81 %). LCMS [M+1] 522.

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((4-amino-1,3,5-triazin-2-il)(metil)amino)-2,2-dimetil tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (K-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema J, **K-2** se desprotegió con TBAF para obtener **K-3** como un crudo para la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (K-4) y (1R,2S,3R,5R)-3-

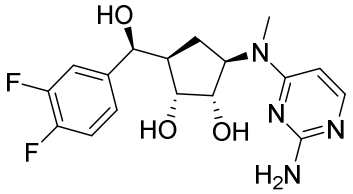
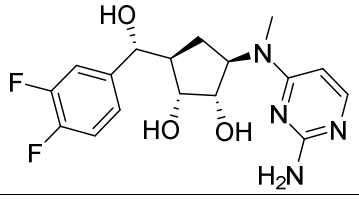
[(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)(metil)amino]-5-[(3R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (K-5)

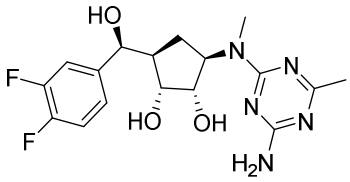
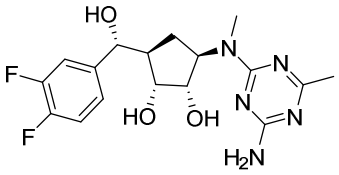
Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema J con la posterior separación mediante SFC quiral, **K-3** se convirtió en **K-4** (12 mg, 20 %) y **K-5** (48 mg, 80 %).

K-4: LCMS [M+1] 367,90. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.12 - 1.23 (m, 1 H) 1.52 - 1.64 (m, 1 H) 2.08 (br. s., 1 H) 2.96 (d, J=9.78 Hz, 3 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.87 (br. s., 1 H) 4.48 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 4.94 (br. s., 1 H) 5.55 (br. s., 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.08 (br. s, 2 H) 7.21 (br. s, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 2 H) 8.07 (br. s., 1 H)

K-5: LCMS [M+1] 367,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.31 - 1.45 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 1 H) 2.93 (m, 3 H) 3.72 (br. s., 1 H) 3.90 (br. s., 1 H) 4.65 - 4.72 (m, 1 H) 4.86 (d, J=15.03 Hz, 1 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.30 (br. s., 2 H)

Los Ejemplos 39-42 se prepararon usando una química similar en el Esquema K utilizando 2,4-dicloropirimidina (Ejemplos 39 & 40) o 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (Ejemplos 41 & 42) mencionados en la Etapa 1.

Ejemplo 39 2,4-dicloropirimidina		LCMS [M+1] 366,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-aminopirimidin-4-il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.17 - 1.22 (m, 1 H) 1.53 - 1.60 (m, 1 H) 2.06 - 2.11 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 3 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 1 H) 4.32 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 4.48 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 5.59 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 5.81 (s, 2 H) 5.87 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.67 (d, J=5.72 Hz, 1 H)
Ejemplo 40 2,4-dicloropirimidina		LCMS [M+1] 366,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-aminopirimidin-4-il)(metil)amino]-5-[(R)-(3,4difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol

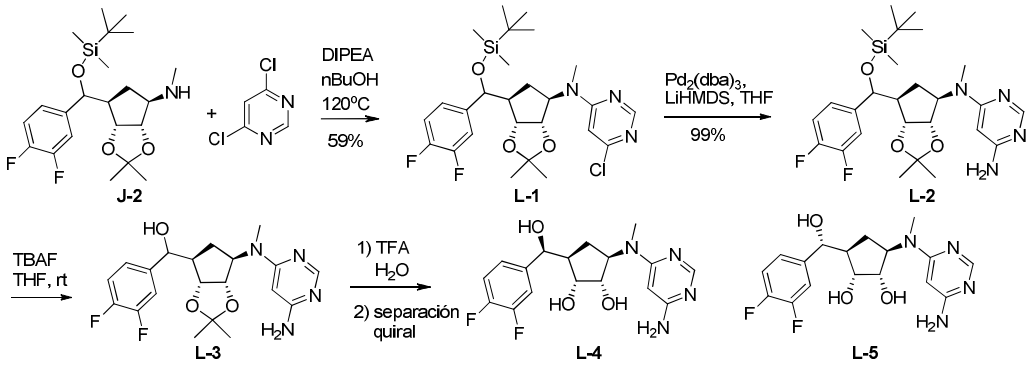
			^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.30 - 1.44 (m, 2 H) 2.05 (dt, J=8.25, 4.24 Hz, 1 H) 2.82 (br. s., 3 H) 3.74 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 4.62 (br. s., 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.57 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 5.81 (br. s., 2 H) 5.87 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 7.67 (br. s., 1 H)
Ejemplo 41 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina		LCMS [M+1] 381,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.18 (d, J=13.66 Hz, 1 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 2.12 (d, J=14.69 Hz, 4 H) 2.91 (d, J=19.81 Hz, 3 H) 3.79 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.46 (br. s., 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 7.16 (br. s., 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 2 H)
Ejemplo 42 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina		LCMS [M+1] 381,90	(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)(metil)amino]-5-[(R)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.31 - 1.45 (m, 2 H) 2.07 (d, J=18.62 Hz, 4 H) 2.82 - 2.96 (m, 3 H) 3.72 (br. s., 1 H) 3.87 (br. s., 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 4.94 - 4.78 (m, 1 H) 6.37 (br. s., 2 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H)

Ejemplo 43 (Esquema L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (L-4)

Ejemplo 44 (Esquema L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino]-5-

[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (L-5)

Esquema L



Etapa 1: Síntesis de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (L-1)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 1 en el Esquema K, **J-2** se trató con 4,6-dicloropirimidina en n-butanol y DIPEA para obtener **L-1** (188 mg, 60 %). LCMS [M+1] 540,20.

Etapa 2: Síntesis de N4-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N4-metilpirimidin-4,6-diamina (L-2)

A una solución de **L-1** (188 mg, 0,348 mmol) en THF (10 ml, c=0,035 M), se agregaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (41,4 mg, 0,045 mmol) y diciclohexil(2-fenilfenil)fosfano (33,7 mg, 0,092 mmol), se tapó y se purgó con nitrógeno, luego se agregó LHMDS (153 mg, 0,905 mmol , 0,90 ml, 1,0 M), se calentó a 75 ºC durante 18 h. La reacción se enfrió hasta r.t., se diluyó con agua y EtOAc, las capas se separaron. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con 80 %-100 % de EtOAc/heptano para obtener 180 mg de **L-2** (99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS [M+1] 521,30.

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino)-2,2-dimetil tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (L-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema K, **L-2** se trató con TBAF para obtener **L-3** como un crudo para la siguiente etapa. LCMS [M+1] 407,20.

Etapa 4: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino]-5-[(S)-(3,4-difluoro fenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (L-4) y (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-aminopirimidin-4-il)(metil) amino]-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (L-5)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **L-3** se trató con TFA en agua. **L-4** (31 mg, 25%) y **L-5** (11 mg, 9%) se aislaron luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral.

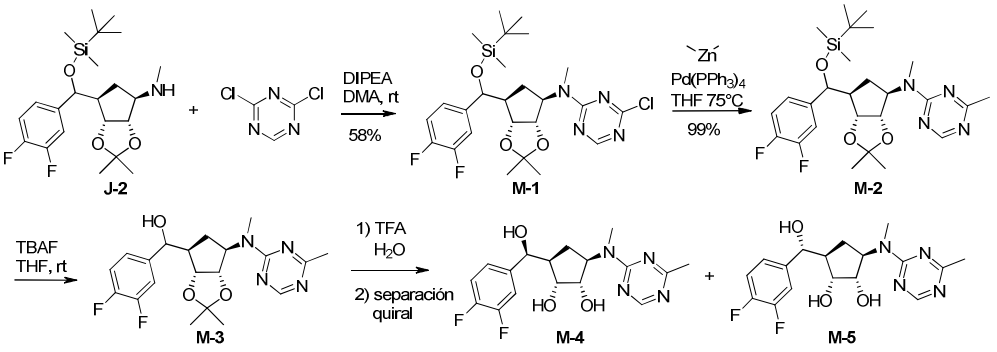
L-4: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.13 - 1.26 (m, 1 H) 1.55 (dt, J=12.60, 8.56 Hz, 1 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 2.77 (s, 2 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 1 H) 4.27 - 4.35 (m, 1 H) 4.47 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 5.47 (s, 1 H) 5.58 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 6.03 (br. s., 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H)

L-5: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.29 - 1.42 (m, 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.78 (br. s., 3 H) 3.74 (br. s., 1 H) 3.86 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.47 (s, 1 H) 5.56 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 6.03 (br. s., 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H)

Ejemplo 46 (Esquema M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentan-1,2-diol (M-4)

Ejemplo 47 (Esquema M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-5-[metil(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentan-1,2-diol (M-5)

Esquema M



Etapa 1: Síntesis de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina (M-1)

La mezcla de reacción de **J-2** (360 mg, 0,842 mmol), 2,4-dicloro-[1,3,5] triazina

(152 mg, 1,01 mmol) y DIPEA (218 mg, 1,68 mmol, 0,279 ml) en DMA (5 ml, 0,16 M) se agitó a r.t. durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc, se lavó con H_2O 3 veces y luego con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 20 % de EtOAc/heptano para obtener 267 mg de **M-1** (58,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 541.

Etapa 2: Síntesis de N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)(3,4-difluorofenil) metil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N,4-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina (M-2)

M-2 (176 mg, 99%) se elaboró de **M-1** siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema A. LCMS [M+1] 521.

Etapa 3: Síntesis de (3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(metil(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (M-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema K, **M-2** se trató con TBAF para obtener **M-3** como un crudo para la siguiente etapa. LCMS [M+1] 407.

Etapa 4: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(metil(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclopentan-1,2-diol (M-4) y (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(3,4-difluorofenil) (hidroxi)metil)-5-(metil(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclopentan-1,2-diol (M-5)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **M-3** se trató con TFA en agua. **M-4** (78,97 mg, 64 %) y **M-5** (24,48 mg, 20 %) se aislaron luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral.

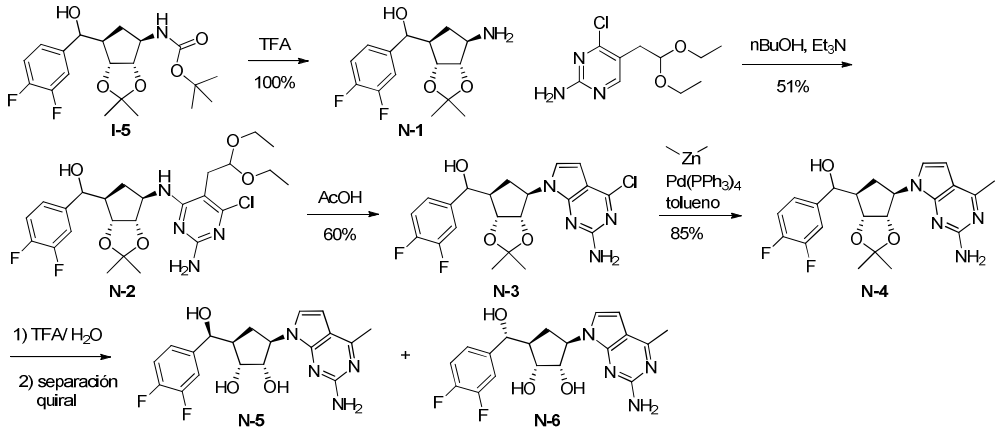
M-4: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.26 - 1.34 (m, 1 H) 1.56 - 1.69 (m, 1 H) 2.13 (br. s., 1 H) 2.24 - 2.32 (m, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.33 (d, J=15.89 Hz, 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 4.60 (br. s., 1 H) 4.92 - 5.04 (m, 1 H) 5.56 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 2 H) 8.39 (d, J=14.67 Hz, 1 H)

M-5: LCMS [M+1] 366,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 - 1.48 (m, 2 H) 2.09 (br. s., 1 H) 2.27 (d, J=23.74 Hz, 3 H) 2.98 (d, J=4.10 Hz, 3 H) 3.73 (br. s., 1 H) 3.90 (m, 1 H) 4.70 (br. s., 1 H) 4.93 (t, J=9.99 Hz, 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 7.31 (d, J=9.39 Hz, 2 H) 8.34 (d, J=33.65 Hz, 1 H)

Ejemplo 48 (Esquema N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (N-5)

Ejemplo 49 (Esquema N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (N-6)

Esquema N



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3] dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (N-1)

I-5 (616 mg, 1,54 mmol) en TFA (3 ml, c=0,5 M) se agitó a r.t. durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado a pH de alrededor de 7, la capa acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces, el orgánico se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener 460 mg de **N-1** (100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa. LCMS [M+1] 300,15.

Etapa 2: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-amino-6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il) amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (N-2)

La mezcla de **N-1** (214 mg, 0,714 mmol), 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,714 mmol) y trietilamina (289 mg, 2,86 mmol) en 10 ml de nBuOH se calentó a 135 ºC en un tubo sellado durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., se concentró, se agregó H_2O, se extrajo con EtOAc, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con 50-60 % de EtOAc/heptano para obtener 200 mg de **N-2** (51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 543,20.

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-amino-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (N-3)

Se agregó **N-2** (200 mg, 0,368 mmol) al ácido acético (15 ml, c=0,025 M), la solución se calentó a 100 ºC durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío, al residuo se agregó EtOAc, se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 50 % de EtOAc/heptano para obtener 100 mg de **N-3** (60 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS [M+1] 451,10.

Etapa 4: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (N-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema A, **N-3** se convirtió en **N-4** (69 mg, 85 %). LCMS [M+1] 431,15.

Etapa 5: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(S)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (N-5) y (1R,2S,3R,5R)-3-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopentan-1,2-diol (N-6)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **N-4** se trató con TFA en agua. **N-5** (14,6 mg, 23%) y **N-6** (6,6 mg, 11 %) se aislaron luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral.

N-5: LCMS [M+1] 390,85. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.21 (br. s., 1 H) 7.07 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 5.90 (s, 2 H) 5.74 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 4.83 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.71 - 4.79 (m, 1 H) 4.51 - 4.58 (m, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 1 H) 3.90 (br. s., 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.18 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.44 (d, J=10.34 Hz, 1 H)

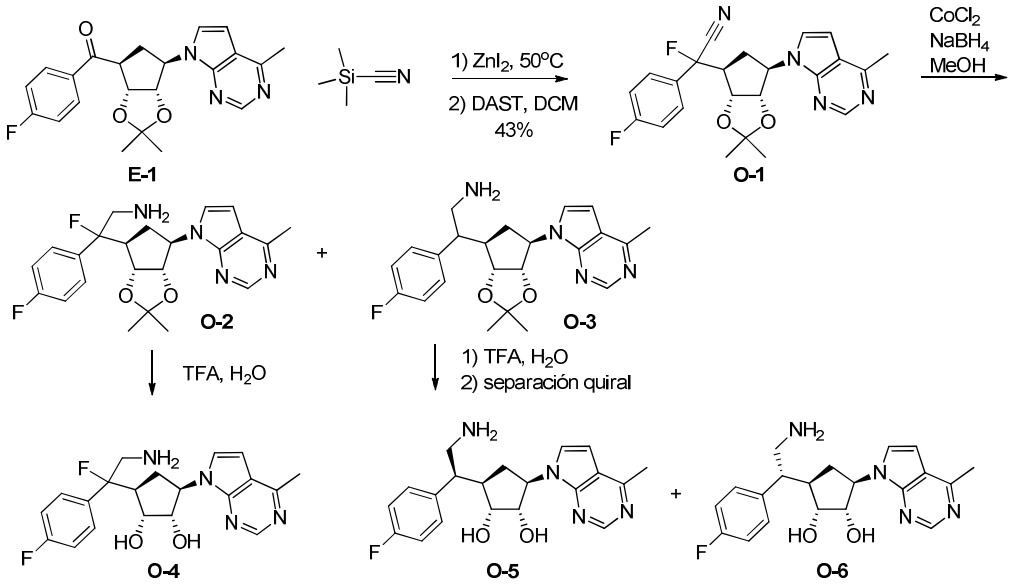
N-6: LCMS [M+1] 390,90. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 7.16 (br. s., 1 H) 7.12 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 5.76 (br. s., 1 H) 4.86 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 4.76 (t, J=4.62 Hz, 1 H) 4.73 (q, J=8.88 Hz, 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 1 H) 3.83 - 3.86 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.16 (dt, J=8.53, 4.21 Hz, 1 H) 1.76 (dt, J=12.98, 8.47 Hz, 1 H) 1.57 - 1.64 (m, 1 H)

Ejemplo 50 (Esquema O) - (1S,2R,3S,5R)-3-[2-amino-1-fluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-5)

Ejemplo 51 (Esquema O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-6)

Ejemplo 52 (Esquema O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-7)

Esquema O



Etapa 1: Síntesis de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-fluoro-2-(4-fluorofenil)acetonitrilo (O-1)

A una mezcla de **E-1** (175 mg, 0,443 mmol) y yoduro de zinc (II) (2,12 mg, 0,00664 mmol) en un tubo sellable, se agregaron 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro, y luego cianuro de trimetilsililo (0,25 ml) en nitrógeno. La reacción se selló y se calentó a 50 ºC durante 2 días. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo, se agregó por goteo DAST (78,5 mg, 0,487 mmol), se agitó a r.t. durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con H_2O, HCl 0,5 N, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con 50 % de EtOAc/heptano para obtener 80 mg de **O-1** (43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS [M+1] 425,10.

Etapa 2: Síntesis de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-fluoro-2-(4-

fluorofenil)etan-1-amina (O-2) y 2-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-amina (O-3)

O-1 (70 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 0,5 ml de MeOH. Se agregó cloruro de cobalto (II) hexahidrato (118 mg, 0,495 mmol), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregó $NaBH_4$ (32,8 mg, 0,825 mmol), y la reacción se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró, se purificó mediante placa de TLC preparativa con 5 % de MeOH/CH_2Cl_2 para obtener 20 mg de **O-2** (28 % de rendimiento) como un aceite amarillo, (LCMS [M+1] 429.10) y 22 mg de **O-3** (32 % de rendimiento) como un aceite amarillo. (LCMS [M+1] 411.20)

Etapa 3: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-[2-amino-1-fluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **O-2** se trató con TFA en agua. **O-4** (1,2 mg, 6,6 %) se aisló luego de la preparación y la purificación mediante SFC.

LCMS [M+1] 388,90. ^{1}H NMR (400 Mhz, METANOL-d4) δ ppm 1.62 - 1.73 (m, 1 H) 1.81 (s, 3 H) 2.54 - 2.73 (m, 4 H) 4.17 (br. s., 1 H) 4.76 - 4.94 (m, 2 H) 6.59 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 7.04 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 3 H) 8.46 (s, 1 H)

Etapa 4: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-5) y (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (O-6)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **O-3** se trató con TFA en agua. **O-5** (5,4 mg, 27 %) y **O-6** (3,7 mg, 19 %) se aislaron luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral.

O-5: LCMS [M+1] 370,90. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.42 - 1.57 (m, 1 H) 1.65 - 1.79 (m, 1 H) 2.24 (br. s., 1 H) 2.49 - 2.68 (m, 3 H) 2.83 (br. s., 1 H) 2.96 - 3.10 (m, 1 H) 3.31 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 4.02 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 4.27 (t, J=6.79 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 6.56 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 6.98 (t, J=8.38 Hz, 2 H) 7.13 - 7.28 (m, 2 H) 7.31 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

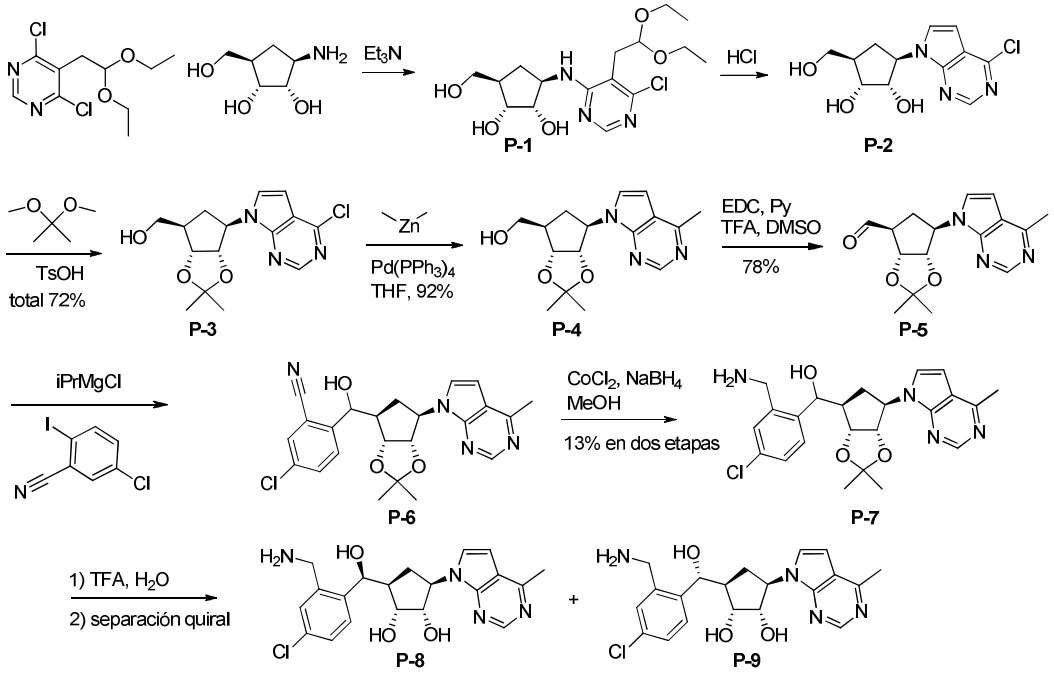
O-6: LCMS [M+1] 370,90. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.78 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 2.26 - 2.40 (m, 2 H) 2.53 - 2.67 (m, 4 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 3.24 - 3.25 (m, 1 H)

3.67 - 3.78 (m, 1 H) 4.19 - 4.32 (m, 1 H) 4.82 - 4.89 (m, 1 H) 6.60 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 7.27 - 7.40 (m, 3 H) 8.44 - 8.52 (m, 1 H)

Ejemplo 53 (Esquema P) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(2-(aminometil)-4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (P-8)

Ejemplo 54 (Esquema P) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(2-(aminometil)-4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (P-9)

Esquema P



Etapa 1: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-((6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diol (P-1)

(1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diol (4160 mg, 22,6 mmol) y 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina (*J. Med. Chem.* 10, 665, **1967**) (5000 mg, 18,86 mmol) en 40 ml de etanol absoluto en un matraz sellado se trataron con Et_3N (7630 mg, 75,4 mmol), se calentaron a 80 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, el sólido se filtró, y el licor madre se concentró para obtener

P-1 como una suspensión marrón que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 375,80.

Etapa 2: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil) ciclopentan-1,2-diol (P-2)

La suspensión de **P-1** (7088 mg, 18,86 mmol) en 30 ml de dioxano se trató con 10 ml de HCl 1 N, se calentó a 80 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con NH_4OH a pH 7, y los volátiles se retiraron al vacío para obtener **P-2** como una suspensión marrón que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 283,85.

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (P-3)

P-2 (5350 mg, 18,86 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (50 ml, c=0,38 M) se trataron con ácido p-toluensulfónico monohidrato (7170 mg, 37,7 mmol), y la suspensión marrón amarillenta se ajustó a pH 4-5, se agitó vigorosamente a r.t. durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de H_2O, se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. Los volátiles se retiraron cuidadosamente al vacío, y la solución acuosa marrón resultante se extrajo con 20 % de isopropanol/DCM, el orgánico se combinó, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 50 % de EtOAc/DCM a 100 % de EtOAc para obtener 4,4 g de **P-3** como una goma amarilla (72 % de rendimiento total).

LCMS [M+1] 324,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 7.33 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 4.72 (dd, J=6.66, 4.46 Hz, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 2.43 - 2.56 (m, 2 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.09 (br. s., 1 H) 1.55 - 1.64 (m, 3 H) 1.33 (s, 3 H)

Etapa 4: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (P-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 en el Esquema A, **P-3** se convirtió en **P-4** (930 mg, 88 %).

LCMS [M+1] 304,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.80 (br. s., 1 H) 4.65 (dd, J=6.66, 4.10 Hz, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 2 H) 6.57 (br. s., 1 H) 7.25 (br. s., 1 H) 8.71 (s, 1 H)

Etapa 5: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (P-5)

Se agregó EDC·HCl (3110 mg, 16,2 mmol) a una solución de **P-4** (1230 mg, 4,055 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (22,5 ml, c=0,18 M). Se agregó piridina (641 mg, 8,11 mmol), luego TFA (462 mg, 4,05 mmol), se agitó a r.t. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc dos veces, el orgánico combinado se lavó con H_2O 3 veces, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **P-5** (950 mg) como un aceite marrón (78 % de rendimiento). LCMS [M+1] 302,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (s, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.13 (td, *J*=8.68, 4.28 Hz, 1 H) 4.94 (dd, *J*=6.60, 4.16 Hz, 1 H) 5.04 (td, *J*=8.04, 4.34 Hz, 1 H) 5.14 (dd, *J*=6.42, 4.22 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=3.42 Hz, 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 8.73 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H)

Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-2-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)benzonitrilo (P-6)

A una solución de 5-cloro-2-iodobenzonitrilo (1570 mg, 5,97 mmol) en THF seco (29,9 ml, c=0,2 M) a -78 ºC, se agregó cloruro de isopropilmagnesio (1080 mg, 7,47 mmol, 5,74 ml, 1,3 M). La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 15 min, se agregó por goteo **P-5** (900 mg, 2,99 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un baño de hielo, se calentó hasta r.t. y se agitó durante la noche. Luego la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc 3 veces; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna con 5 % MeOH/DCM para obtener **P-6** (700 mg) como un aceite amarillo. LCMS [M+1] 439,10.

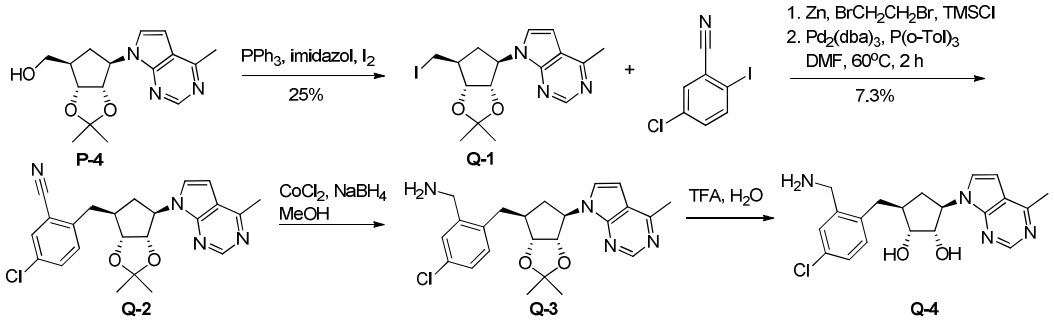
Etapa 7: Síntesis de (2-(aminometil)-4-clorofenil)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (P-7)

A una solución de **P-6** (200 mg, 0,456 mmol) en MeOH (5 ml, c=0,09 M), se agregaron cloruro de cobalto (II) hexahidrato (545 mg, 2,28 mmol) y $NaBH_4$ (181 mg, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 0,5 h, luego se inactivó con NH_4Cl saturado. La acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con 20 % de alcohol de isopropilo/DCM muchas veces. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 50 mg de **P-7** como un aceite incoloro (13 % en dos etapas). LCMS [M+1] 443,10.

Etapa 8: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(2-(aminometil)-4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (P-8) y (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(2-(aminometil)-4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (P-9)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **P-7** se trató con TFA en agua. **P-8** (5,5 mg, 12 % de rendimiento) y **P-9** (0,2 mg, 0,4 % de rendimiento) se aislaron luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral. LCMS [M+1] 403,00.

Ejemplo 55 (Esquema Q) - (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-clorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (Q-4)



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(iodometil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d] [1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-1)

A la solución de trifenilfosfina (529 mg, 1,98 mmol) e imidazol (135 mg, 1,98 mmol) en cloruro de metileno (8,24 ml, c=0,2 M), se agregó I_2 (502 mg, 1,98 mmol), luego se agregó por goteo **P-4** (500 mg, 1,65 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a r.t. durante la noche, y luego se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna con 60 % de EtOAc/heptano para obtener 280 mg de **Q-1** como un aceite amarillo (25% de rendimiento).

LCMS [M+1] 414,00. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.33 (s, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.40 (dd, J=11.55, 5.93 Hz, 1 H) 2.59 (dt, J=12.29, 6.08 Hz, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 3.41 (dd, J=10.03, 6.72 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J=10.09, 4.83 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=6.11 Hz, 1 H) 5.02 - 5.13 (m, 2 H) 6.64 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)benzonitrilo (Q-2)

A una suspensión de zinc (318 mg, 4,87 mmol) en DMF seca desgasificada (8,11 ml, c=0,1 M), se agregó 1,2-dibromoetano (33 mg, 0,17 mmol, 15 ul) en nitrógeno. La mezcla se calentó con una pistola de calor durante alrededor de 30 seg. hasta que el gas comenzó a evolucionar de la solución indicando la activación del zinc. La mezcla se enfrió hasta r.t. Se agregó TMSCl (19 mg, 0,18 mmol , 23 ul), y la reacción se agitó a r.t. durante 15 min, luego se agregó una solución de **Q-1** (335 mg, 0,811 mmol) en DMF seca desgasificada (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 5 min, luego se agitó a r.t. durante 30 min. Después de dejar reposar los sólidos de zinc, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa en una mezcla de 5-cloro-2-iodobenzonitrilo (214 mg, 0,812 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,2 mg, 0,0406 mmol) y tri-o-tolilfosfina (49,4 mg, 0,162 mmol) en 1 ml de DMF seca desgasificada. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 2 h. Luego se enfrió hasta r.t., la mezcla de reacción se dividió en H_2O (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O (3 x 30ml) y salmuera (1 x 30ml), se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna con 70 % de EtOAc/heptano para obtener 25 mg de **Q-2** (7,3 % de rendimiento).

LCMS [M+1] 423,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.48 - 2.60 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.24 (dd, J=14.18, 6.72 Hz, 1 H) 4.62 (t, J=6.72 Hz, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 5.04 (dd, J=7.09, 5.38 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.44, 2.20 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de (5-cloro-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)fenil)metanamina (Q-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 7 en el Esquema P, **Q-2** se redujo a **Q-3** como un crudo para la siguiente etapa. LCMS [M+1] 427,10.

Etapa 4: Síntesis de (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-clorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (Q-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 4 en el Esquema K, **Q-3** se trató

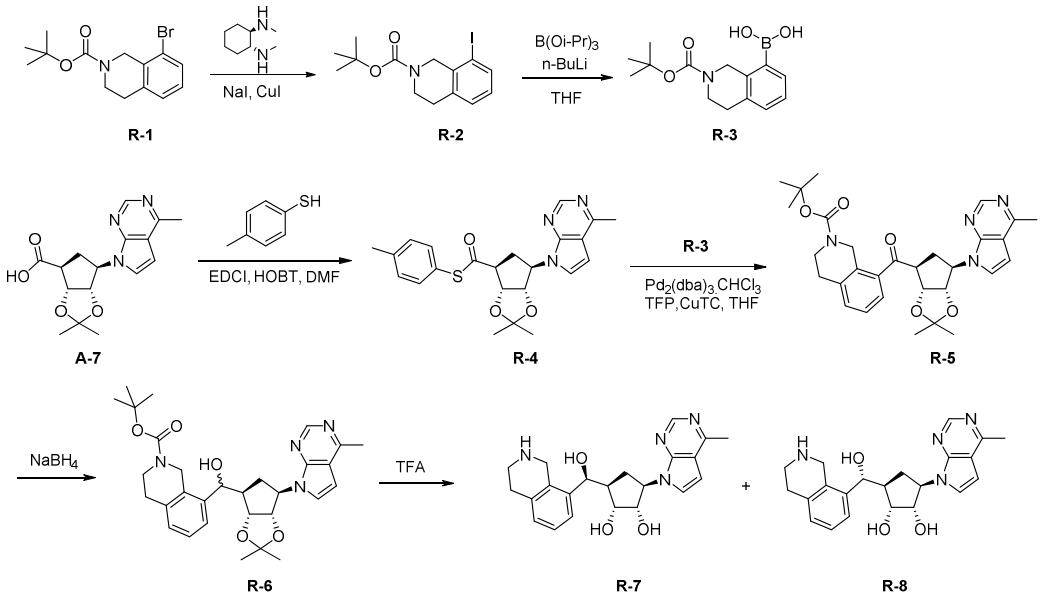
con TFA en agua. **Q-4** (9,5 mg, 35 %) se aisló luego de la preparación y la purificación mediante SFC quiral.

Q-4: LCMS [M+1] 386,85. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 - 1.56 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.11 (br. s., 1 H) 2.53 - 2.60 (m, 5 H) 2.91 (dd, J=14.09, 5.72 Hz, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 4.29 (t, J=6.23 Hz, 1 H) 4.84 (q, J=8.37 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.62 (d, J=2.22 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H)

Ejemplo 56 (Esquema R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (R-7)

Ejemplo 57 (Esquema R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (R-8)

Esquema R



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-iodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (R-2)

Una mezcla de ter-butil 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**R-1**) (1100 mg, 3,52 mmol), NaI (4,76 g, 31,8 mmol), CuI (402 mg, 2,12 mmol) y tran-N,N-dimetilciclohexano (602 mg, 4,22 mmol) en dioxano (20 ml) se purgó con N_2 durante 10 min. La suspensión amarilla resultante se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 48 horas. La reacción se diluyó con éter de petróleo (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que

se eluyó con EtOAC en éter de petróleo de 0 a 20 % para obtener **R-2** (1200 mg, 94,8 %) como una goma de color amarillo claro. LCMS [M+1-tBu] 304; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.44 (br. s., 2H), 3.62 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.81 (d, J=4.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

Etapa 2: Síntesis de ácido (2-(ter-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)borónico (R-3)

A una solución de **R-2** (250 mg, 0,696 mmol) y borato de triisopropilo (262 mg, 0,321 mmol) en THF seco (8 ml), se agregó n-BuLi 2,5 M (0,418 ml, 1,04 mmol) a -60 ºC. La mezcla se agitó a -60 0 ºC durante 30 min. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con MeOH en DCM de 0 a 10 % para obtener **R-3** (180 mg, 93 %) como una goma de color amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de S-(p-tolil) (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbotioato (R-4)

Al compuesto **A-7** (270 mg, 0,851 mmol) en THF, se agregaron 4-metilbencentiol (211 mg, 1,7 mmol), DIPEA (440 mg, 3,4 mmol) y T3P (1,08 g, 1,7 mmol) a temperatura ambiente (15 ºC). La mezcla se agitó a rt, 5-10 ºC, durante 2 días. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (15 ml) y se concentró al vacío, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener **R-4** (320 mg, 89 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 424

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (R-5)

Una mezcla de **R-4** (125 mg, 0,3 mmol) y **R-3** (180 mg, 0,32 mmol), CuTC (90 mg, 0,47 mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (31 mg, 0,03 mmol) y TFP (20,6 mg, 0,0886 mmol) en THF seco (5 ml) se desgasificó con N_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a 50 ºC en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 %

para obtener **R-5** (70 mg, 40 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 533

Etapa 5: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (R-6)

A una solución de **R-5** (70 mg, 0,131 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó $NaBH_4$ (86,9 mg, 2,30 mmol) a rt 15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, 15 °C, durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **R-6** crudo (60 mg, 85%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 6: Síntesis de (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (R-7) y (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (R-8)

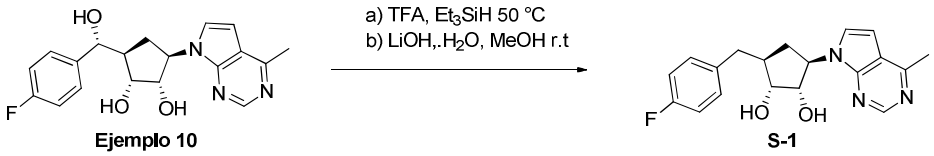
Al compuesto **R-6** (60 mg, 0,1 mmol) se agregó TFA/H_2O (1 ml/ 1 ml, se enfrió a 0 °C previamente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener un crudo que se purificó mediante SFC. Después de SFC, los productos se volvieron a purificar mediante TLC preparativa para obtener **R-7** (4,5 mg, 13 %) y **R-8** (3,5 mg, 9 %) como sólidos blancos.

R-7: LCMS [M+1] 395; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.81 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=5.3, 9.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=2.0, 5.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.92 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.22 (td, J=8.8, 13.1 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J=8.3, 10.7, 13.1 Hz, 1H)

R-8: LCMS [M+1] 395; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H) 2.09 - 1.99 (m, 1H)

Ejemplo 58 (Esquema S) - (1S,2R,3S,5R)-3-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (S-1)

Esquema S



Una mezcla de (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (**Ejemplo 10**) (30 mg, 0,084 mmol), ácido trifluoroacético (302 ul) y trietilsilano (268 ul, 1,68 mmol) se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se agregaron hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,48 mmol) y metanol (1 ml) y se agitó a r.t. durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol y luego se dividió en agua y EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **S-1** como un aceite en 52 % de rendimiento.

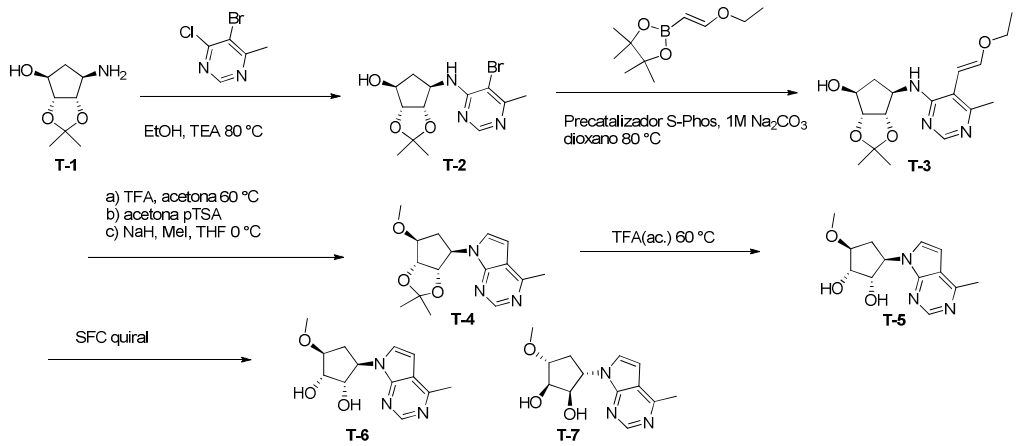
LCMS-APCI(+): MH+=342, ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 8.1 Hz, 2H), 7.08 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.84 (m, 2H), 4.77 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.92 (dd, J=6.6, 13.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (td, J=8.3, 13.0 Hz, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 1H)

Ejemplo 59 (Esquema T) - (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-5)

Ejemplo 60 (Esquema T) - (1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-6)

Ejemplo 61 (Esquema T) - (1R,2R,3R,5S)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-7)

Esquema T



Etapa 1: (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-bromo-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. (T-2)

Una mezcla de (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**T-1**) (786 mg, 4,54 mmol), 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina (1,04 g, 4,99 mmol) y trimetilamina (0,822 ml, 5,9 mmol) en etanol (9,0 ml, 0,5 M) se calentó hasta 80℃ durante 20 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró hasta formar un sólido, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para obtener **T-2** como un sólido blanco, 1,35 g (87 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=344/346, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.29 (s, 1H), 4.60 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.22 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.76 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxivinil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. (T-3)

Una solución de **T-2** (2,06 g, 5,98 mmol) y (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,19 g, 5,98 mmol) en dioxano (19,9 ml, 0,3 M) se purgó al vacío con nitrógeno, luego se agregó carbonato de sodio 2 N (acuoso) (8,98 ml), y luego precatalizador S-Phos (136 mg, 0,180 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ℃ durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. luego se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de EtOAc en heptano para obtener **T-3** como un sólido blanco, 1,21 g (60 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=336, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.23 (s, 1H), 6.66 (d,

J=13.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 3H), 4.07 (br. s., 1H), 3.87 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (td, *J*=5.2, 13.6 Hz, 1H), 1.62 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d] [1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. (T-4)

Una mezcla de (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxivinil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (111 mg, 0,331 mmol) y ácido trifluoroacético (127 ul, 1,65 mmol) en acetona (3,31 ml, 0,1 M) se calentó hasta 60 °C durante 43 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta formar un aceite, luego se azeotropó con tolueno. El aceite crudo se disolvió en acetona (3,31 ml), luego se agregaron DMP (81 ul, 0,662 mmol) y PTSA (3,1 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se volvió a disolver en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$(acuoso) saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para obtener (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol como un sólido blanco, 76 mg (79 % de rendimiento, 80 % puro).

A una suspensión de (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (76 mg, 80 % puro) en 2-metil-tetrahidrofurano (1ml) a r.t., se agregó 60 % de hidruro de sodio (26 mg). Luego de 15 minutos, se agregó yoduro de metilo (200 ul). Luego de 1 hora, se agregó más yoduro de metilo (200 ul), y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (acuoso) saturado, luego se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para obtener (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un aceite incoloro, 39 mg (39 % de rendimiento). LCMS-ESI(+): MH+=304, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.30 (ddd, *J*=2.6, 5.3, 7.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J*=2.1, 6.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.94 (t, *J*=4.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.24 (td, *J*=4.6, 14.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-5), (1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-6) y (1R,2R,3R,5S)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (T-7).

Una mezcla de **T-4** (39 mg, 0,13 mmol) y 50 % de TFA acuoso (800 ul) se calentó hasta 60 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite y luego se purificó mediante SFC (columna 3HOP) para obtener (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (**T-5**) como un sólido blanco, 25 mg (75% de rendimiento).

T-5: LCMS-APCI(+): MH+=264, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.95 (q, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 1H), 4.23 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.87 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (ddd, *J*=5.1, 9.0, 13.8 Hz, 1H).

T-5 se resolvió mediante SFC quiral (columna Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u, 30 % de MeOH/DEA a 120 bar, 4 ml/min) para obtener (1S,2S,3S,5R)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (**T-6**) como un sólido blanco, 6 mg (19 % de rendimiento).

T-6: LCMS-APCI(+): MH+=264, ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.11 - 4.83 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.61 (t, J=4.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (td, J=8.0, 14.0 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J=4.8, 9.1, 13.8 Hz, 1H)

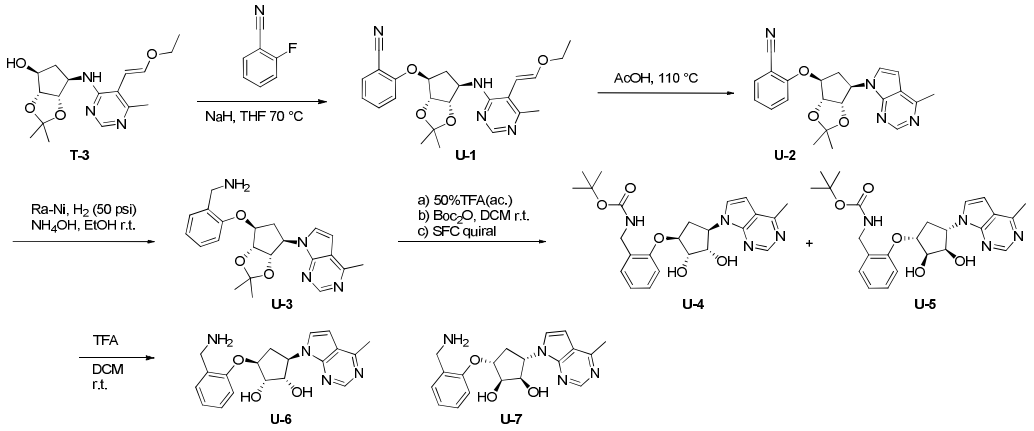
y (1R,2R,3R,5S)-3-metoxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (**T-7**) como un sólido blanco, 6 mg (19% de rendimiento).

T-7: LCMS-APCI(+): MH+=264, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 3H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (td, J=8.1, 13.8 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J=4.6, 8.9, 13.8 Hz, 1H)

Ejemplo 62: (Esquema U) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (U-6)

Ejemplo 63: (Esquema U) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (U-7)

Esquema U



Etapa 1: Síntesis de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-etoxivinil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)benzonitrilo. (U-1)

A una mezcla de **T-3** (181 mg, 0,54 mmol) y 2-fluorobenzonitrilo (57,4 ul, 65,4 mg, 0,54 mmol) en THF (1,8 ml, 0,3 M) a r.t., se agregó 60 % de hidruro de sodio (45,3 mg, 1,13 mmol). Luego de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., luego se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en MgSO4, se filtró y luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc-Heptano para obtener **U-1** como un aceite ámbar, 210 mg (89 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=437, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 7.19 - 6.98 (m, 2H), 6.47 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 4H), 3.86 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.70 (td, J=6.1, 15.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (d, J=15.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 4H).

Etapa 2: 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)benzonitrilo. (U-2)

Una solución de **U-1** (210 mg, 0,481 mmol en ácido acético (4,81 ml, 0,1 M) se calentó hasta 110 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 0-100 % EtOAc-heptano para obtener **U-2** como un vidrio ámbar oscuro, 166 mg (88 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=391, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.79 (s, 1H),

7.69 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=3.2, 6.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=2.7, 6.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.06 (td, J=7.6, 14.7 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (d, J=14.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.34 (s, 4H).

Etapa 3: Síntesis de (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)fenil)metanamina (U-3)

A una mezcla de **U-2** (139 mg, 0,356 mmol) en etanol (7,12 ml, 0,05 M), se agregaron 28 % de NH_4OH (3 ml) y níquel Raney (70 mg, 1,2 mmol). La mezcla se hidrogenó a 50 psi en una bomba de acero inoxidable durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, luego el filtrado se concentró hasta obtener un aceite y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 0-100 % de MeOH en EtOAc para obtener **U-3** como un aceite incoloro, 81 mg (58 % de rendimiento).
LCMS-APCI(+): MH+=395, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.28 (dt, J=3.5, 7.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=3.4, 6.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 2.95 (td, J=7.0, 14.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de ter-butil (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)bencil)carbamato (U-4) y ter-butil (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)bencil)carbamato (U-5)

Una solución de **U-3** (81 mg, 0,21 mmol) en 50 % de TFA (acuoso) (600 ul) se agitó a r.t durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite. Una mezcla del aceite crudo y Boc_2O (30,8 mg, 1,41 mmol) en DCM (30,8 mg, 0,141 mmol) se agitó a r.t. durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 40 a 100 % de EtOAc en heptano, luego 0-20 % de MeOH en EtOAc para obtener una mezcla racémica de **U-4** y **U-5** como un aceite incoloro, 73 mg. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3u, 30 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) para obtener **U-4** (25,4 mg, 40 % de rendimiento) y U-5 (24,4 mg, 38 % de rendimiento) como sólidos blancos.
U-4 : LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.52 (s, 1H),

7.51 (br. s., 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.15 (q, J=8.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 4.11 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J=7.3, 9.4, 14.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). [α]D22= +61.3° (c=0.1, MeOH).

U-5: LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.25 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 4.21 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J=7.3, 9.5, 14.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.38 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). [α]D22= -86.1° (c=0.1, MeOH)

Etapa 5: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (U-6)

Una mezcla de **U-4** (24 mg, 0,053 mmol) y ácido trifluoroacético (120 mg, 1,06 mmol) en DCM (0,176 ml, 0,3 M) se agitó a r.t. durante 3 horas, luego se concentró hasta obtener un aceite y se purificó mediante SFC (columna ZymorSpher Pyridine Diol 150 x 21,2mm con 20-40 % de MeOH a 5 %/min, 100 bar, 60 ml/min.) para obtener **U-6** como un sólido blanco, 6,54 mg (35 % de rendimiento).

LCMS-APCI(+): MH+=355, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.12 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (t, J=9.7 Hz, 1H)

Etapa 6: Síntesis de (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (U-7)

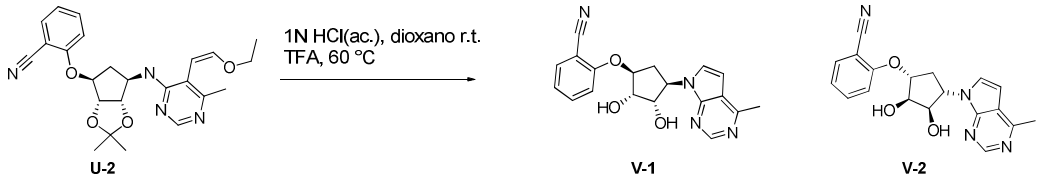
U-7 se preparó de manera similar a **U-6** a partir de **U-5** para obtener un sólido blanco, 9 mg (50 % de rendimiento).

LCMS-APCI(+): MH+=355, 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 4.63 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.87 (td, J=8.3, 14.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 (ddd, J=4.0, 9.5, 13.9 Hz, 1H)

Ejemplo 64 (Esquema V) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)benzonitrilo (V-1)

Ejemplo 65 (Esquema V) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)benzonitrilo (V-2)

Esquema V



Etapa 1: Síntesis de 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)benzonitrilo(V-1) y 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)benzonitrilo (V-2)

V-1 (9,5t mg, 47 % de rendimiento) y **V-2** (9,4 mg, 47 % de rendimiento) se prepararon de **U-2** de manera similar a la Etapa 5 en el Esquema U.

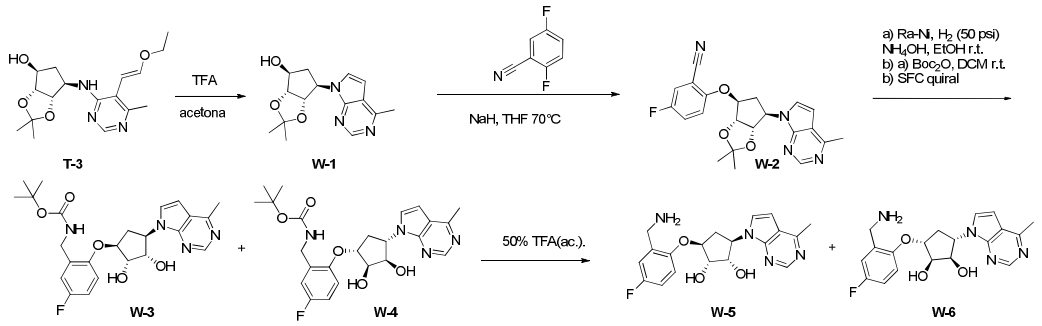
V-1: LCMS-ESI(+): MH+=351, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.68 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.36 (q, J=8.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (ddd, J=2.4, 7.6, 14.7 Hz, 1H).

V-2: LCMS-ESI(+): MH+=351, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.73 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.90 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.19 (ddd, J=2.3, 7.6, 14.8 Hz, 1H)

Ejemplo 66 (Esquema W) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (W-5)

Ejemplo 67 (Esquema W) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol. (W-6)

Esquema W



Etapa 1: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (W-1)

Una mezcla de **T-3** (111 mg, 0,331 mmol) y ácido trifluoroacético (127 ul, 1,65 mmol) en acetona (3,31 ml, 0,1 M) se calentó hasta 60 °C durante 43 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se disolvió en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$(acuoso) saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para obtener **W-1** como un sólido blanco, 76 mg (79 % de rendimiento, 80 % puro).

Etapa 1: Síntesis de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (W-2)

A una mezcla de **W-1** (67,1 mg, 0,2 mmol) y 2,5-difluorobenzonitrilo (55,0 mg, 0,395 mmol, 55,0 ul) en THF (1,01 ml, c=0,3 M) a r.t., se agregó 60 % de hidruro de sodio (24,3 mg, 0,608 mmol). Luego de agitar durante 3 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 6 horas, luego se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado, luego se diluyó con EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptano para obtener **W-2** como una espuma blanca, 101 mg (81 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=409, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.34 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 2.59 (d, *J*=15.41 Hz, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 3.05 (dt, *J*=15.16, 7.34 Hz, 1 H) 4.84 (d, *J*=6.36 Hz, 1 H) 4.86 - 4.92 (m, 1 H) 5.04 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H) 5.35 - 5.53 (m, 1 H) 6.68 (d, *J*=3.18 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=9.78, 3.67 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.66

(br. s., 1 H) 8.80 (s, 1 H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobencil)carbamato (W-3) y ter-butil (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobencil)carbamato (W-4)

A una mezcla de **W-2** (101 mg, 0,247 mmol) en etanol (7,0 ml), se agregaron 28 % de hidróxido de amonio (3,0 ml) y níquel Raney (70 mg, 1,2 mmol). La mezcla se hidrogenó a 50 psi en una bomba de acero inoxidable durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y luego se concentró hasta formar una espuma.

A esta amina cruda se agregó anhídrido de Boc (54 mg, 0,247 mmol) en DCM (3 ml, 0,3 M) y se agitó a r.t. durante 2 horas. Esto se concentró hasta formar una espuma y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener una mezcla racémica de **W-3** y **W-4** como un aceite incoloro, 104 mg, 982 % de rendimiento). Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3u, 8 % de MeOH + 10 mM de NH3 a 120 bar, 4 ml/min) para obtener **W-3** (34,2 mg, 27 % de rendimiento) y **W-4** (35,9 mg, 28 % de rendimiento) como sólidos blancos.

W-3: LCMS-ESI(+): MH+=513, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.86 - 8.76 (m, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.07 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 3H), 4.21 (br. s., 1H), 2.98 (td, J=7.2, 14.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (d, J=15.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 10H), 1.34 (s, 3H), [α]D22= +28.2° (c=0.1, MeOH)

W-4: LCMS-ESI(+): MH+=513 ~80% puro.

Etapa 3: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol. (W-5)

Una mezcla de **W-3** (34 mg, 0,066 mmol) en una mezcla de 50 % de TFA (acuoso) (0,4 ml) se agitó a r.t. durante 3 horas, luego se concentró y se purificó mediante SFC (columna ZymorSpher Pyridine Diol 150 x 21,2mm con 20-40 % de MeOH a 5 %/min, 100 bar, 60 ml/min.) para obtener **W-5** como un sólido blanco, 16,5 mg (67 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=373, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 2H), 6.72 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.19 - 4.98 (m, 2H), 4.69 - 4.48 (m, 2H), 4.06 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (ddd, J=4.0, 9.5, 13.8 Hz, 1H)

Etapa 4: Síntesis de (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(aminometil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol. (W-6)

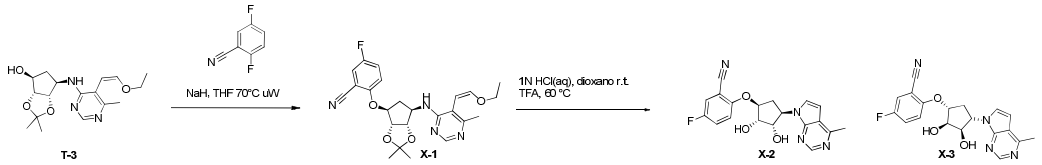
W-6 se preparó de **W-4** de manera similar a la Etapa 3 en el Esquema W para obtener un sólido blanco, 17,2 mg (70 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=373, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 2H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.06 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (ddd, *J*=4.2, 9.5, 13.7 Hz, 1H).

Ejemplo 68 (Esquema X) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (X-2)

Ejemplo 69 (Esquema X) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (X-3)

Esquema X



Etapa 1: Síntesis de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((Z)-2-etoxivinil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo. (X-1)

A una mezcla de **T-3** (67,1 mg, 0,2 mmol) y O-fluorobenzonitrilo (25,5 ul, 0,240 mmol) en THF (0,67 ml, 0,3 M) a r.t., se agregó 60 % de hidruro de sodio (16,8 mg, 0,42 mmol). Luego, la mezcla se calentó hasta 70 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite y luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc/heptano para obtener **X-1** como un aceite ámbar, 58 mg (64 % de rendimiento).

LCMS-ESI(+): MH+=455, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 4H), 3.87 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.69 (td, *J*=6.1, 14.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=7.0

Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (X-2) y 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (X-3)

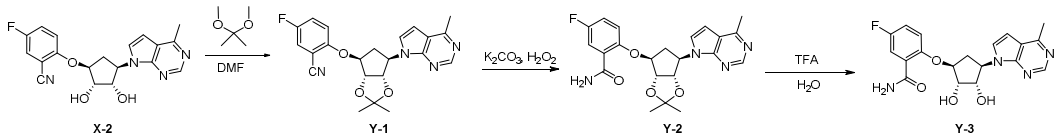
Una mezcla de **X-1** (58 mg, 0,13 mmol) y HCl 1N (acuoso) (255 ul, 0,255 mmol) en 1,4-dioxano (0,382 ml, 0,15 M) se agitó a r.t. durante 24 horas. Se agregó ácido trifluoroacético (200 ul), y la mezcla se agitó a r.t durante 48 horas, luego se calentó hasta 60 ℃ durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se dividió en EtOAc y agua. Se agregó $NaHCO_3$(acuoso) saturado, y la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, luego se concentró hasta obtener un sólido blanco, 44 mg. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (columna Lux Cellulose-2 4,6 x 100 mm 3u, 30 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) para obtener **X-2** (17 mg, 36 % de rendimiento) y **X-3** (16,2 mg, 35 % de rendimiento) como sólidos blancos.

X-2: LCMS-ESI(+): MH+=369, ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.79 (dd, J=3.1, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (dd, J=4.2, 9.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.15 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.05 (br. s., 1H), 2.97 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), [α]D22= +47.3° (c=0.1, MeOH).

X-3: LCMS-ESI(+): MH+=369, ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.72 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2.9, 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J=8.6 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.71 (dd, J=4.8, 8.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.74 (br. s., 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), [α]D22= -53.5° (c=0.1, MeOH).

Ejemplo 70 (Esquema Y) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzamida (Y-3)

Esquema Y



Etapa 1 - Síntesis de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-

fluorobenzonitrilo (Y-1)

A una suspensión de **X-2** (4 g, 9,8 mmol) en dimetoxipropano (60 ml)/DMF (20 ml), se agregó TsOH.H_2O (2990 mg, 15,75 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 24 horas. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener **Y-1** (2,2 g, 55 %) como un sólido blanco. LCMS 409 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.44 (ddd, J=2.5, 5.0, 7.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=2.3, 6.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.82 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J=6.8, 8.0, 15.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

Etapa 2 - Síntesis de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorobenzamida (Y-2)

A una solución de **Y-1** (50 mg, 0,12 mmol) en DMSO (0,25 ml), se agregó K_2CO_3 (20 mg, 0,15 mmol), luego se agregó por goteo H_2O_2 (0,25 ml) en agua y hielo, luego la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, en donde se observó gas. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para obtener **Y-2** (36 mg, 69 %) y se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.

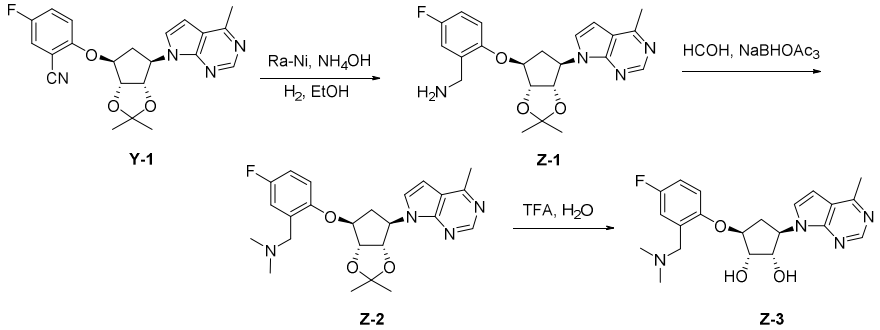
Etapa 3 - Síntesis de 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorobenzamida (Y-3)

A una suspensión de **Y-2** (42 mg, 0,1 mmol) en H_2O (0,3 ml), se agregó por goteo TFA (0,3 ml) a 0 ºC. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 16 h. Luego la reacción se ajustó a pH 7 con 20 % de K_2CO_3 en donde se formó un sólido, luego se filtró y se lavó con agua y MTBE. El sólido se secó para obtener **Y-3** (32 mg, 84 %). LCMS 387 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.16 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.82-4.87 (m, 2H), 4.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J=14.6, 9.6, 7.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.42 ppm (ddd, J=13.7, 9.2, 4.3 Hz, 1H)

Ejemplo 71 (Esquema Z) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenoxi)-

5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (8)

Esquema Z



Etapa 1 – Síntesis de (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorofenil)metanamina (Z-1)

Una mezcla de **Y-1** (500 mg, 1,22 mmol) y Ra-Ni (100 mg) en EtOH (30 ml)/$NH_3.H_2O$ (3 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) en un globo de H_2 durante 20 h, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener **Z-1** (510 mg, >99 %) como una goma de color amarillo claro. LCMS [M+1] 413; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.37 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.58 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J=2.6, 5.5, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=2.9, 6.1 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.76 (br. s., 2H), 3.06 - 2.89 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

Etapa 2 - Síntesis de 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (Z-2)

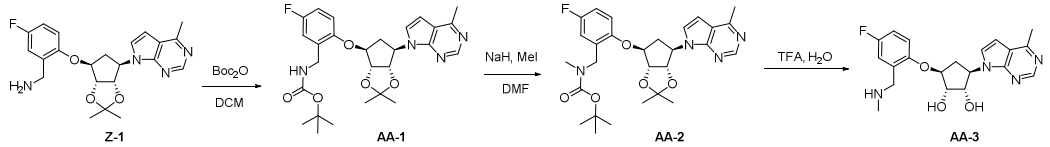
Una mezcla de **Z-1** (100 mg, 0,24 mmol), 37 % de CH_2O (59 mg, 0,73 mmol) y $NaBHOAc_3$ (206 mg, 0,970 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **Z-2** (100 mg, 94 %) como una goma incolora. LCMS 441 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.49 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 6.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J=2.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=3.3, 5.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (d, J=13.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

Etapa 3 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (Z-3)

A TFA/H_2O (1 ml/2 ml) se agregó **Z-2** (100 mg, 0,23 mmol) a rt. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 (10 ml). La mezcla se lavó, se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc/THF (20 ml/ 20 ml) dos veces. El extracto se lavó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_3CN/H_2O (10 ml/ 50 ml) y se liofilizó para obtener **Z-3** (70 mg, 77%) como un sólido blanco. LCMS 404 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.16 - 5.09 (m, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.01 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.44 (br. s., 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)

Ejemplo 72 (Esquema AA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (11)

Esquema AA



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorobencil)carbamato (AA-1)

A una solución de **Z-1** (140 mg, 0,34 mmol) y Et_3N (34 mg, 0,34 mmol) en DCM (5 ml), se agregó Boc_2O (74 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente (20 ºC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 ºC) durante 1 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAC en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener **AA-1** (140 mg, 81%) como un aceite incoloro. LCMS 513 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.2Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 5.06-5.05 (m, 1H), 4.81 (d, J=6Hz, 2H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.18 (d, J=3.2Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-

fluorobencil)(metil)carbamato (AA-2)

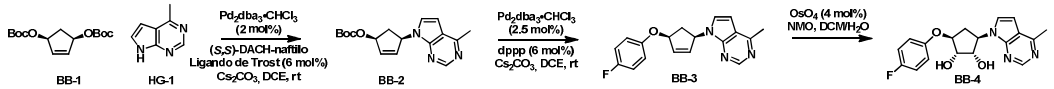
A una solución de **AA-1** (140 mg, 0,27 mmol) en DMF seca (3 ml), se agregó 60 % de NaH (16,4 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente (0 °C). La mezcla se agitó a rt (20 °C) durante 1 h. Se agregó CH_3I (56 mg, 0,4 mmol) hasta obtener la mezcla y se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 20 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material crudo (200 mg) como un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener **AA-2** (100 mg, 70 %) como una goma incolora. LCMS 527 [M+1]

Etapa 3 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (AA-3)

A TFA/H_2O (1 ml/2 ml) se agregó **AA-2** (89 mg, 0,169 mmol) a rt. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se vertió en 20 % de K_2CO_3 acuoso (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_3CN/H_2O (4 ml/10 ml) y se liofilizó para obtener **AA-3** (55 mg, 84 %) como un sólido blanco. LCMS 387 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.73 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.12 (q, J=9.1 Hz, 2H), 4.57 (br. s., 2H), 4.02 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H)

Ejemplo 73 (Esquema BB) - (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (BB-4)

Esquema BB



Etapa 1: Síntesis de *ter*-butil-((1*S*,4*R*)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-carbonato (BB-2)

Vial A: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron aducto de Tris(bencilidenacetona)dipaladio(0)cloroformo (78,7 mg, 0,0760 mmol) y ligando de Trost (*S,S*)-DACH-naftilo (MFCD02684552) (180 mg, 0,228 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (7,5 ml), que se había rociado con

argón durante 30 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento se obtuvo una solución naranja brillante de catalizador ligado. En esta etapa, se preparó el **Vial B**.

Vial B: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**HG-1**) (506 mg, 3,8 mmol), di-*ter*-butil-((1R,3S)-ciclopent-4-en-1,3-diil)-bis(carbonato) (**BB-1**) (preparado como se informa en *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (1,37 g, 4,56 mmol) y carbonato de cesio (1,36 g, 4,18 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (7,5 ml), que se había rociado con argón durante 30 minutos, y luego se agregó el contenido del Vial A mediante jeringa hermética. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. La solución se lavó con 2 porciones de agua y 1 porción de salmuera. Una pequeña cantidad de HCl 1M se usó para disipar la emulsión en el último lavado. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g SiO_2, Isco, 100% de heptano con respecto a 100% de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto **BB-2** (814 mg, 68%, >99% e.e.) como una goma marrón que se solidificó en reposo. LCMS [M+H] = 316 observado; LCMS quiral (columna Chiralcel OJ-3 4,6x100 mm 3µ, 4 % de MeOH+NH_3 10 nM a 120 bar, 4 ml/min) pico 1 a 0,63 min., pico 2 a 0,77 min., se observó el pico principal a 0,65 min, 99,8:0,2 % mediante el área de MS; ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.60 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.23 (m, 1H), 6.10 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.89 (d, J=14.9 Hz, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 7-((1*R*,4*S*)-4-(4-fluorofenoxi)ciclopent-2-en-1-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (BB-3)

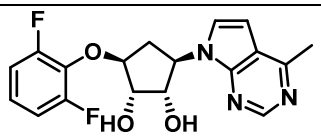
A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **BB-2** (56,8 mg, 0,180 mmol), 4-fluorofenol (22,2 mg, 0,198 mmol), difenilfosfinopropano (dppp) (4,5 mg, 0,0108 mmol), aducto de tris(bencilidenacetona)dipaladio(0)cloroformo (4,7 mg, 0,0045 mmol) y carbonato de cesio (64,6 mg, 0,198 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, luego se agregó DCE (0,9 ml) que se había rociado con argón durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente en argón durante 2,5 horas. La reacción se absorbió en DCM y se cargó directamente en una columna de sílice preenvasada. El

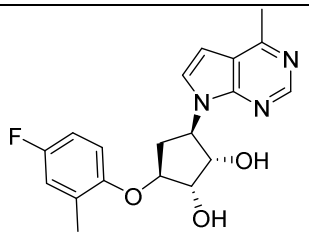
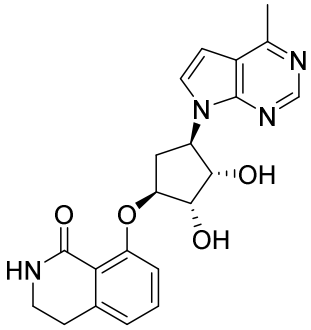
residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **BB-3** (38,8 mg, 70% de rendimiento) como una goma incolora. LCMS [M+H] = 310 observado; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.55 Hz, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 6.57 (d, J=3.55 Hz, 1H), 6.37 (d, J=5.38 Hz, 1H), 6.14 (d, J=4.03 Hz, 1H), 5.97-6.09 (m, 1H), 5.17-5.34 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 2.56-2.91 (m, 3H), 1.97 (td, J=3.35, 14.70 Hz, 1H).

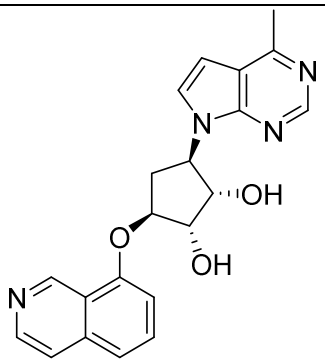
Etapa 3: Síntesis de (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (BB-4)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **BB-3** (38,8 mg, 0,125 mmol), se agregaron DCM (0,73 ml) y agua (0,03 ml). A la solución se agregó 4-metilmorfolin-*N*-óxido (NMO) (44,1 mg, 0,376 mmol), luego se agregó por goteo tetraóxido de osmio (32 µl, 0,005 mmol) como 4 % en peso de una solución en agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se inactivó con $NaHSO_3$ acuoso 1 M, se agitó durante 30 minutos y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. La solución se volvió a diluir con agua, y el producto se extrajo con 4 porciones de una mezcla 3:1 de $CHCl_3$/*i*-PrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo como un sólido blanco. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Lux Cellulose-1 4,6x100 mm 3µ, 15 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) para obtener el compuesto **BB-4** (30,4 mg, 71 %, >99 % de de) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 344 observado; $[\alpha]^{22}D$ = -36.0° (c=0.1, MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.58 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 4H), 6.75 (d, J=3.67 Hz, 1H), 5.27 (q, J=8.64 Hz, 1H), 4.58-4.68 (m, J=3.67 Hz, 2H), 4.17 (d, J=4.89 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J=7.15, 9.32, 14.46 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (ddd, J=3.85, 8.53, 14.03 Hz, 1H). 19F NMR (377 MHz, METANOL-d4) δ ppm = -125.65 (s, 1F).

Los Ejemplos 74-77 se prepararon usando la química que se ilustra en el Esquema BB y usando el reactivo de fenol comercial adecuado para la Etapa 2.

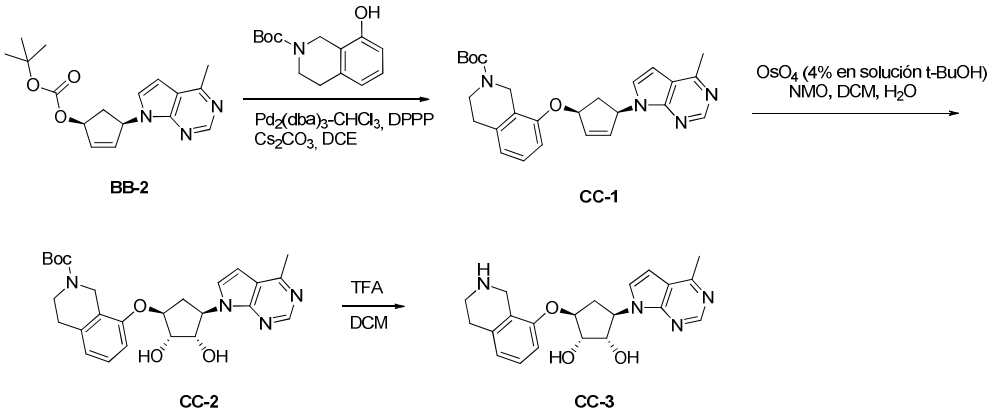
Ejemplo 74: 2,6-difluorofenol		362 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2,6-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.70 (d,

			J=4.02 Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 3H), 6.82 (d, J=3.51 Hz, 1H), 5.39-5.31 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.19 (dd, J=14.8, 5.3 Hz, 1H).
Ejemplo 75: 4-fluoro-2-metilfenol		358 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.96 (td, J=9.5, 4.0 Hz, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.78 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.29 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J=14.6, 9.5, 7.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 ppm (ddd, J=14.5, 8.5, 3.4 Hz, 1H)
Ejemplo 76 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona		395 LCMS [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.33 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H)

Ejemplo 77 isoquinolin-8-ol		377 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.83 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.20 (q, J=1.0 Hz, 2H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.18 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H)

Ejemplo 78 (Esquema CC) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (CC-3)

Esquema CC



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (CC-1)

Una mezcla de **BB-2** (600 mg, 1,9 mmol) y ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (474 mg, 1,9 mmol), Cs_2CO_3(682 mg, 2,09 mmol) y DPPP (47,1 mg, 0,11 mmol) en DCE (15 ml) se roció con N_2 durante 40 min. A la mezcla se agregó $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (49 mg, 0,048 mmol) en N_2. La reacción se roció con N_2 durante 5 min, luego se agitó a temperatura ambiente (20 ^oC) en N_2 durante 40 min. La mezcla se purificó inmediatamente (solución purificada directamente) mediante

cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc=8/1 a 1/1, luego DCM/MeOH=12/1 para obtener **CC-1** (735 mg, 87 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 447; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.62 - 6.52 (m, 1H), 6.44 - 6.33 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.71 - 4.40 (m, 2H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.82 (br. s., 2H), 2.73 (s, 3H), 1.98 (d, J=15.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (CC-2)

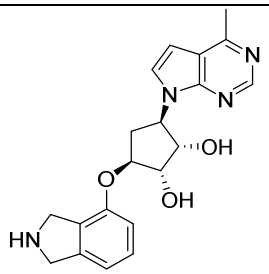
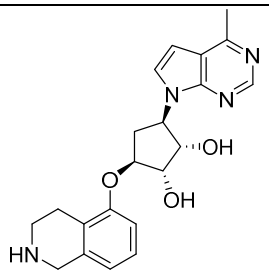
A una mezcla de **CC-1** (730 mg, 1,63 mmol) en DCM (15 ml)/H_2O (0,5 ml), se agregaron NMO (575 mg, 4,9 mmol) y OsO_4 (4 % en t-BuOH, 832 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 3 horas. Se agregaron Na_2SO_3 (500 mg) y agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con MeOH en DCM de 0 a 10 % para obtener **CC-2** (560 mg, 71 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 481; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.61 - 4.39 (m, 3H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 3.46 - 3.31 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

Etapa 3 – Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (CC-3)

A una solución de **CC-2** (560 mg, 1,17 mmol) en DCM (15 ml), se agregó TFA (4,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se disolvió en agua (30 ml), y se agregó K_2CO_3 (1 g). La mezcla se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc/THF (1/1, 30 mlx3). El extracto se lavó con salmuera (30 mlx2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para obtener **CC-3** (400 mg, 90 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 381; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H),

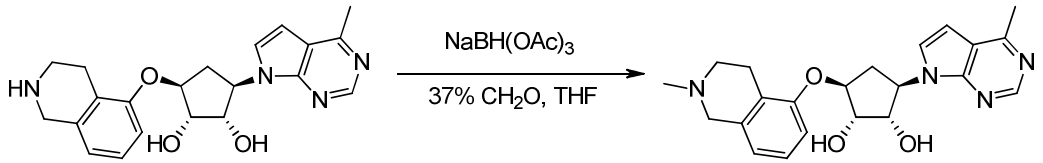
5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.56 (br. s., 2H), 3.99 (br. s., 1H), 3.85 (s, 2H), 2.93 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H)

Los Ejemplos 79 & 80 se prepararon usando la química que se ilustra en el Esquema CC y usando el reactivo de fenol protegido por NBoc comercial adecuado para la Etapa 1.

Ejemplo 79 **ter-butil 4-hidroxiisoindolin-2-carboxilato**		367 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2;3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 7.59 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.67 (d, J=4.8 Hz, 4H), 4.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H)
Ejemplo 80 **ter-butil 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato**		381 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.02 (br. s., 1H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H)

Ejemplo 81 (Esquema DD) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]ciclopentan-1,2-diol (DD-1)

Esquema DD



Ejemplo 80 **DD-1**

Etapa 1: Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]ciclopentan-1,2-diol (DD-1)

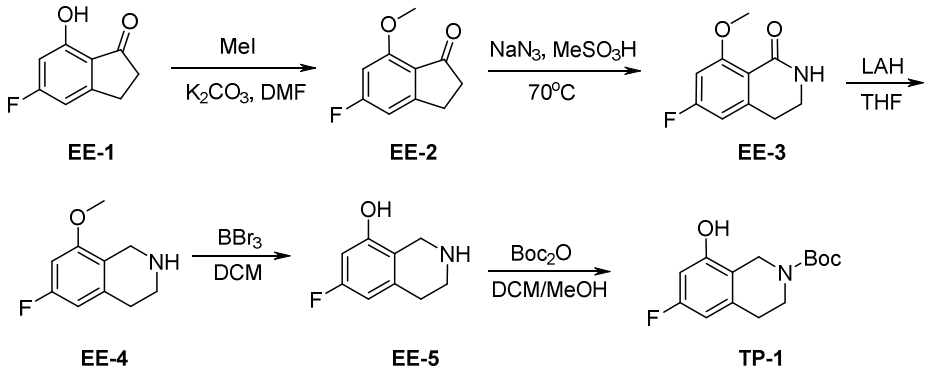
Una mezcla del compuesto del **Ejemplo 80** (42 mg, 0,11 mmol), 37 % de CH_2O (26,9 mg, 0,331 mmol) y $NaBHOAc_3$ (93,6 mg, 0,442 mmol) en THF (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el residuo (50 mg) como un sólido blanco que se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1 con $NH_3.H_2O$) para obtener **DD-1** (35 mg, 80 %) como un sólido blanco. LCMS 395 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 2H), 5.36 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.02 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 2H), 2.99 (br. s., 2H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (br. s., 3H), 1.95 (ddd, J=3.8, 9.5, 13.8 Hz, 1H)

Los Ejemplos 82 & 83 se realizaron de manera similar a los Ejemplos 79 & 78, respectivamente

Ejemplo 82		381 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)oxi]-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.8, 14.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.29 (q, J=8.7 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J=1.8, 3.5, 7.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J=12.5 Hz, 4H), 3.00 (ddd, J=7.0, 9.5, 14.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H)
Ejemplo 83		395 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.57 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.23 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 2H), 4.20 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 3.00 (ddd, J=7.0, 9.3, 14.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H)

Síntesis de ter-butil 6-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-1)

Esquema EE



Etapa 1 – Síntesis de 5-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (EE-2)

A una solución de 5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (preparada de manera similar a *Bio. Med. Chem Letters*, **20**, 1004-1007, **2010**) (1 g, 6,02 mmol) y K_2CO_3 (2,5 g, 18 mmol) en DMF seca (10 ml), se agregó MeI (1710 mg, 12,0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener **EE-2** (1 g, 92 %) como un sólido amarillo. LCMS 181 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.73 - 6.69 (m, 1H), 6.51 (dd, J=2.0, 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H)

Etapa 2 – Síntesis de 6-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (EE-3)

A una solución de **EE-2** (950 mg, 5,27 mmol) en 1,2-DCE/$MeSO_3H$ (38 ml/29 ml) a 0 °C, se agregó NaN_3 (1,4 mg, 21,1 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se ajustó a pH 7-8 y se agregó $NaHCO_3$ acuoso (saturado). La mezcla se extrajo con DCM (15 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **EE-3** (1,15 g, 74 %) como un sólido marrón. LCMS 196 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (br. s., 1H), 6.85 (dd, J=2.4, 11.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.21 (dt, J=3.5, 6.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.3 Hz, 2H)

Etapa 3 – Síntesis de 6-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (EE-4)

El compuesto **EE-4** se preparó de **EE-3** en un método similar a la Etapa 5 en el Esquema FF para obtener **EE-4** crudo (455 mg, >99 %) como un aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS 182 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.63 (dd, J=2.3, 11.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.85 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J=5.6 Hz, 2H)

Etapa 4 – Síntesis de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (EE-5)

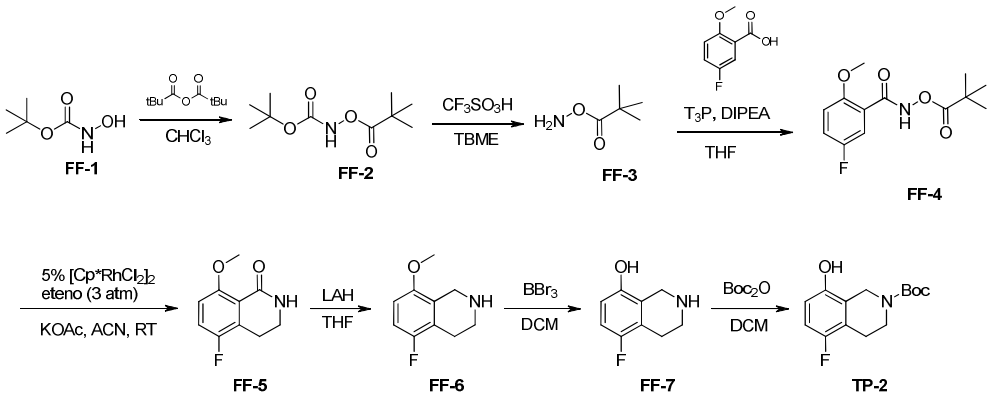
El compuesto **EE-5** se preparó de **EE-4** en un método similar a la Etapa 6 en el Esquema FF para obtener **EE-5** crudo (228 mg, 54 %) como un sólido amarillo. LCMS 168 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.39 - 6.28 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.85 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H)

Etapa 5 – Síntesis de ter-butil 6-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-1)

El compuesto **TP-1** se preparó de **EE-5** en un método similar a la Etapa 7 en el Esquema FF para obtener **TP-1** (182 mg, 50 %) como un sólido amarillo. MS 212 [M-56+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.11 (s, 1H), 6.45 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.51 (m, J=5.8 Hz, 2H), 2.69 (m, J=5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-2)

Esquema FF



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil (pivaloiloxi)carbamato (FF-2)

A una solución del compuesto **FF-1** (20 g, 150 mmol) en $CHCl_3$ (200 ml), se agregó lentamente anhídrido piválico (34 g, 180 mmol) en un baño de hielo y luego se agitó a 70 ºC durante 16 h. La solución de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml x 2) hasta pH~7. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo claro. El producto crudo se cristalizó con éter de petróleo (20 ml) para obtener **FF-2** (18 g, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.8 (br. s., 1H), 1.5 (s, 9H), 1.3 (s, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de O-pivaloilhidroxilamina (FF-3)

A una solución de **FF-2** (16 g, 70 mmol) en TBME (32 ml), se agregó CF_3SO_3H (10,6 g, 70,7 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para obtener el producto crudo **FF-3** (20 g, >99 %) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 3 – Síntesis de 5-fluoro-2-metoxi-N-(pivaloiloxi)benzamida (FF-4)

A una solución de ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (4,50 g, 26,4 mmol) en THF (90,0 ml), se agregó T3P (19 g, 29,1 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 25 °C. A la mezcla de reacción se agregó DIPEA (13,8 ml, 8,82 mmol), y luego **FF-3** (7,28 g, 29,1 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc: éter de petróleo = 1~100 %, luego MeOH: DCM = 1 %~10 %) para obtener **FF-4** (9 g, >99 %) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 4 – Síntesis de 5-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (FF-5)

Una suspensión de **FF-4** (8,00 g, 28,0 mmol), KOAc (6,06 g, 61,7 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (867 mg, 1,40 mmol) en MeCN (100 ml) en un recipiente se purgó con N_2 durante 5 min, y luego se enfrió hasta -40 °C con hielo seco/acetona. Se purgó etileno en el recipiente durante 30 min, luego se selló y se agitó a 25 °C durante 16 h. La suspensión de color rojo oscuro se filtró, y la torta de filtro se lavó con CH_3CN. El filtrado combinado se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc:éter de petróleo = 1 %~100 %, luego MeOH:DCM =1~8 %) para obtener **FF-5** (4,62 g, 84 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (br. s., 1H), 7.32 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=4.3, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.79 (t, J=6.3 Hz, 2H)

Etapa 5 – Síntesis de 5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (FF-6)

A una solución de **FF-5** (4,66 g, 23,9 mmol) en THF seco (240 ml), se agregó LiAlH4 (3,62 g, 95,5 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C (reflujo) durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 4 ml de H_2O. La mezcla se destiló en EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc.

El filtrado se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH: DCM = 1~8 %) para obtener **FF-6** (2,9 g, 66 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.92 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=4.4, 8.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J=5.8 Hz, 2H)

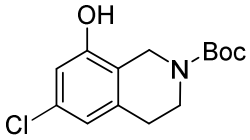
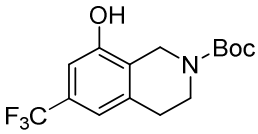
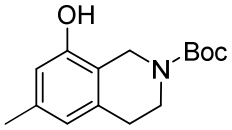
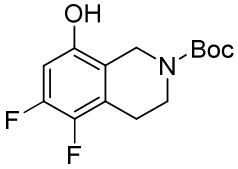
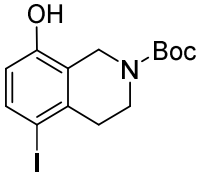
Etapa 6 – Síntesis de 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (FF-7)

A una solución de **FF-6** (2,86 g, 15,8 mmol) en DCM (28,6 ml), se agregó por goteo BBr_3 (2,86 ml, 30,3 mmol) a -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C y se inactivó con MeOH. La mezcla resultante se diluyó en H_2O, se basificó con K_2CO_3 saturado a pH 9~10 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH: DCM = 1:10) para obtener **FF-7** (1,0 g, 38 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (br. s., 1H), 6.76 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=4.6, 8.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.4 Hz, 2H)

Etapa 7 – Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-2)

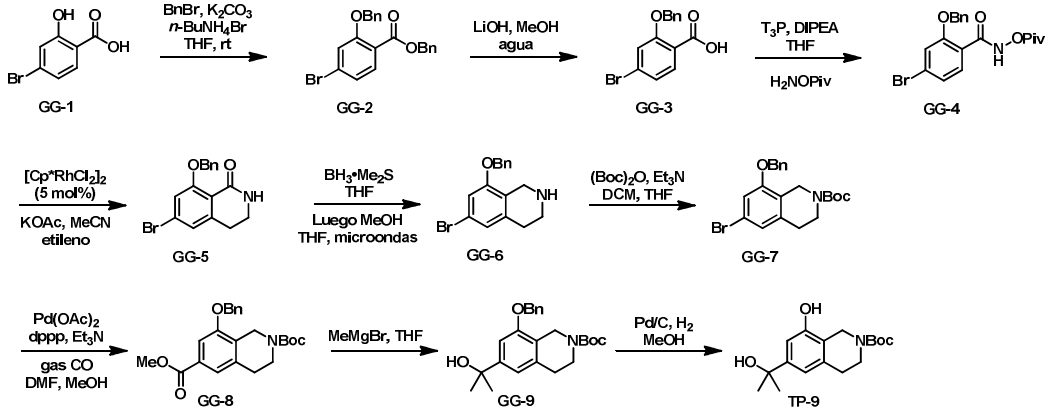
A una solución de **FF-7** (1,0 g, 6 mmol) en DCM (25,00 ml) y MeOH (5 ml), se agregó Boc_2O (1,4 g, 6,6 mmol), y luego Et_3N (2,08 ml, 15,0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso a pH 3~4, y la mezcla resultante se dividió en DCM y H_2O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH:DCM = 1:10) para obtener **TP-2** (744 mg, 47 %) como un sólido blanco. MS 212 [M-55+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.55 (s, 1H), 6.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

Los procedimientos anteriores en el Esquema FF se usaron para la síntesis de los intermediarios de hidroxitetrahidroisoquinolina TP-3 a TP-7.

TP-3		228 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 6-cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)
TP-4		262 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 8-hidroxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (br. s., 1H), 7.00 - 6.96 (s, 1H), 6.95 - 6.91 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)
TP-5		208 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 8-hidroxi-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.58 - 6.51 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)
TP-6		230 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 5,6-difluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 6.63 (dd, J=6.8, 12.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.60 - 3.50 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.65 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)
TP-7		320 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 8-hidroxi-5-iodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-9)

Esquema GG



Etapa 1: Síntesis de bencil 2-(benciloxi)-4-bromobenzoato (GG-2)

A una solución de ácido salicílico **GG-1** (50 g, 230 mmol) en THF (1000 ml), se agregaron carbonato de potasio (95,5 g, 691 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (14,9 g, 46,1 mmol) y bromuro de bencilo (95,8 g, 576 mmol). La reacción se agitó a 20 °C

durante 16 horas. La solución se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **GG-2** como un sólido marrón crudo (150 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE./EA=10:1, Rf~0,5)

Etapa 2: Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-4-bromobenzoico (GG-3)

A una solución de **GG-2** (140 g, 352 mmol, crudo, ~53 % de pureza) en MeOH/agua/DCM (500 ml/500 ml/500 ml), se agregó hidróxido de litio (44,4 g, 1060 mmol) a 10 ºC. La reacción se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La solución se concentró al vacío, y se precipitó un sólido amarillo de la solución. Los sólidos se filtraron, y la torta de filtro se lavó con agua (50 ml X 2). El sólido amarillo se acidificó con HCl 1 N a pH=2. El sólido amarillo se filtró y se secó en un horno infrarrojo para obtener el compuesto **GG-3** (43,3 g, 40 %) como un sólido amarillo. ^{1}NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.76 (bs, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, *J*=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H).

Etapa 3: Síntesis de 2-(benciloxi)-4-bromo-*N*-(pivaloiloxi)-benzamida (GG-4)

A una solución de **GG-3** (31,2 g, 101,58 mmol) en THF (630 ml), se agregó T_3P (71,1 g, 112 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25 ºC. A la solución anterior se agregó DIPEA (78,8 g, 609 mmol), y luego O-pivaloilhidroxilamina (28 g, 112 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc (500 ml) y se lavó con 1 porción de agua (300 ml), 1 porción de ácido cítrico acuoso (300 ml), 1 porción de $NaHCO_3$ saturado y 1 porción de salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc=7:1) para obtener el compuesto **GG-4** (30,4 g, 74 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.74 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.34 (s, 9H)

Etapa 4: Síntesis de 8-(benciloxi)-6-bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il pivalato (GG-5)

Una suspensión de **GG-4** (40,7 g, 100,18 mmol), KOAc (10,8 g, 110 mmol) y Cp_2RhCl_2 (3,1 g, 5,01 mmol) en MeCN (1300 ml) se enfrió hasta 0 ºC, y la solución se roció con gas de etileno durante 45 minutos. El recipiente se selló y se agitó a 10 ºC

durante 16 horas. La suspensión de reacción se filtró, y la torta se lavó con 2 porciones de una mezcla 5:1 de DCM/MeOH (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo (50 g) como un sólido amarillo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, DCM:MeOH=40:1) para obtener el compuesto **GG-5** (28 g, 84%) como un sólido amarillo. LCMS [M+H+Na] 356 observado; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (t, *J*=3.1 Hz, 1H) 7.53 - 7.59 (m, 2H) 7.35 - 7.42 (m, 2H) 7.30 - 7.34 (m, 1H) 7.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 7.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 5.20 (s, 2H) 3.25 (td, *J*=6.1, 3.6 Hz, 2H) 2.83 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

Etapa 5: Síntesis de 8-(benciloxi)-6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (GG-6)

A una mezcla de **GG-5** (36,5 g, 110 mmol) en THF anhidro (700 ml), se agregó por goteo $BH_3{\cdot}Me_2S$ (10M, 33 ml, 330 mmol) a 0 °C en N_2. Después de la adición, la reacción se agitó a 5 °C durante 12 horas. En esta etapa, la mezcla de reacción se calentó a 78 °C (reflujo) durante 3 horas para completarla. La reacción se enfrió gradualmente hasta rt y se inactivó cuidadosamente con 70 ml de MeOH a 0°C. La solución se concentró y luego se absorbió en THF (2 ml) y MeOH (10 ml) y se transfirió a un vial para microondas. La solución se calentó a 120 ℃ en un reactor de microondas durante 1 hora. La solución se concentró para obtener un sólido negro. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice x 3, MeOH/DCM=10 %~20 %) para obtener el compuesto **GG-6** (8,28 g, 24 %) como un sólido marrón. LCMS [M+H] 319 observado; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (br. s, 1H) 7.37 - 7.50 (m, 5H) 7.23 (d, *J*=1.3 Hz, 1H) 7.11 (d, *J*=1.3 Hz, 1H) 5.21 (s, 2H) 4.11 (s, 2H) 2.97 (t, *J*=5.9 Hz, 2H).

Etapa 6: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (GG-7)

A una mezcla de **GG-6** (10,99 g, 34,537 mmol) en DCM (110 ml) y THF (22 ml), se agregaron Et_3N (10,5 g, 104 mmol) y $(Boc)_2O$ (11,3 g, 51,8 mmol) a 10 °C. La reacción se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo como una goma negra. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo de 4 % a 7 %) para obtener el compuesto **GG-7** (9,9 g, 68,5 %) como una goma amarilla. LCMS [M+H-Boc] 319 observado; ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.48 - 7.30 (m, 5H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 5.15 - 4.96 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 2H),

2.88 - 2.71 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 7: Síntesis de 2-(ter-butil) 6-metil 8-(benciloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2,6(1H)-dicarboxilato (GG-8)

Una mezcla de **GG-7** (600 mg, 1,43 mmol), DPPP (296 mg, 0,717 mmol), TEA (435 mg, 4,30 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (161 mg, 0,717 mmol) en MeOH (20 ml) y DMF (20 ml) se calentó a 120 ^oC en 22 bar de monóxido de carbono durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. La solución se lavó con 5 porciones de salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g, gel de sílice, 20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto **GG-8** (440 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.54 - 7.28 (m, 7H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 8: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (GG-9)

A una solución incolora de **GG-8** (327 mg, 0,823 mmol) en THF seco (15 ml), se agregó por goteo MeMgBr (solución 3,0 M en dietiléter, 1,65 ml, 4,94 mmol) a 0 ^oC. La mezcla se agitó a 17 ^oC durante 1,5 horas. La solución se enfrió hasta 0 ^oC y se inactivó con agua (10 ml). La solución se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 porciones de EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, éter de petróleo:EA=3:1) para obtener el compuesto **GG-9** (320 mg, 98%) como una goma incolora. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.29 - 7.49 (m, 5H) 6.97 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 5.12 (br. s., 2H) 4.58 (s, 2H) 3.65 (br. s., 2H) 2.82 (br. s., 2H) 1.57 (s, 6H) 1.49 (s, 9H).

Etapa 9: Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-9)

Una mezcla de **GG-9** (290 mg, 0,73 mmol) y Pd/C (105 mg) en MeOH (10 ml) se agitó a 15 ^oC durante 5 horas en un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó

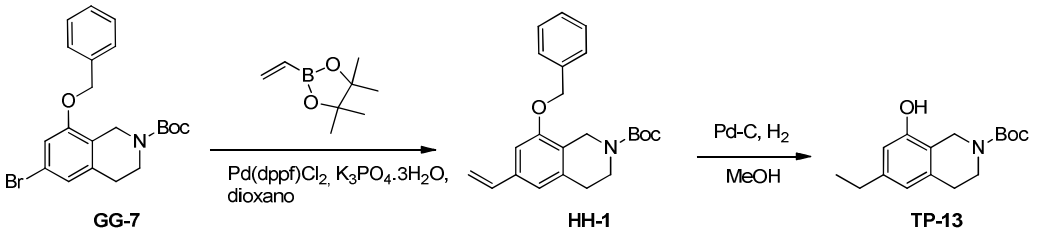
mediante cromatografía en columna flash (4 g, gel de sílice, 60 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto **TP-9** (144 mg, 64%) como un sólido blanco. 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.91 (br. s., 1H), 6.76 (s, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.80 (br. s., 2H), 1.55 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

Se usó una secuencia que consiste en las Etapas 1-6 & 9 del Esquema GG para la síntesis de los intermediarios de hidroxitetrahidroisoquinolina TP-8 (Esquema III), TP-10 - 12 del ácido salicílico adecuado.

TP-8 **(Véase el Esquema III)**	OH, N-Boc, F	226 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.45 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 2.70 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.14 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 9H)
TP-10	OH, N-Boc, Cl, F	246 LCMS = [M-55+1]	ter-butil 6-cloro-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.06 (s, 1H), 6.76 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)
TP-11	OH, N-Boc, Br, F		ter-butil 6-bromo-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)
TP-12	OH, NBoc, Br	272 LCMS = [M-55 +1]	ter-butil 6-bromo-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.94 - 6.66 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 6-etil-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-13)

Esquema HH



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-vinil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

carboxilato (HH-1)

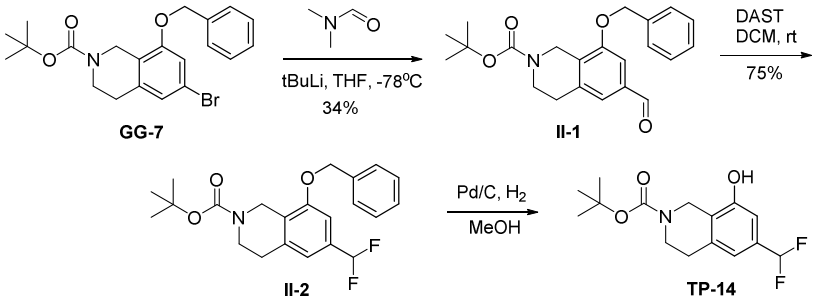
Una mezcla de **GG-7** (530 mg, 1,27 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (410 mg, 2,67 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (675 mg, 2,53 mmol), $PdCl_2$(dppf) (93 mg, 0,013 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se desgasificó con N_2, se calentó a 100 ^{0}C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=8/1) para obtener **HH-1** (370 mg, 80 %) como una goma incolora. LCMS 266 [M-Boc+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 - 7.28 (m, 5H), 6.83 (d, J=12.0 Hz, 2H), 6.65 (dd, J=10.9, 17.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 2H), 4.58 (br. s., 2H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 6-etil-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-13)

Una mezcla de **HH-1** (370 mg, 1,01 mmol) y Pd/C (370 mg) en MeOH (20 ml) se desgasificó con H_2 y se agitó a 50 ^{o}C en H_2 (50 psi) durante 24 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 20 % para obtener **TP-12** (210 mg, 75 %) como un sólido blanco. LCMS 222 [M-55+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.57 (br. s., 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.78 (br. s, 2H), 2.62 - 2.45 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)

Síntesis de ter-butil 6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-14)

Esquema II



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (II-1)

GG-7 (1000 mg, 2,390 mmol), en un matraz de dos cuellos secado en el horno equipado con un termómetro, se disolvió en tetrahidrofurano (22,0 ml, c=0,109 M), se enfrió hasta -78 ºC, se agregó lentamente ter-butil litio (459 mg, 7,17 mmol , 4,22 ml, 1,7 M) en N_2

mientras se mantenía la temperatura interna a alrededor de -70 ºC, se agitó a -78 ºC durante 30 min, se agregó por goteo N,N-dimetil formamida (262 mg, 3,59 mmol) y se agitó a -78 ºC durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante NH_4Cl saturado a -78 ºC, se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna con 15 % de EtOAc/heptano para obtener **II-1** (300 mg, 34 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS [M+1-Boc] 268,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.91 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=5.69 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.17 (br. s., 2 H) 7.29 (d, J=9.05 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 (t, J=7.27 Hz, 2 H) 7.43 - 7.48 (m, 2 H) 9.92 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (II-2)

A una solución de **II-1** (300 mg, 0,816 mmol) en DCM (16,3 ml, c=0,05 M) a 0 ºC, se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (1320 mg, 8,16 mmol, 1070 ul). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a r.t. durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado, se agitó a r.t. hasta que la evolución de CO_2 se detuvo. Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 15 % de EtOAc/heptano para obtener **II-2** (240 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite transparente.

LCMS [M+1-Boc] 290,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.86 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.66 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.13 (br. s., 2 H) 6.58 (t, J=57.22 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.31 - 7.48 (m, 5 H)

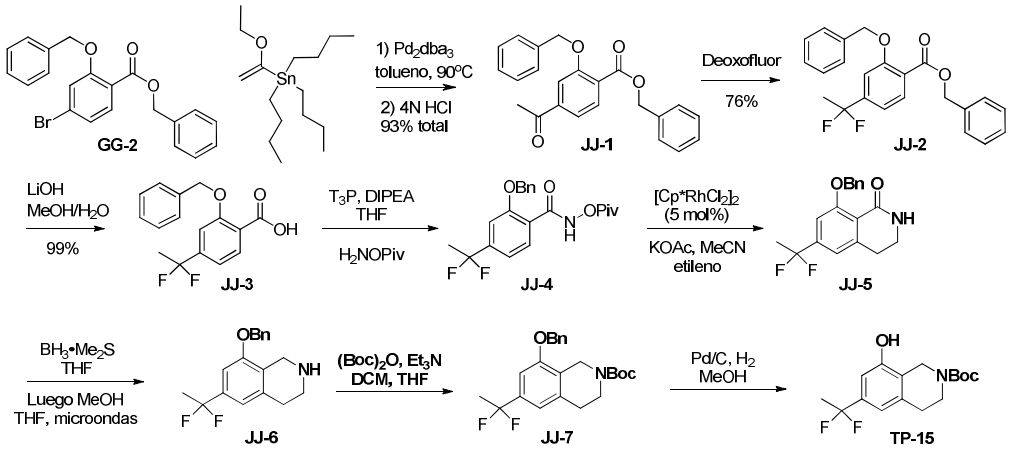
Etapa 3: Síntesis de ter-butil 6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-14)

A una solución de II-2 (240 mg, 0616 mmol) en metanol (10 ml), se agregó paladio sobre carbón (66 mg, 0,616 mmol). La solución de reacción se desgasificó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno. La mezcla se ajustó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró, los solventes se retiraron al vacío, y el material se purificó mediante cromatografía en columna con 20 % de EtOAc/heptano para obtener **TP-14** (175 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS [M+1-tBu] 242. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.84 (br. s., 2 H) 3.66 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 6.53 (t, J=57.22 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.84 (br. s., 1 H)

Síntesis de ter-butil 6-(1,1-difluoroetil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-15)

Esquema JJ



Etapa 1: Síntesis de bencil 4-acetil-2-(benciloxi)benzoato (JJ-1)

La mezcla de **GG-2** (8544 mg, 21,51 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (8160 mg, 22,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (394 mg, 0,430 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (536 mg, 0,860 mmol) en tolueno (108 ml, c=0,2 M) se desgasificó y se calentó a 90℃ durante 18 h. El tolueno se retiró, y el crudo se usó en la siguiente etapa.

El crudo se disolvió en THF (108 ml, c=0,20 M), se agregó ácido clorhídrico (6670 mg, 183 mmol , 45,7 ml, 4,0 M), se agitó a r.t. durante 2 horas. El solvente orgánico se retiró; se agregó H_2O, se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 15 % de EtOAc/heptano para obtener 7180 mg de un aceite amarillo.

LCMS [M+1] 361,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 5.23 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 8 H) 7.45 (d, J=6.85 Hz, 2 H) 7.54 (dd, J=8.01, 1.28 Hz, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.90 (d, J=7.95 Hz, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de bencil 2-(benciloxi)-4-(1,1-difluoroetil)benzoato (JJ-2)

A **JJ-1** (7,380 g, 20,48 mmol) se agregó deoxofluor (22,7 g, 102 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC durante 4,5 h, se enfrió hasta r.t., se vertió

en $NaHCO_3$ saturado, y después de que la evolución de CO_2 se detuvo, la acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna con 10% de EtOAc/heptano para obtener **JJ-2** (5,94 g, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se solidificó al vacío.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.89 (t, J=18.16 Hz, 3 H) 5.19 (s, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 7.12 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 8 H) 7.45 (d, J=6.72 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=8.07 Hz, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-4-(1,1-difluoroetil)benzoico (JJ-3)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 en el Esquema GG, **JJ-2** se hidrolizó para obtener **JJ-3** (4,49 g, 99 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.97 (t, J=18.89 Hz, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 7.19 (d, J=7.95 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 7.40 (t, J=7.34 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=7.21 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=7.95 Hz, 1 H) 12.89 (br. s., 1 H)

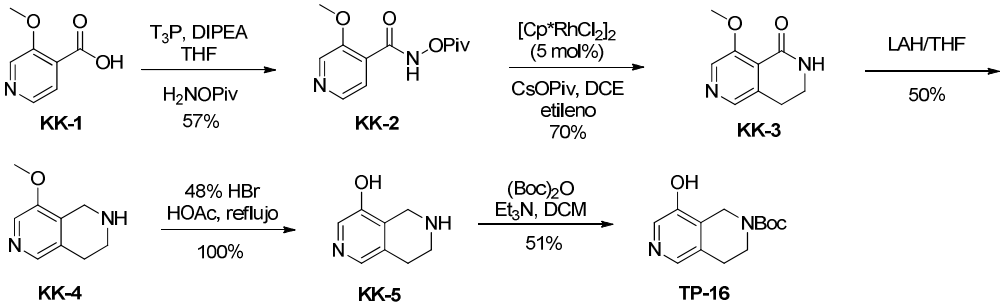
Etapas 4-8: Síntesis de ter-butil 6-(1,1-difluoroetil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-15)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema GG (1,30 g, 70 %), la Etapa 4 en el Esquema GG (684 mg, 65 %), la Etapa 5 en el Esquema FF y la Etapa 6 en el Esquema GG (575 mg, 77 %), la Etapa 9 en el Esquema GG (400 mg, 90 %), **JJ-3** se convirtió en **TP-15**.

LCMS [M+1-Boc] 214.10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 1.87 (t, J=18.10 Hz, 3 H) 2.83 (br. s., 2 H) 3.65 (t, J=5.69 Hz, 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 6.76 (s, 1 H) 6.83 (br. s., 1 H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato (TP-16)

Esquema KK



Etapas 1-3: Síntesis de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (KK-4)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema GG (939 mg, 57 %), la Etapa 4 en el Esquema GG usando pivalato de cesio y dicloroetano en lugar de acetato de potasio y acetonitrilo (290 mg, 70 %), y la Etapa 5 en el Esquema FF (136 mg, 50 %), **KK-1** se convirtió en **KK-4**.

LCMS [M+1] 165,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.77 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.11 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 2 H) 8.03 (d, J=2.93 Hz, 2 H)

Etapa 4: Síntesis de 5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4-ol (KK-5)

KK-4 (136,0 mg, 0,828 mmol) en 5 ml de 48 % de HBr y 3 ml de ácido acético glacial se selló y se sometió a reflujo a 120 °C durante 4 días. La reacción se enfrió hasta RT, se concentró el ácido acético mediante destilación azeotrópica de heptanos 3 veces, se neutralizó mediante la adición cuidadosa de 5 N de NaOH hasta un pH de alrededor de 9. Se sometió a rotavapor para retirar la mayor parte de H_2O, se agregó MeOH, se envasó en seco con gel de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con 10 % de MeOH/DCM con 0,5 % de NH_4OH para obtener **KK-5** (124 mg, 100 %). LCMS [M+1] 151,10.

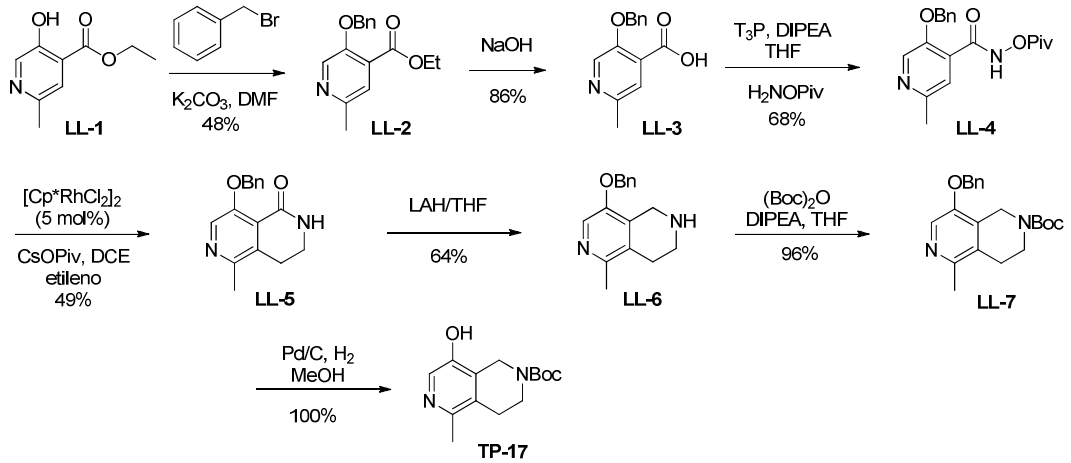
Etapa 5: Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato (TP-16)

Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 6 en el Esquema GG, **KK-5** se convirtió en **TP-16** (106 mg, 51 %).

LCMS [M-55+1] 228. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-5-metil-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato (TP-17)

Esquema LL



Etapa 1: Síntesis de (5-(benciloxi)-2-metilpiridin-4-il)(etoxi)metanol (LL-2)

Etil 5-hidroxi-2-metilisonicotinato (**LL-1**) (síntesis descrita en WO10100475) (2190 mg, 17,22 mmol) y bromuro de N-bencilo (3540 mg, 20,7 mmol), K_2CO_3 (4810 mg, 34,4 mmol) en 20 ml de DMF se calentaron a 80 ºC durante la noche. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a r.t., se agregó EtOAc, se lavó con H_2O 3 veces. La capa orgánica se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 30 % de EtOAc/heptano para obtener **LL-2** (16 g, 48 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS [M+1] 272,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.37 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 4.39 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.34 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 8.35 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de (5-(benciloxi)-2-metilpiridin-4-il)metandiol (LL-3)

A una solución de **LL-2** (2160 mg, 7,961 mmol) en 20 ml de MeOH, se agregó hidróxido de sodio (1590 mg, 39,8 mmol, 7,96 ml, 5,0 M), y la reacción se calentó a 50 ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta r.t., se evaporó MeOH, se agregó H_2O, se neutralizó con HCl 1 N a pH de alrededor de 4, el sólido amarillo se precipitó, luego se filtró y se enjuagó con H_2O para obtener **LL-3** (1,66 g, 86 % de rendimiento).

LCMS [M+1] 244,10. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 5.27 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 3 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H)

Etapa 3-7: - Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-5-metil-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato (TP-17)

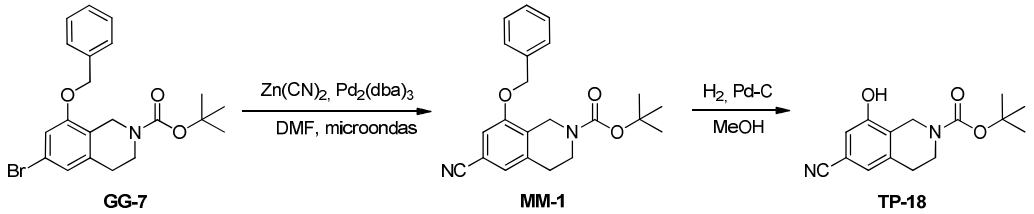
Siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema GG (1,60 g, 68

%), la Etapa 4 en el Esquema GG usando pivalato de cesio y dicloroetano en lugar de acetato de potasio y acetonitrilo (620 mg, 49 %), la Etapa 5 en el Esquema FF (366 mg, 64 %), la Etapa 6 en el Esquema GG (483 mg, 96 %) y la Etapa 9 en el Esquema GG (386 mg, 100 %), **LL-3** se convirtió en **TP-17**.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.41 (s, 3 H) 2.71 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=5.75 Hz, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 7.95 (s, 1 H)

Síntesis de ter-butil 6-ciano-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-18)

Esquema MM



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (MM-1)

El compuesto **GG-7** (700 mg, 1,67 mmol) se disolvió en DMF (5,00 ml). Se agregó $Zn(CN)_2$ (236 mg, 2,01 mmol) a la solución anterior. La solución de reacción se desgasificó durante 2 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0,502 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 3 min. Luego, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. La solución de reacción cambió de amarillo a negro. La solución de la reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc/H_2O (8 ml/ 8ml), luego la mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash con éter de petróleo/EtOAc de 0-25 % para obtener **MM-1** (350 mg, 57 %) como un sólido blanco. LCMS 265 $[M-Boc]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (br. s., 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.54 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

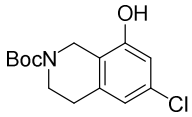
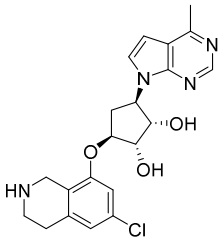
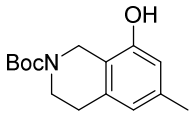
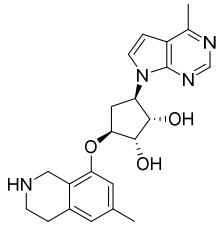
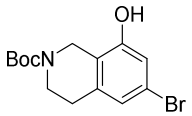
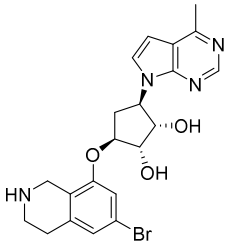
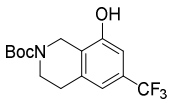
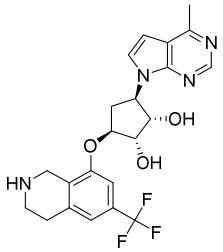
Etapa 2: Síntesis de ter-butil 6-ciano-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-18)

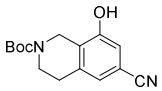
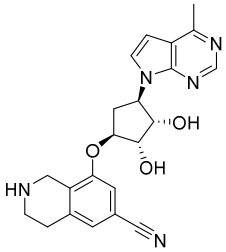
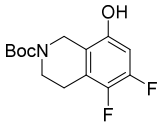
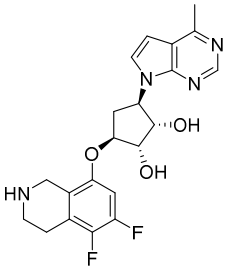
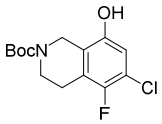
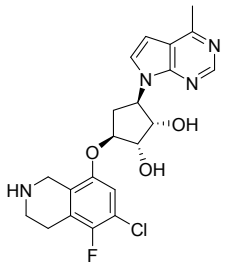
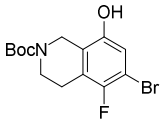
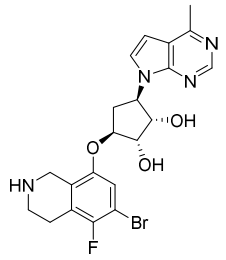
El compuesto **MM-1** (320 mg, 0,878 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml). Se agregó Pd/C (93 mg, 0,44 mmol) a la solución de reacción y se desgasificó mediante un globo de H_2 tres veces, y se agitó en un globo de H_2 a 20 °C durante 1 hora. Se agregó

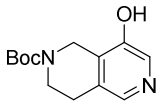
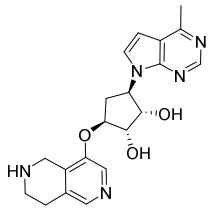
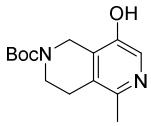
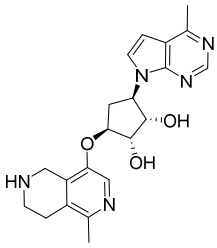
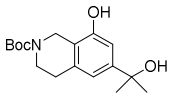
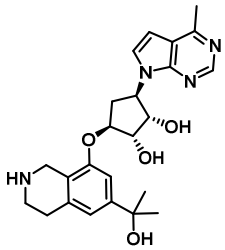
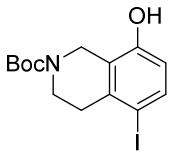
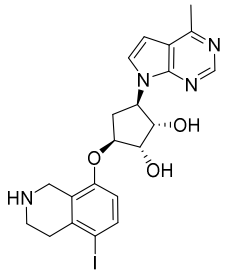
DCM (5 ml) a la mezcla mencionada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash con éter de petróleo/EtOAc de 0-50 % para obtener **TP-18** como un sólido blanco (125 mg, 51,9 %). LCMS $[219\text{-tBu}]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 2H), 3.66 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.82 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H)

Los Ejemplos 84-98 se realizaron de manera similar al Ejemplo 78 en el Esquema CC usando la tetrahidroisoquinolina protegida por NBoc adecuada en la Etapa 1.

Ejemplo 84 **TP-2**		399 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.62 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.92 (ddd, J=3.8, 9.3, 13.6 Hz, 1H)
Ejemplo 85 **TP-1**		399 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=2.3, 10.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 5.24 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.06 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.80 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H)
Ejemplo 86 **TP-19**		415 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.25 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=4.8, 8.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 2.83 (t, J=5.8 Hz,

			2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 - 2.05 (m, 1H)
Ejemplo 87 **TP-3** 		415 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 5.10 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 1H)
Ejemplo 88 **TP-5** 		395 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2;3-d]pirimidin-7-il)-5-[(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.66 (s, 1H), 6.61 - 6.55 (s, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.07-3.06 (m, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H)
Ejemplo 89 **TP-12** 		459 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.22 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.00 (ddd, J=7.3, 9.3, 14.3 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 1H)
Ejemplo 90 **TP-4** 		449 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.23 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=2.6, 4.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=4.9, 8.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.00 (ddd, J=7.3, 9.3, 14.3 Hz, 1H), 2.88 (t, J=5.6 Hz, 2H),

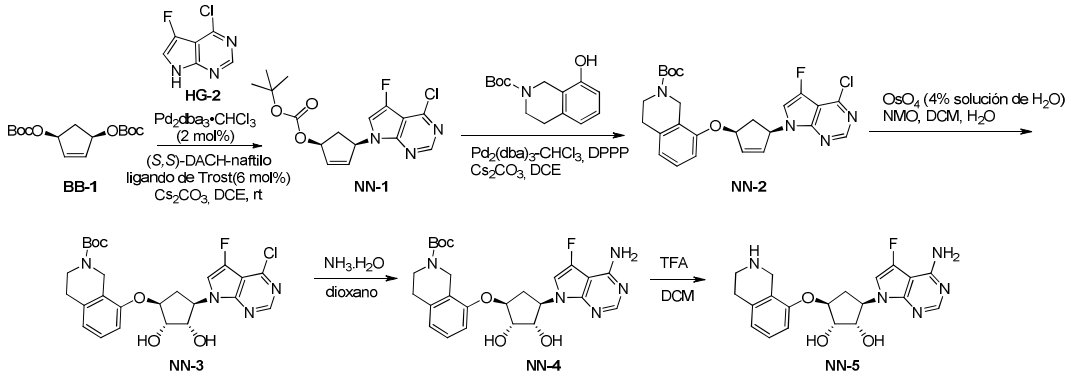
			2.71 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H)
Ejemplo 91 **TP-18** 		428 [M+23]	8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.58 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.19 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 – 2.23 (m, 1H)
Ejemplo 92 **TP-6** 		417 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=6.9, 12.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 3H), 3.37 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H)
Ejemplo 93 **TP-10** 		433 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.21 - 4.96 (m, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.08 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H)
Ejemplo 94 **TP-11** 		477 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.76 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.52 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (d, J=3.76 Hz, 1H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.51 - 4.62 (m, 2H), 3.88 - 4.01 (m, 3H), 3.06 (t, J=5.90 Hz, 2H), 2.78 - 2.87 (m, 1H), 2.71 (t, J=5.27 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 1H)

Ejemplo 95 **TP-16** 		382,1 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 3H), 3.10 (br. s., 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (br. s., 2H), 2.64 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 1H)
Ejemplo 96 **TP-17** 		396,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-4-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=4.8, 9.0, 13.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.22 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H)
Ejemplo 97 **TP-9** 		439 observado [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 7.57 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.77 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 5.29 (q, *J*=8.8 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 4.22 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 3.12 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H) 3.03 (ddd, *J*=14.6, 9.5, 7.0 Hz, 1 H) 2.87 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.17 (ddd, *J*=14.3, 8.4, 3.6 Hz, 1 H) 1.53 (s, 6 H)
Ejemplo 98 **TP-7** 		507 M+1	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-iodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.19 -5.02 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.64 (br. s., 4H), 2.00-1.96

			(m, 1H)

Ejemplo 99 (Esquema NN) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (NN-5)

Esquema NN



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil ((1S,4R)-4-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il) carbonato (NN-1)

Vial A: A un matraz seco de fondo redondo (purgado con N_2), se agregaron ligando de Trost (S,S)-DACH-naftilo (1,13 g, 1,43 mmol) y $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (493 mg, 0,48 mmol). El vial se purgó con N_2 cuatro veces, y se agregó DCE (50 ml, rociado con N_2 durante 30 min). La solución negra se agitó durante 30 min a 12 °C, en cuyo momento se obtuvo una solución roja-marrón.

Vial B: A un matraz seco de fondo redondo (purgado con N_2), se agregaron **BB-1** (7155 mg, 23,82 mmol), 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,5 g, 26,23 mmol) y Cs_2CO_3 (8,54 g, 26,2 mmol). El vial se purgó con N_2 cinco veces, y se agregó DCE (50 ml), luego se agregó el contenido del **Vial A** con una jeringa. La reacción se agitó a 12 °C en N_2 durante 24 horas.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener una goma marrón. El residuo crudo se purificó mediante flash biotage (120 g, gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 15 %) para obtener **NN-1** (6,4 g, 76 %) como un sólido blancuzco. LCMS [M+1] 354; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.08 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 3.11 (td, J=7.8, 15.4 Hz, 1H), 1.87 (td, J=3.8, 15.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato

(NN-2)

A un vial para microondas seco (purgado con N_2), se agregaron **NN-1** (200 mg, 0,57 mmol), ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (141 mg, 0,57 mmol), Cs_2CO_3 (203 mg, 0,622 mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (15 mg, 0,014 mmol) y DPPP (14 mg, 0,03 mmol). Luego, el vial se purgó con N_2 tres veces, y se agregó DCE (2,6 ml, rociado con N_2 durante 30 min). La mezcla negra se agitó a 20 ^oC durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=4:1) para obtener **NN-2** (260 mg, 95 %) como una espuma blanca.
LCMS [M+23] 507; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.15 - 6.06 (m, 2H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.74 - 4.42 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 1.97 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (NN-3)

A una mezcla de **NN-2** (260 mg, 0,536 mmol) en DCM (9 ml)/H_2O (0,3 ml), se agregaron NMO (188 mg, 1,61 mmol) y OsO_4 (4 % en t-BuOH, 204 mg, 0,0322 mmol) a 20 ^oC. La mezcla negra se agitó a 20 ^oC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó mediante Na_2SO_3 saturado (5 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante ISCO (12 g, gel de sílice, EtOAc:éter de petróleo=1:1) para obtener **NN-3** (230 mg, 83 %) como una goma incolora.
LCMS [M+23] 541; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 5.21 - 5.05 (m, 1H), 5.02 - 4.75 (m, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.32 - 2.99 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 9H)

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (NN-4)

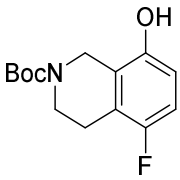
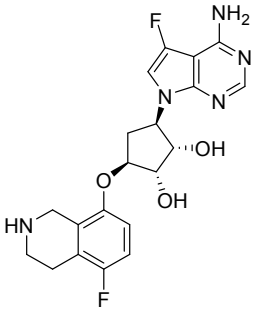
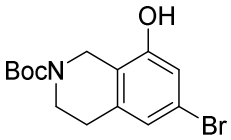
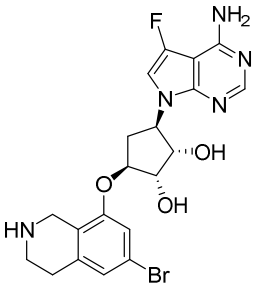
Una solución de **NN-3** (105 mg, 0,202 mmol) en $NH_3.H_2O$ y dioxano (2,8 ml /2,8 ml) se selló en un tubo de acero a 90 ^oC durante 15 horas. La reacción se concentró para obtener **NN-4** (101 mg, >99 %) como una goma amarilla y se usó directamente en

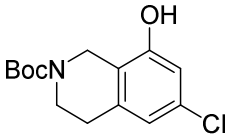
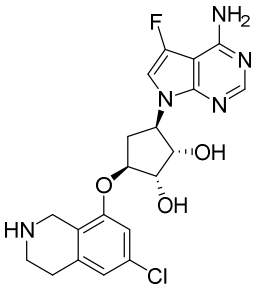
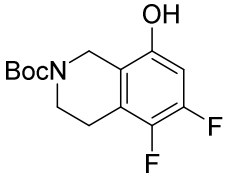
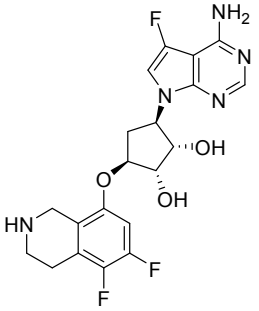
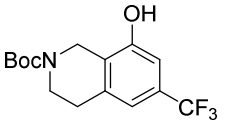
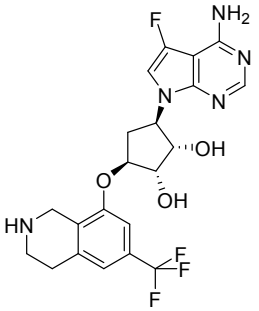
la siguiente etapa. LCMS [M+23] 522

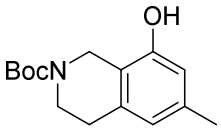
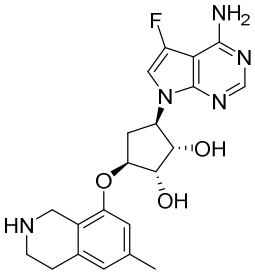
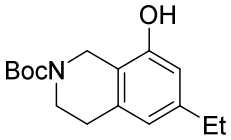
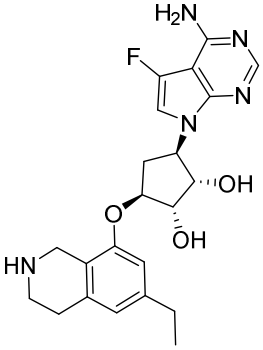
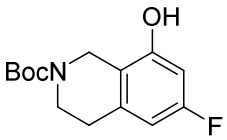
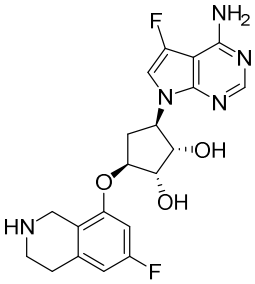
Etapa 4 – Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (NN-5)

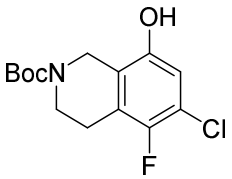
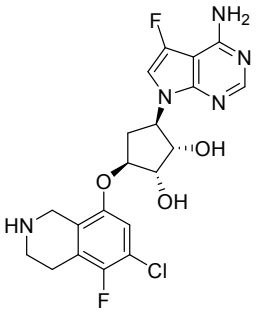
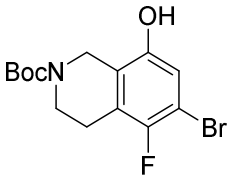
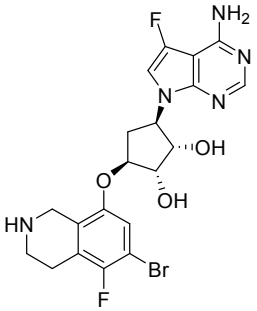
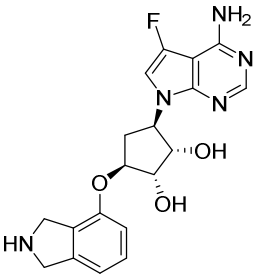
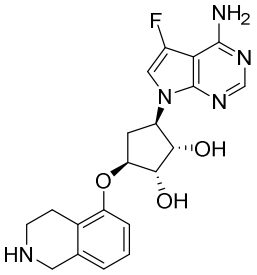
A una solución amarilla de **NN-4** (101 mg, 0,202 mmol) en DCM (5 ml), se agregó por goteo TFA (1 ml) a 0 ºC. La mezcla de solución amarilla se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró, se agregó MeOH (4 ml) al residuo y se basificó mediante K_2CO_3 sólido a pH 7-8. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **NN-5** (35 mg, 39 %) como un sólido amarillo claro.
LCMS [M+1] 400; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H)

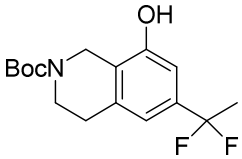
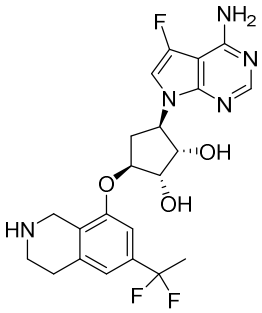
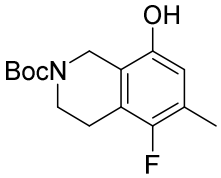
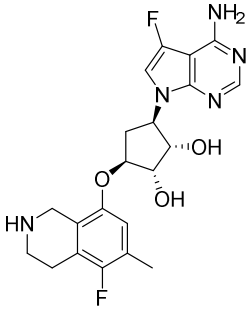
Los Ejemplos 100-111 se realizaron de manera similar al Ejemplo 99 en el Esquema NN usando la tetrahidroisoquinolina protegida por NBoc adecuada en la Etapa 2.

Ejemplo 100 **TP-2** 		418 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 5.13 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.55 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.26 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.04 (ddd, J=4.3, 9.1, 14.0 Hz, 1H)
Ejemplo 101 **TP-12** 		478 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 5.10 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 3H),

			3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H)
Ejemplo 102 **TP-3** 		434 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.07 (d, J=4.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.07 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.44 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H)
Ejemplo 103 **TP-6** 		436 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=6.7, 12.2 Hz, 1H), 5.06 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.63 (td, J=2.6, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.40 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.93 (td, J=8.2, 14.3 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=4.8, 9.3, 14.1 Hz, 1H)
Ejemplo 104 **TP-4** 		468 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.14 (q, J=9.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.52 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.95 (ddd, J=7.3, 9.2, 14.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.06 (ddd, J=4.1, 9.0, 13.7 Hz, 1H)

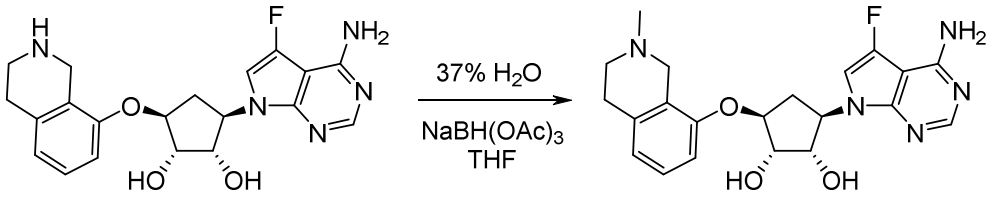
Ejemplo 105 **TP-5** 		414 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 3.05 - 2.95 (m, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H)
Ejemplo 106 **TP-13** 		428 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.17 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.56 (dd, J=4.9, 8.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.07 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.64 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3H)
Ejemplo 107 **TP-1** 		418 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.3, 10.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.68 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.48 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.12 (ddd, J=4.6, 9.5, 14.0 Hz, 1H)

Ejemplo 108 **TP-10** 		452 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.07 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
Ejemplo 109 **TP-11** 		496 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.04 - 7.20 (m, 2 H), 5.13 (m, J=9.00 Hz, 1 H), 4.59 - 4.68 (m, 1 H), 4.52 (m, J=8.80 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.11 (m, J=6.00 Hz, 2 H), 2.87 - 3.03 (m, 1 H), 2.81 (m, J=5.80 Hz, 2 H), 1.97 - 2.13 (m, 1 H)
Ejemplo 110 **ter-butil 4-hidroxiisoindolin-2-carboxilato**		386 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H)
Ejemplo 111 **ter-butil 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato**		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.57 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H),

			4.18 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H)
Ejemplo 112 **TP-15** 			(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(1,1-difluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.60 (dd, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.52 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.00 (ddd, J=7.7, 9.0, 14.2 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J=4.1, 9.7, 14.1 Hz, 1H), 1.93 (t, J=18.3 Hz, 3H)
Ejemplo 113 **TP-8** 		432 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR con ácido fórmico (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.50 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.3 Hz, 1H), 5.07 (q, J=8.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.55 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.01 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.27 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)

Ejemplo 114 (Esquema OO) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (OO-1)

Esquema OO

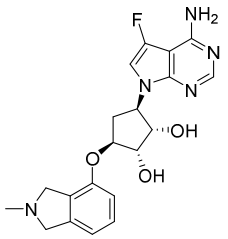
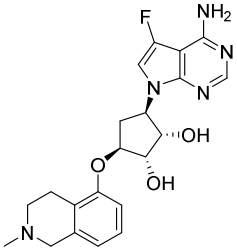


NN-5 **OO-1**

Etapa 1 – Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (OO-1)

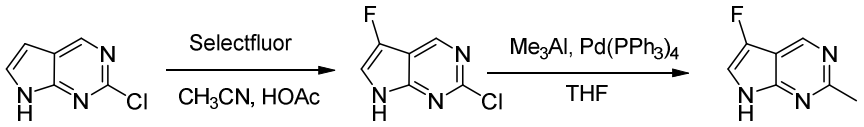
Una mezcla de **NN-5** (100 mg, 0,25 mmol), 37 % de CH_2O (31 mg, 0,38 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (212 mg, 1,0 mmol) en THF (6 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa para obtener **OO-1** (65 mg, 53 %) como un sólido amarillo claro. LCMS 414 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H)

Los Ejemplos 115 & 116 se realizaron usando procedimientos similares al Esquema OO de los Ejemplos 110 & 111, respectivamente.

Ejemplo 115		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)oxi]ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.66 (d, J=5.5 Hz, 4H), 4.53 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (ddd, J=7.4, 9.0, 14.4 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J=4.3, 9.3, 14.1 Hz, 1H)
Ejemplo 116		414 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.56 (dd, J=4.9, 8.7 Hz, 1H), 4.23 (br. s., 2H), 4.18 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.10 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.99 (ddd, J=7.5, 9.2, 14.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.05 (s, 1H)

Síntesis de 5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (HG-3)

Esquema PP



Etapa 1 – Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (PP-2)

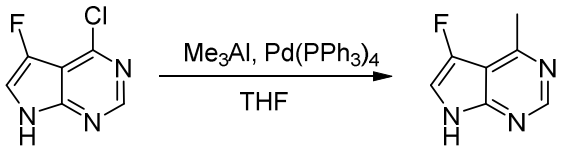
A una solución de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (**PP-1**) (8,5 g, 55 mmol) y selectfluor (29,4 g, 83,0 mmol) en CH_3CN (500 ml), se agregó AcOH (100 ml) en N_2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. El color de la reacción cambió de amarillo a naranja. La reacción se concentró y se azeotropó con tolueno (30 ml x 3). Luego, el sólido se diluyó con CH_2Cl_2/EtOAc (1/1, 200 ml) y se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con DCM para obtener el material crudo como un sólido marrón. Se agregó MBTE, se agitó durante la noche y se filtró para obtener **PP-2** (1,5 g, 15 %) como un sólido amarillo. LCMS 172 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.89 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.5 Hz, 1H)

Etapa 2 – Síntesis de 5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (HG-3)

Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (835 mg, 0,723 mmol) a una solución de **PP-2** (2,48 g , 14,46 mmol) en THF seco (36 ml) a 10 °C. La suspensión se desgasificó con N_2. Se agregó lentamente una solución de Me_3Al (2 M, 14,5 ml, 28,9 mmol) a la mezcla anterior a -10 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente al agua y hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo y se purificó mediante columna flash (MeOH: DCM = 1 %~7,5 %) para obtener el producto **HG-3** (1,2 g, 55 %) como un sólido amarillo. LCMS 152 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 11.76 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 7.44 (t, J=2.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)

Síntesis de 5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (HG-4)

Esquema QQ

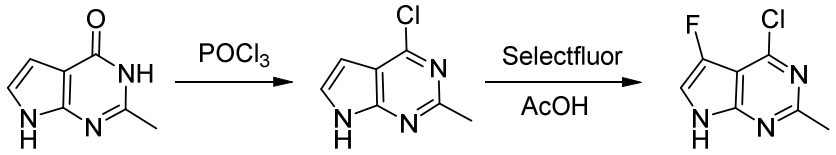


HG-2 **HG-4**

A $Pd(PPh_3)_4$ (2 g, 1,75 mmol) se agregó una solución de **HG-2** (7,5 g, 43,7 mmol) en THF seco (75 ml). La suspensión se desgasificó con N_2. Se agregó una solución de $AlMe_3$ (43,7 ml, 87,5 mmol, 2 M) a la mezcla anterior en agua y hielo. Después de la adición, la solución amarilla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y sal de Rochelle acuosa. La mezcla se dividió en EtOAc y H_2O. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 y se concentró, luego se purificó mediante columna flash (MeOH:DCM = 1 %~4 %) para obtener el producto. El producto se trituró en DCM y se filtró. La torta de filtro se lavó con TBME y se recolectó para obtener el producto **HG-4** (2,00 g, 30 %) como un sólido amarillo. El filtrado se concentró, se purificó mediante columna flash (MeOH: DCM = 1 %~5 %) para obtener el producto. LCMS 152 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 11.89 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.48 (t, J=2.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)

Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (HG-5)

Esquema RR



RR-1 **RR-2** **HG-5**

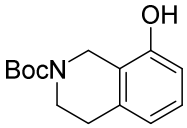
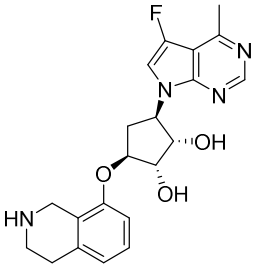
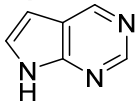
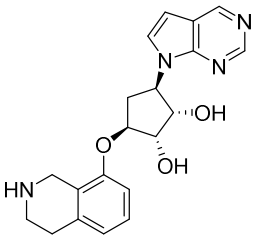
Etapa 1 – Síntesis de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (RR-2)

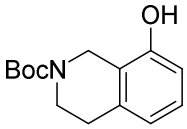
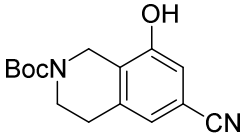
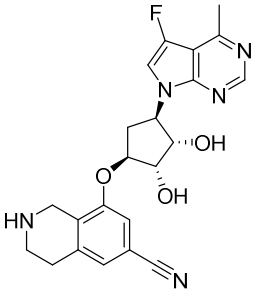
Una mezcla de 2-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (**RR-1**) (2,7 g, 18,1 mmol) en $POCl_3$ (35 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró. Al residuo se agregó agua y hielo (20 ml) y se basificó mediante Na_2CO_3 sólido a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener **RR-2** (2,4 g, 78 %) como un sólido blancuzco. LCMS 168 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.70 - 10.41 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (HG-5)

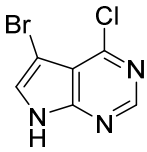
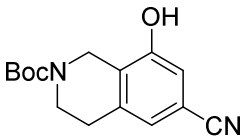
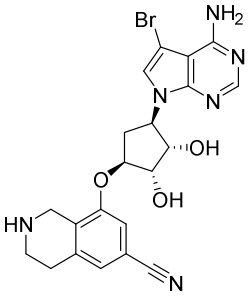
Una mezcla de **RR-2** (2,35 g, 14 mmol) y Selectfluor (7,45 g, 21 mmol) en CH_3CN (110 ml) y AcOH (22 ml) se agitó a 70 ^oC en N_2 durante 16 horas, donde la reacción cambió de color rosa a marrón. La mezcla se concentró y se azeotropó con tolueno (50 ml x 2). El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **HG-5** (600 mg, 23 %) como un sólido amarillo. LCMS 186 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 12.27 - 12.18 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)

Los Ejemplos 117-119 se realizaron de manera similar a CC-3 (Ejemplo 78) usando la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 1 del Esquema BB y la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 del Esquema CC.

Ejemplo 117 **HG-4** **ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato** 		399 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.23 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 1H)
Ejemplo 118 **7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**  **ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato**		367 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.70 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (d, J = 8.0, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H),

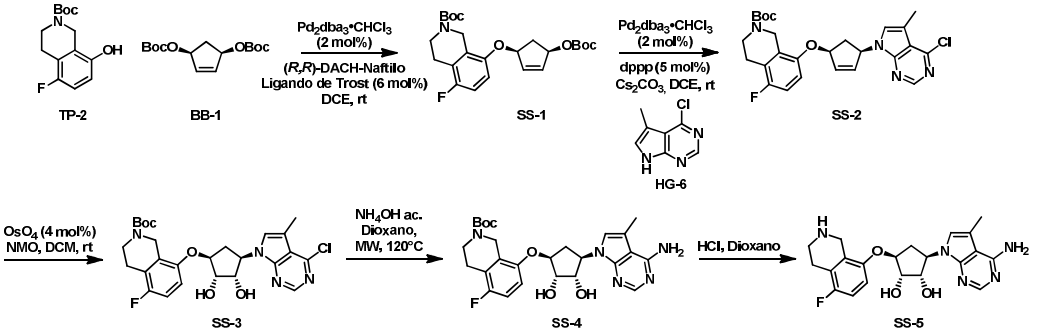
			4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H)
Ejemplo 119 **HG-4** **TP-18** 		424 M+1	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo ^{1}H NMR con ácido fórmico (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.14 (q, J=9.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.60 (m, 1H), 4.45 (dd, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.67 (m, 5H), 1.95 – 1.90 (m, 1H)

El Ejemplo 120 se realizó de manera similar a NN-5 (Ejemplo 99) usando la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 1 del Esquema BB y la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 del Esquema NN.

Ejemplo 120 **5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**  **TP-18** 		485 [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.05 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.67 (dd, J=4.9, 8.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 3.48 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.13 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H)

Ejemplo 121 (Esquema SS) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (SS-5)

Esquema SS



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-((ter-butoxicarbonil)oxi)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (SS-1)

Vial A: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron aducto de Tris(bencilidenacetona)dipaladio(0)cloroformo (62 mg, 0,060 mmol) y ligando de Trost (*R,R*)-DACH-naftilo MFCD02684551 (142 mg, 0,180 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (5,0 ml), que se había rociado con argón durante 30 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento se obtuvo una solución naranja brillante de catalizador ligado. En esta etapa, se preparó el **Vial B**.

Vial B: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron **TP-2** (800 mg, 2,99 mmol) y di-*ter*-butil-((1R,3S)-ciclopent-4-en-1,3-diil)-bis(carbonato) (**BB-1**) (preparado como se informa en *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (1,08 g, 3,59 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (5,0 ml), que se había rociado con argón durante 30 minutos, y luego se agregó el contenido del **Vial A** mediante jeringa hermética. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener **SS-1** (1,33 g, >95 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS [M+H-Boc-isobutileno] = 294 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.84 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=4.3, 8.9 Hz, 1H), 6.20 (td, J=1.5, 5.7 Hz, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 5.46 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.02 (td, J=7.4, 14.5 Hz, 1H), 2.77 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.94 (td, J=4.5, 14.4

Hz, 1H), 1.50 (d, J=1.6 Hz, 18H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (SS-2)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **HG-6** (113 mg, 0,674 mmol), **SS-1** (303 mg, 0,674 mmol), difenilfosfinopropano (dppp) (13,9 mg, 0,034 mmol), aducto de tris(bencilidenacetona)dipaladio(0)cloroformo (14 mg, 0,014 mmol), y carbonato de cesio (242 mg, 0,741 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, luego se agregó DCE (2,25 ml) que se había rociado con argón durante 30 minutos. La reacción se agitó a rt en argón durante 1,5 horas. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 2 porciones de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **SS-2** (287,6 mg, 86 %) como una goma incolora. LCMS [M+H] = 499 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.7, 8.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 4.69 - 4.41 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.95 (td, J=3.6, 14.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (SS-3)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contiene **SS-2** (278 mg, 0,557 mmol), se agregó DCM (2,79 ml). A la solución se agregó 4-metilmorfolin-*N*-óxido (NMO) (0,13 ml, 0,613 mmol) como 50 % en peso de solución en agua, y luego se agregó tetraóxido de osmio (100 µl, 0,022 mmol) como 4 % en peso de solución en agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con DCM, se diluyó con agua y se volvió a diluir con NaHSO3 1 M. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones

de 9 ml) para obtener **SS-3** (169 mg, 57 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 533 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.89 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=4.2, 8.8 Hz, 1H), 5.03 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=5.2, 8.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.30 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (ddd, J=4.6, 9.4, 14.1 Hz, 1H), 1.48 (br. s., 9H).

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (SS-4)

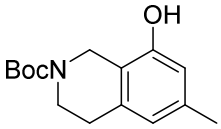
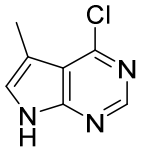
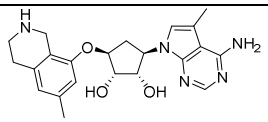
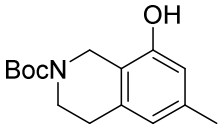
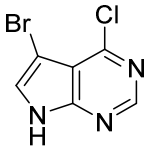
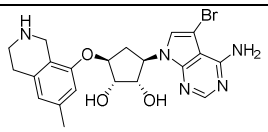
A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **SS-3** (159 mg, 0,298 mmol) como una solución en dioxano (0,8 ml) e hidróxido de amonio (0,8 ml, 5,00 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó hasta 120 ℃ durante 6 horas. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de una mezcla 3:1 de DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **SS-4** (98,4 mg, 64 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 514 observado; $[\alpha]^{22}D$ = -70.0° (C=0.1, MeOH); 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.13 (s, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 6.76 (br. s., 1H), 5.32 (br. s., 2H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.73 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 4.44 (d, J=16.8 Hz, 2H), 4.25 (br. s., 1H), 3.75 - 3.51 (m, 2H), 3.11 - 2.92 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 1.48 (br. s., 9H).

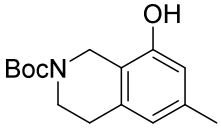
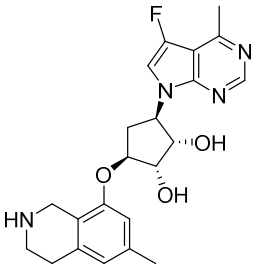
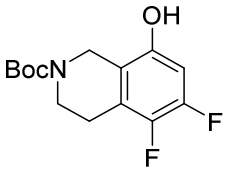
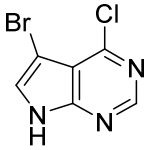
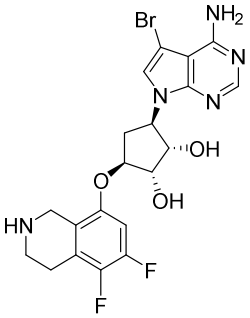
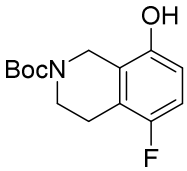
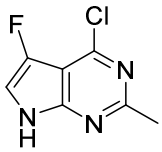
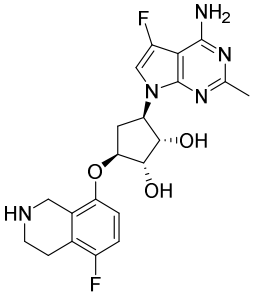
Etapa 5: Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (SS-5)

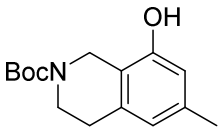
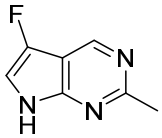
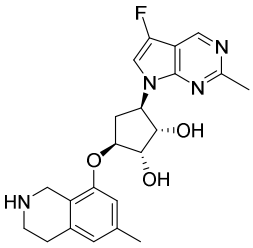
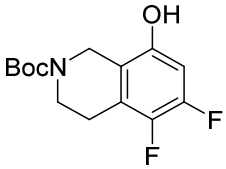
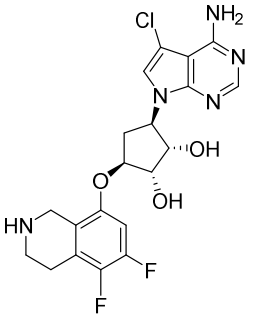
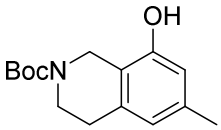
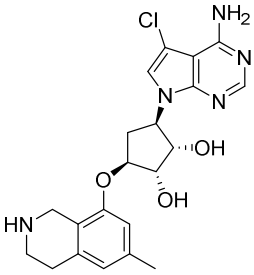
A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contiene **SS-4** (79,4 mg, 0,155 mmol), se agregó dioxano (0,4 ml). A la solución se agregó ácido clorhídrico (0,4 ml) como una solución 4 M en dioxano, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso semisaturado y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de una mezcla 3:1 de DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material aislado se disolvió en una cantidad mínima de metanol

y se diluyó con agua. La muestra se congeló y se liofilizó durante la noche para obtener **SS-5** (51,3 mg, 80 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 414 observado; 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.03 (s, 1H), 6.98 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 5.07 (q, J=8.7 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J=1.8, 4.0, 7.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J=7.3, 9.3, 14.5 Hz, 1H), 2.77 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.99 (ddd, J=4.0, 8.4, 13.8 Hz, 1H); 19F NMR (376MHz, METANOL-d4) d = -131.36 (s, 1F).

Los Ejemplos 122-129 se realizaron de manera similar a SS-5 (Ejemplo 121) usando la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 S y la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 2 del Esquema SS.

Ejemplo 122 **TP-5**  **4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		410 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.17 - 5.06 (m, 1 H), 4.71 - 4.64 (m, 1 H), 4.53 (dd, J=8.53, 4.77 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.12 (d, J=5.90 Hz, 2 H), 2.97 (dd, J=14.50, 9.50, 7.20 Hz, 1 H), 2.83 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.04 - 1.93 (m, 1 H)
Ejemplo 123 **TP-5**  **5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		474 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J=1.6, 4.0, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 -

			2.06 (m, 1H)
Ejemplo 124 **TP-5**  **HG-4 (se omitió la Etapa 4)** 		413 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.25 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.71 (dt, J=2.3, 3.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.39 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H)
Ejemplo 125 **TP-6**  **5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		497 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.87 (dd, J=6.8, 12.5 Hz, 1H), 5.09 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.13 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.78 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H)
Ejemplo 126 **TP-2**  **HG-5** 		432 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (br. s., 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.15 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=4.1, 9.2 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 5.08 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.21 (br. s., 2H), 3.95 (br. s., 1H), 2.95

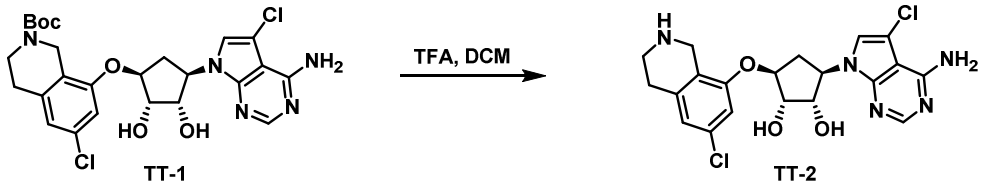
			- 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (ddd, J=4.4, 9.3, 13.7 Hz, 1H)
Ejemplo 127 **TP-5**  **HG-3 (se omitió la Etapa 4)** 		413 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.35 (q, J=9.2 Hz, 2H), 4.58 (dd, J=4.9, 8.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.25 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.92 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H)
Ejemplo 128 **TP-6**  **4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		452 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (dd, J=6.7, 12.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.11 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H)
Ejemplo 129 **TP-5**  **4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**		430 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.64 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H),

			4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.44 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.05 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J=7.4, 9.1, 14.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (ddd, J=4.0, 9.3, 14.0 Hz, 1H)

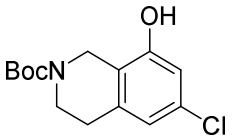
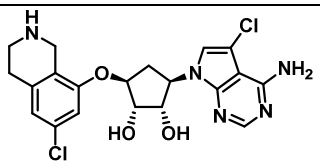
Los Ejemplos 130 – 132 se prepararon usando la química que se ilustra en el Esquema SS usando la tetrahidroisoquinolina adecuada para la Etapa 1 y pirrolopirimidina para la Etapa 2. En una modificación a la Etapa 5, se usó ácido trifluoroacético (TFA) para la desprotección.

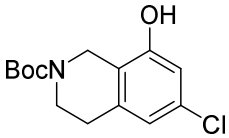
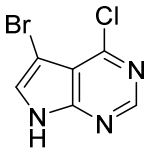
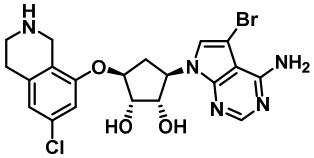
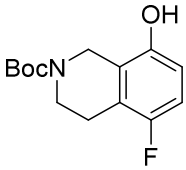
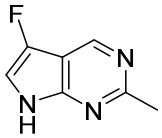
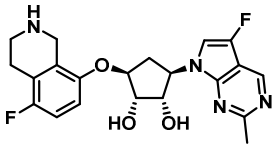
Ejemplo 130 (Esquema TT) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (TT-2)

Esquema TT



A una solución enfriada de **TT-1** (50,0 mg, 0,091 mmol) en DCM (2,0 ml), se agregó TFA (0,50 ml). La solución amarilla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo, y el pH de la solución se ajustó a 7~8 usando $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml). Luego, se agregó FA (1 %) acuoso (2 ml) a la solución de reacción. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa, y las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener **TT-2** (35,0 mg, 86 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 130 TP-3  **4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**		450 observado [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 4.92 (q, J=9.0

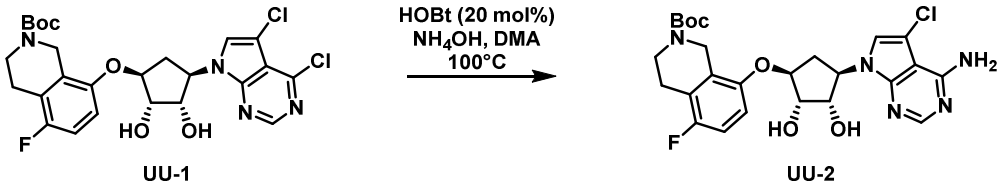
			Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=4.9, 9.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.29 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=3.9, 9.5, 13.7 Hz, 1H)
Ejemplo 131 **TP-3**  **5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		495 observado [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.99 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 1H)
Ejemplo 132 **TP-2**  **HG-3 (se omitió la Etapa 4)** 		417 observado [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.87 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.56 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.10 - 3.04

			(m, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, J=7.2, 9.4, 14.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.73 (m, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H)

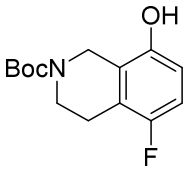
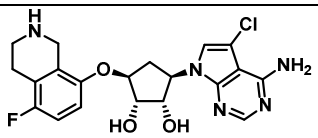
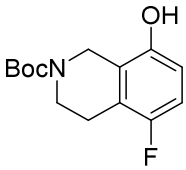
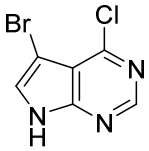
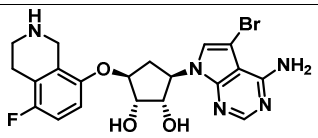
Los Ejemplos 133 & 134 se prepararon usando la química que se ilustra en el Esquema SS usando la tetrahidroisoquinolina adecuada para la Etapa 1 y pirrolopirimidina para la Etapa 2. En una modificación al procedimiento general para la Etapa 4, se usó HOBt como catalizador como se describe en el Esquema UU.

Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (UU-2)

Esquema UU

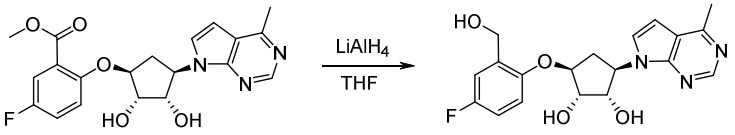


A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **UU-1** (147 mg, 0,266) como una solución en DMA (2,5 ml), y luego se agregó HOBt.hidrato (8,13 mg, 0,053 mmol). A la solución se agregó hidróxido de amonio (1,0 ml, 7,96 mmol). El vial se selló con una tapa de teflón y se colocó en un bloque de calentamiento. La reacción se calentó a 100℃ durante 19 horas. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml). Las fracciones que contenían producto se recolectaron y se concentraron al vacío. El material se liofilizó para obtener el producto, que contenía impurezas mínimas, como un sólido blancuzco (140,7 mg, 99 %). El material se usó en la Etapa 5, usando TFA/DCM para la desprotección como se ilustra en el Esquema TT, sin purificación adicional.

Ejemplo 133 **TP-2**  **4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		434 observado [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.08 (br. s., 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.82 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.99 (q, J=8.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 2H), 2.93 (br. s., 2H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (br. s., 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H).
Ejemplo 134 **TP-2**  **5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina** 		478 observado [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J=3.3 Hz, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.81 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.58 (br. s., 2H), 1.86 (br. s., 1H).

Ejemplo 135 (Esquema VV) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (2)

Esquema VV

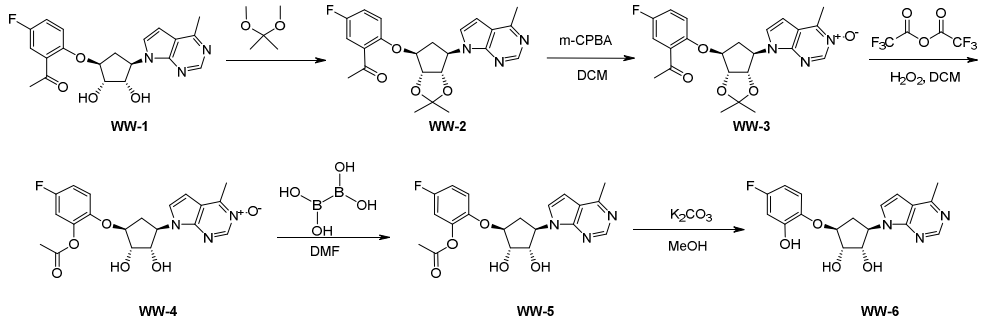


VV-1 VV-2

El compuesto **VV-1** se preparó usando procedimientos de las Etapas 2 y 3 del Esquema BB a partir de **BB-2** y usando metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoato disponible en el comercio. A una solución de **VV-1** (90 mg, 0,22 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó $LiAlH_4$ (30 mg, 0,79 mmol) a 0 °C durante 2 horas. Se agregó H_2O (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante TLC preparativa para obtener **VV-2** (60 mg, 72 %) como un sólido blanco. LCMS 374 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.23 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.58 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 3.99 (br. s., 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H)

Ejemplo 136 (Esquema WW) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (WW-6)

Esquema WW



Etapa 1 – Síntesis de 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorofenil)etan-1-ona (WW-2)

El compuesto **WW-1** se preparó usando procedimientos de las Etapas 2 y 3 del Esquema BB a partir de **BB-2** y usando 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona disponible en el comercio. A una solución de suspensión blanca agitada de **WW-1** (1,06 g, 2,75 mmol) en acetona (6 ml), se agregaron 2,2-dimetoxipropano (16 ml) y ácido p-toluensulfónico (523 mg, 2,75 mmol) a r.t (25 °C). La reacción se agitó a 25 °C durante

15 horas. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó 8,0. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 5). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía, que se eluyó con 0-5 % de MeOH/DCM para obtener **WW-2** (1,06 g, 91 %) como un sólido blanco. El material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-acetil-4-fluorofenoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 3-óxido (WW-3)

El compuesto **WW-2** (1,03 g, 2,42 mmol) se disolvió en DCM (15 ml). Luego, se agregó m-CPBA (1,97 g, 9,68 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a 40 ^oC durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 ^oC. Luego, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), y luego se agregó tiosulfato de sodio saturado (15 ml), la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con 0-10 % de MeOH/DCM para obtener **WW-3** (600 mg, 56 %) como un aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Síntesis de 7-((1R,2S,3S,4S)-4-(2-acetoxi-4-fluorofenoxi)-2,3-dihidroxiciclopentil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 3-óxido (WW-4)

Se enfrió anhídrido trifluoroacético (3,56 g, 16,9 mmol) hasta -10 ^oC durante alrededor de 10-20 min, y se agregó por goteo 30 % de H_2O_2 (457 mg, 3,13 ml) y se agitó durante 10 min (la temperatura se mantuvo de 0 a -10 ^oC). A esta mezcla se agregó por goteo el compuesto **WW-3** (570 mg, 1,29 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó a 25 ^oC durante 10-30 min. Se agregó Na_2S2O_3saturado/$NaHCO_3$ acuoso (15 ml) a la mezcla anterior y se agitó a 25 ^oC durante 10 min. La solución de reacción se extrajo con DCM (10 ml x 2), se secó y se evaporó para obtener **WW-4** crudo (540 mg, >99 %) como un aceite amarillo. LCMS 418 [M+1]

Etapa 4 – Síntesis de 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluorofenil acetato (WW-5)

El compuesto **WW-4** (540 mg, 1,22 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Luego, se agregó ácido hipodibórico (658 mg, 7,34 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a 25 ^oC durante 30 min. La solución de reacción de **WW-5** se usó directamente en la siguiente

etapa sin purificación adicional. LCMS 402 [M+1]

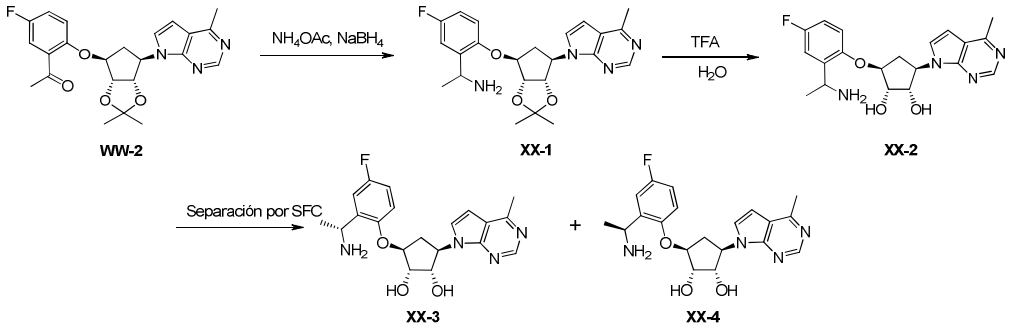
Etapa 5 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (WW-6)

A una solución de compuesto **WW-5** (490 mg, 1,11 mmol) en DMF, se agregó MeOH (2 ml). Se agregó K_2CO_3 (2,30 g, 16,6 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **WW-6** (62 mg, 16 %) como un sólido blanco. LCMS 360 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=5.9, 8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.56 (dt, J=3.0, 8.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.16 (q, J=8.9 Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H)

Ejemplo 137 (Esquema XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (XX-3)

Ejemplo 138 (Esquema XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (XX-4)

Esquema XX



Etapa 1 – Síntesis de 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluorofenil)etan-1-amina (XX-1)

El compuesto **WW-2** (100 mg, 0,235 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml). Luego, se agregó NH_4OAc (181 mg, 2,35 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, se agregó $NaBH_3CN$ (89 mg, 1,41 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, luego se agregó 1 ml de $NaHCO_3$ saturado y se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 ml x 3),

se separó, se secó y se evaporó para obtener el material crudo que se purificó mediante TLC preparativa (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener **XX-1** (35 mg, 35 %) como un aceite incoloro y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (XX-2)

Al compuesto **XX-1** (100 mg, 0,234 mmol) en H_2O (0,5 ml), se agregó TFA (0,5 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 60 min. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH=9 mediante la adición de K_2CO_3 acuoso saturado. La solución final se separó mediante HPLC preparativa, para obtener 90 mg de **XX-2** (90 mg, 99 %) como un sólido blanco.

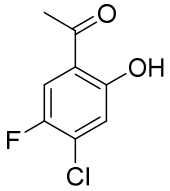
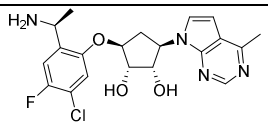
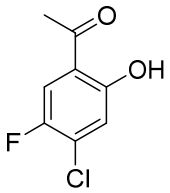
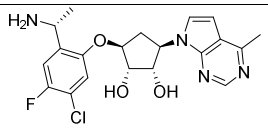
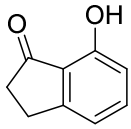
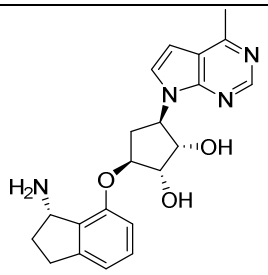
Etapa 3 – Separación de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (XX-3) y (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetil)-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (XX-4)

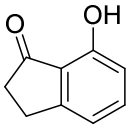
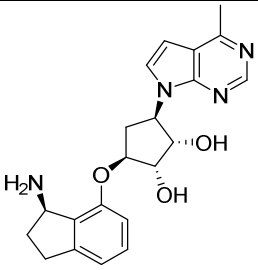
Separación del compuesto **XX-2** mediante SFC quiral

XX-3: LCMS 370 [M-NH_2]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.72 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 - 5.01 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.33 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J=4.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00 (ddd, J=4.0, 9.4, 13.8 Hz, 2H), 1.25 (d, J=6.5 Hz, 3H)

XX-4: LCMS 370 [M-NH_2]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.20 - 5.03 (m, 2H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.33 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3H)

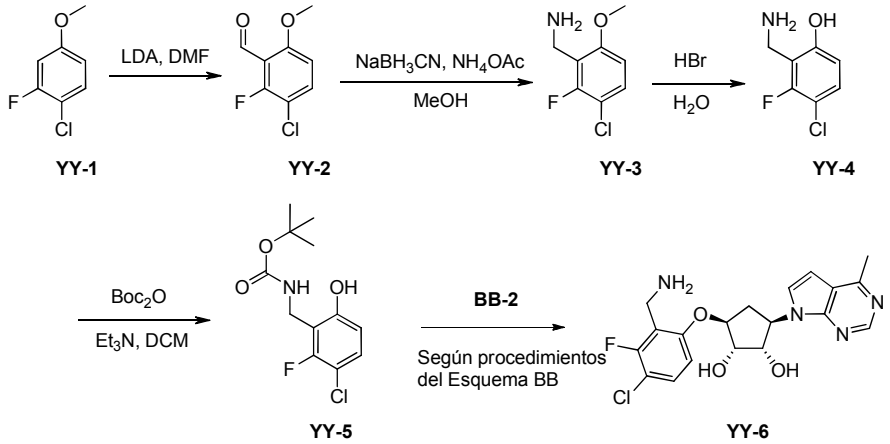
Los Ejemplos 139-142 se realizaron de manera similar a XX-3 & XX-4 a partir de BB-2 y la cetona fenólica adecuada. La secuencia inicia con las Etapas 2 (alquilación alílica) & 3 (dihidroxilación) del Esquema BB, luego la Etapa 1 (formación de acetonida) del Esquema WW y luego las Etapas 1 (aminación reductora), 2 (desprotección) y 3 (separación quiral) en el Esquema XX.

Ejemplo 139 **1-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-aminoetil)-5-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.16 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H)
Ejemplo 140 **1-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-aminoetil)-5-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.17 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.42 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H)
Ejemplo 141 **7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona** 		364 [M-NH_2]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-3-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.70 (ddd, J=5.8, 9.1, 15.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 1.81 (m, 2H),

			1.76 - 1.65 (m, 1H)
Ejemplo 142 **7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona** 		364 [M-NH_2]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-3-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.70 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.23 - 5.03 (m, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.48 (dd, J=4.5, 7.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.28 (dt, J=8.2, 13.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H)

Ejemplo 143 (Esquema YY) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-cloro-3-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (YY-6)

Esquema YY



Etapa 1 – Síntesis de 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (YY-2)

A una solución de 4-cloro-3-fluoroanisol (**YY-1**) (250 mg, 1,56 mmol) en THF anhidro, se agregó por goteo LDA (0,86 ml, 2 M, 1,71 mmol) en N_2, a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 30 min en N_2. A la solución anterior se agregó DMF (125 mg, 1,71 mmol) a -78 °C en N_2, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. La reacción se inactivó mediante NH_4Cl saturado a -78 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C. La mezcla se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante columna flash (EtOAc:éter de petróleo = 1 %-12 %) para obtener **YY-2** (178 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.41 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=1.5, 9.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de (3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)metanamina (YY-3)

A una solución de **YY-2** (400 mg, 2,12 mmol) en MeOH anhidro (20,0 ml), se agregó NH_4OAc (1,63 g, 21,2 mmol). La mezcla se agitó a 25 ^oC durante 1 hora. A la solución anterior se agregó $NaCNBH_3$ (533 mg, 8,48 mmol) a 25 ^oC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 25 ^oC. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante columna flash (MeOH: DCM = 1 %-15 %) para obtener **YY-3** (270 mg, 67 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 2H)

Etapa 3 – Síntesis de 2-(aminometil)-4-cloro-3-fluorofenol (YY-4)

A una solución de **YY-3** (180 mg, 0,949 mmol) en H_2O (15,0 ml), se agregó por goteo HBr acuoso (1,50 ml) a 0 ^oC en N_2. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo (110 ^oC) y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ^oC, se diluyó en H_2O y se neutralizó con NaOH saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (MeOH: DCM = 1:10) para obtener **YY-4** (50 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J=1.3 Hz, 2H)

Etapa 4 – Síntesis de ter-butil (3-cloro-2-fluoro-6-hidroxibencil)carbamato (YY-5)

A una solución de **YY-4** (50,0 mg, 0,285 mmol) en DCM (5,00 ml) y MeOH (1,0 ml), se agregó Boc_2O (68,4 mg, 0,313 mmol), y luego Et_3N (72 mg, 0,71 mmol) a 0 ^oC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ^oC durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante ácido cítrico saturado a pH 5~6. La mezcla se dividió en DCM y H_2O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó

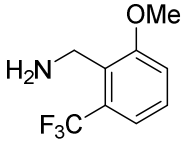
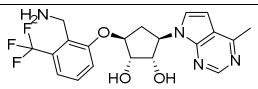
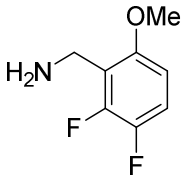
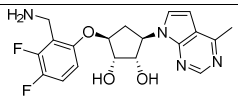
en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo = 1:2) para obtener **YY-5** (45 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.4Hz), 7.02 (br. s, 1H), 6.67 (d, J=9.2 Hz), 4.14 (s, 2H), 1.37 (s, 9H)

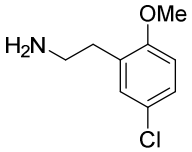
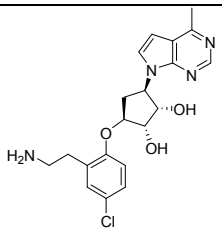
Etapa 5 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-cloro-3-fluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (YY-6)

El compuesto **YY-6** se sintetizó usando **YY-5** y **BB-2** de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 2 & 3 en el Esquema BB.

LCMS 407 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.59 (dd, J=4.6, 9.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06 (t, J=10.4 Hz, 1H)

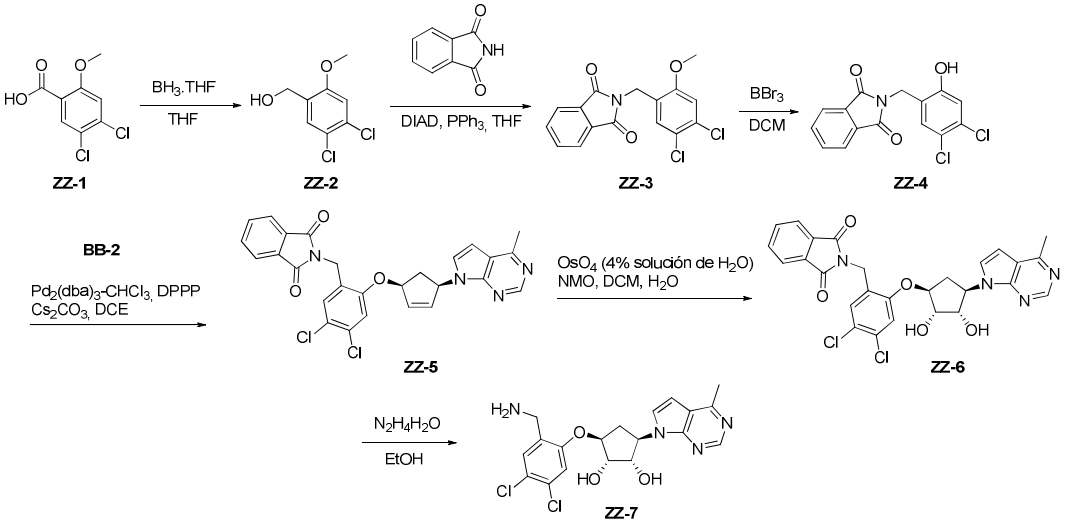
Los Ejemplos 144 – 146 se realizaron de manera similar a YY-6 a partir del reactivo de anisol adecuado y de acuerdo con las Etapas 3 & 4 en el Esquema YY.

Ejemplo 144 **2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)metanamina** 		423 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.60 (s, 1H), 7.71 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.11 (q, J=9.3 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.65 (dd, J=4.9, 9.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.11 (ddd, J=4.3, 9.7, 13.7 Hz, 1H)
Ejemplo 145 **(2,3-difluoro-6-metoxifenil)metanamina** 		391 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-3,4-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.25 (m, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.77 (d, J=1.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H)

Ejemplo 146 **2-(5-cloro-2-metoxifenil)etan-1-amina** 		403 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetil)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.58 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 3.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H)

Ejemplo 147 (Esquema ZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4,5-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (ZZ-7)

Esquema ZZ



Etapa 1 – Síntesis de (4,5-dicloro-2-metoxifenil)metanol (ZZ-2)

A una solución de ácido metoxibenzoico (**ZZ-1**) (500 mg, 2,26 mmol) en THF anhidro (23 ml), se agregó BH_3.THF (6,79 ml, 6,79 mmol) a 0 ºC en N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC en N_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 ºC y se inactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc: éter de petróleo = 1 %-35 %) para obtener **ZZ-2** (383 mg, 81,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.28 (t, J=5.6 Hz), 4.44 (d, J=6 Hz), 3.31 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de 2-(4,5-dicloro-2-metoxibencil)isoindolin-1,3-diona (ZZ-3)

A una solución de **ZZ-2** (230 mg, 1,11 mmol) y ftalimida (163 mg, 1,11 mmol) en THF anhidro (12 ml), se agregó PPh_3 (291 mg, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C en N_2 durante 30 min. A la solución anterior se agregó DEAD (193 mg, 1,11 mmol) a -10 °C~-20 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se tornó una solución amarilla, que se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante columna flash (12,0 g de gel, EtOAc: éter de petróleo = 10 %-35 %) para obtener el producto crudo y se volvió a purificar mediante TLC preparativa (EtOAc: petróleo = 1 %~15 %) para obtener el producto **ZZ-3** (30 mg, 8 %) como un sólido blanco y se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Síntesis de 2-(4,5-dicloro-2-hidroxibencil)isoindolin-1,3-diona (ZZ-4)

A una solución de **ZZ-3** (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (2,00 ml), se agregó por goteo BBr_3 (0,20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH. La mezcla resultante se dividió en DCM y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo = 1:1) para obtener **ZZ-4** (43 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.50 (s, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.68 (s, 2H)

Etapa 4 – Síntesis de 2-(4,5-dicloro-2-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)bencil)isoindolin-1,3-diona (ZZ-5)

A una solución agitada de **ZZ-4** (43 mg, 0,13 mmol) y ter-butil ((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il) carbonato (42 mg, 0,13 mmol) en DCE (1,50 ml), se agregaron Cs_2CO_3 (52 mg, 0,16 mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$, (3,5 mg, 0,003 mmol) y dppp (3,3 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo = 1:1) para obtener el producto **ZZ-5** (62 mg, 89 %) como una goma amarilla y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5 – Síntesis de 2-(4,5-dicloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-

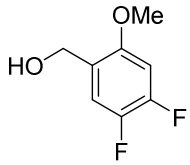
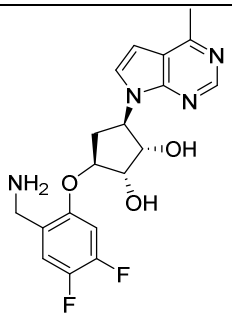
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)bencil)isoindolin-1,3-diona (ZZ-6)

A una solución de **ZZ-5** (62 mg, 0,12 mmol) en THF (2,50 ml) y H_2O (0,50 ml), se agregó NMO (29,4 mg, 0,251 mmol), y luego OsO_4 (136 mg, 0,02 mmol, 4 % p/p en t-BuOH). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 28 ^oC durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O y se inactivó con $NaHSO_3$ saturado. La solución oscura se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (MeOH: DCM = 1:10, UV) para obtener **ZZ-6** (30 mg, 45 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 4H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.70 - 4.61 (m, J=6.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H)

Etapa 6 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4,5-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (ZZ-7)

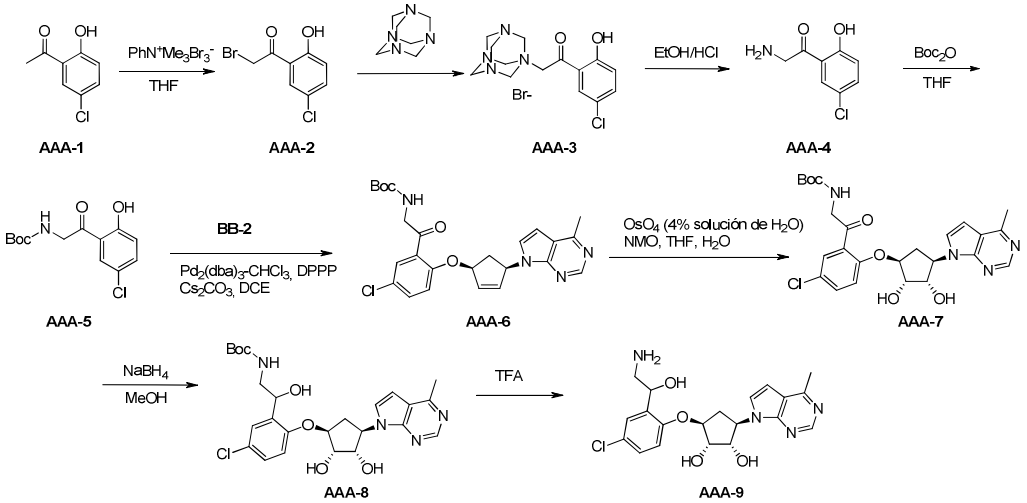
A una solución de **ZZ-6** (30 mg, 0,05 mmol) en THF (2,5 ml), se agregó por goteo NH_2NH_2 (31 mg, 0,81 mmol). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 28 ^oC durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **ZZ-7** (11 mg, 46 %) como un sólido blanco. LCMS 423 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.72 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.02 (m, 1H)

Ejemplo 148 (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4,5-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol se preparó de manera similar a ZZ-7 a partir de (4,5-difluoro-2-metoxifenil)metanol y de acuerdo con las Etapas 2 a 6 en el Esquema ZZ.

Ejemplo 148 **(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metanol** 		391 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4,5-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J=18.1 Hz, 1H), 5.20 - 4.98 (m, 2H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.01 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.00 (ddd, J=4.5, 9.1, 13.7 Hz, 1H)

Ejemplo 149 (Esquema AAA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-amino-1-hidroxietil)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (AAA-9)

Esquema AAA



Etapa 1 – Síntesis de 2-bromo-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (AAA-2)

A una solución amarilla de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (**AAA-1**) (2 g, 11,72 mmol) y en THF (60 ml), se agregó $PhMe_3NBr_3$ (4,85 g, 12,9 mmol) a temperatura ambiente (25 ºC). La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, en donde se formó un sólido, luego la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 10 % para obtener **AAA-2** (2,4 g) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de 2-((3r,5r,7r)-1l4,3,5,7-tetraazaadamantan-1-il)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona, sal de bromuro (AAA-3)

A una solución de 1,3,5,7-tetraazaadamantano (4,67 g, 33,3 mmol) en $CHCl_3$ (40 ml), se agregó **AAA-2** (2,6 g, 10 mmol) a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, en donde se formó un sólido. El sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con DCM y se secó al vacío para obtener **AAA-3** crudo (3 g, 74 %) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Síntesis de 2-amino-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (AAA-4)

A una suspensión de SM1 (3 g, 8 mmol) en EtOH (15 ml), se agregó HCl concentrado (3 ml) a temperatura ambiente (25 °C). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se evaporó para obtener **AAA-4** (1,5 g, >100 %) como un aceite amarillo que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS 186 [M+1]

Etapa 4 – Síntesis de ter-butil (2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxoetil)carbamato (AAA-5)

A una solución de $(Boc)_2O$ (2,29 g, 10,5 mmol) en dioxano (15 ml), se agregó la solución de **AAA-4** (200 mg, solución, neutralizada mediante $NaHCO_3$ acuoso) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 25 °C. La solución de reacción se extrajo con EtOAc (6 ml x 3). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash con 0-25 % de EtOAc/éter de petróleo, para obtener **AAA-5** (600 mg, 22 %) como un sólido blanco y se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.

Etapa 5 – Síntesis de ter-butil (2-(5-cloro-2-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)fenil)-2-oxoetil)carbamato (AAA-6)

Usando **BB-2** y de acuerdo con procedimientos similares a la Etapa 2 en el Esquema BB, se obtuvo **AAA-6** (288 mg, 31 %) como una goma amarilla y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6 – Síntesis de ter-butil (2-(5-cloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)fenil)-2-oxoetil)carbamato (AAA-7)

A partir de **AAA-6** y de acuerdo con procedimientos similares a la Etapa 3 en el Esquema BB, se obtuvo **AAA-7** (70 mg, 33 %) como un sólido blanco. LCMS 517 [M+1]

Etapa 7 – Síntesis de ter-butil (2-(5-cloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)fenil)-2-hidroxietil)carbamato (AAA-8)

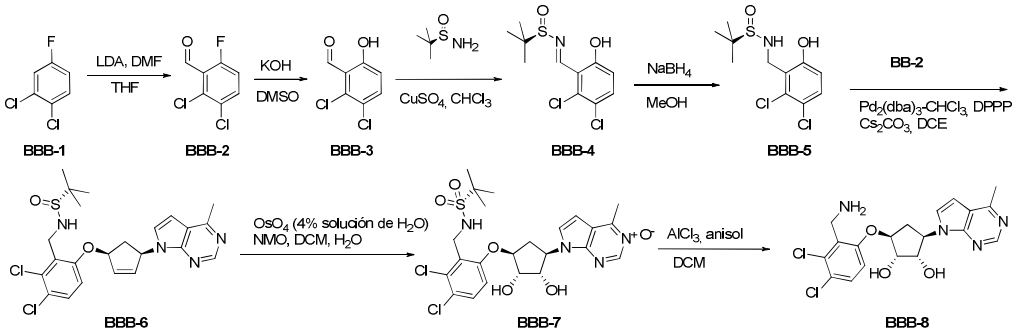
A una mezcla de **AAA-7** (70 mg, 0,14 mmol) en MeOH (1 ml), se agregó $NaBH_4$ (15,4 mg, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante HCl 1 N acuoso (5 ml). La mezcla se evaporó para obtener el producto crudo **AAA-8** (70 mg, >99 %) como un sólido blanco.

Etapa 8 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-amino-1-hidroxietil)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (AAA-9)

El compuesto **AAA-8** (62 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (0,6 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó por goteo TFA (0,2 ml) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml), se filtró, y el filtrado se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener **AAA-9** (21 mg, 42 %) como un sólido blanco. LCMS 441 [M+23]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=3.3, 11.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.03 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J=3.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 2H), 4.22 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.71 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H)

Ejemplo 150 (Esquema BBB) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-3,4-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (BBB-8)

Esquema BBB



Etapa 1 – Síntesis de 2,3-dicloro-6-fluorobenzaldehído (BBB-2)

A una solución de 1,2-dicloro-4-fluorobenceno (**BBB-1**) (2 g, 12,12 mmol) en THF

anhidro (30 ml), se agregó por goteo LDA (6,67 ml, 2 M, 13,3 mmol) en N_2, a -65 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 30 min en N_2. A la solución roja resultante se agregó DMF (1,77 g, 24,2 mmol) a -65 °C en N_2, y la mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 20 min. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con HCl 1 N (30 ml), salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el material crudo que se extrajo con éter de petróleo (30 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para obtener **BBB-2** (2,2 g, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.44 (s, 1H), 7.66 (dd, J=5.3, 9.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1H)

Etapa 2 – Síntesis de 2,3-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (BBB-3)

A una solución amarilla de **BBB-2** crudo (2,2 g, 11,4 mmol) en DMSO (10 ml), se agregó lentamente KOH (1280 mg, 22,8 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se tornó una mezcla roja y se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (100 ml). El líquido se decantó, y el residuo se lavó con MTBE (100 ml). El residuo luego se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó con HCl 1 N a pH 2 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **BBB-3** crudo (390 mg, 18 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.98 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.3 Hz, 1H)

Etapa 3 – Síntesis de (R,E)-N-(2,3-dicloro-6-hidroxibenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4)

Una mezcla de **BBB-3** crudo (150 mg, 0,79 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (143 mg, 1,2 mmol) y $CuSO_4$ (376 mg, 2,36 mmol) en $CHCl_3$ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente (30 °C) durante 5 días. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 30 % para obtener **BBB-4** (70 mg, 30 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)

Etapa 4 – Síntesis de (R)-N-(2,3-dicloro-6-hidroxibencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (BBB-5)

A una solución de **BBB-4** (70 mg, 0,238 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó $NaBH_4$ (27 mg, 0,714 mol) a temperatura ambiente (30 °C). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en agua (5 ml). A la mezcla se agregó NH_4Cl acuoso (2 ml) en donde se formó un sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **BBB-5** (55 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.31 (br. s., 1H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)

Etapa 5 – Síntesis de (R)-N-(2,3-dicloro-6-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (BBB-6)

El compuesto **BBB-6** (130 mg, 98 %, que contenía 1 eq de DCM) se preparó como una goma amarilla de BBB-5 y BB-2 usando procedimientos similares a la Etapa 2 del Esquema BB. LCMS 493 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.13 - 6.01 (m, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.98 (td, J=3.8, 14.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H)

Etapa 6 – Síntesis de N-(2,3-dicloro-6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)bencil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (BBB-7)

El compuesto **BBB-6** se trató de manera similar a los procedimientos de la Etapa 3 en el Esquema BB para obtener **BBB-7** (70 mg, 58 %). LCMS 543 [M+16+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.64 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (dd, J=4.8, 8.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.04 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)

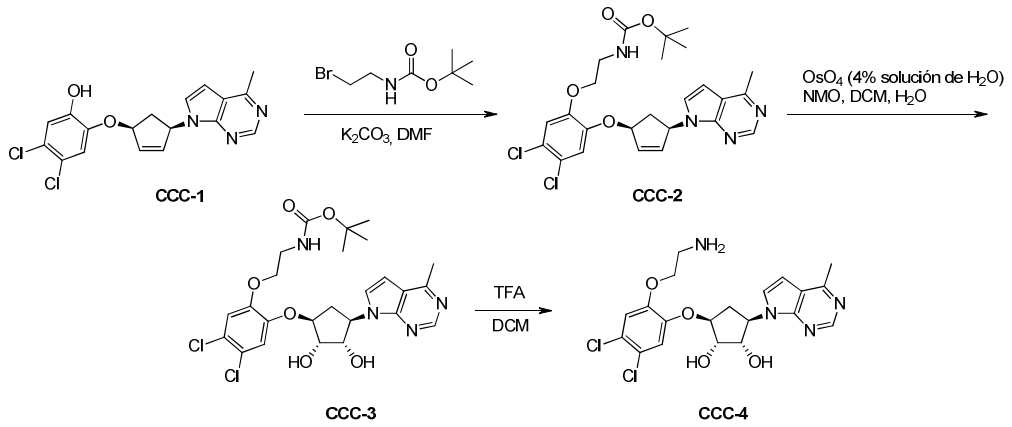
Etapa 7 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-3,4-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (BBB-8)

A una solución de **BBB-7** (35 mg, 0,064 mmol) en DCM seco (5 ml), se agregaron anisol (170 mg, 1,56 mmol) y $AlCl_3$ (86 mg, 0,64 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso (3 ml), y luego tartrato de sodio y potasio acuoso (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío y se purificó

mediante TLC (DCM/MeOH=10/1) para obtener **BBB-8** (8 mg, 29 %) como un sólido blanco. LCMS 423 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.69 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.10 (q, J=9.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.06 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.05 (ddd, J=4.1, 9.2, 13.8 Hz, 1H)

Ejemplo 151 (Esquema CCC) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4,5-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (CCC-4)

Esquema CCC



Etapa 1 – Síntesis de 4,5-dicloro-2-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)fenol (CCC-1)

El compuesto **CCC-1** se preparó usando procedimientos similares a la Etapa 2 en el Esquema BB con 4,5-diclorobencen-1,2-diol disponible en el comercio y **BB-2**.

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil (2-(4,5-dicloro-2-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)fenoxi)etil)carbamato (CCC-2)

A una solución amarilla agitada de **CCC-1** (78 mg, 0,21 mmol) en DMF seca (5 ml), se agregaron K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) y ter-butil (2-bromoetil)carbamato (923 mg, 0,42 mmol) a 25 °C y se agitó durante 20 horas. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, se eluyó con EtOAc) para obtener **CCC-2** (108 mg, >99 %) como una goma

incolora. LCMS [M+1] 519; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.39 (td, J=1.9, 5.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=2.3, 5.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.03 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.10 (td, J=7.7, 15.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.07 (t, J=2.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)

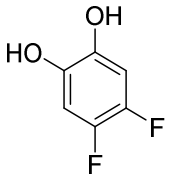
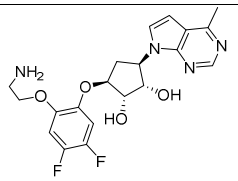
Etapa 3 – Síntesis de ter-butil (2-(4,5-dicloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)fenoxi)etil)carbamato (CCC-3)

El compuesto **CCC-2** se sometió a procedimientos similares a la Etapa 3 en el Esquema BB para obtener **CCC-3** (55 mg, 48 %) como una goma marrón. LCMS [M+23] 575

Etapa 4 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4,5-diclorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (CCC-4)

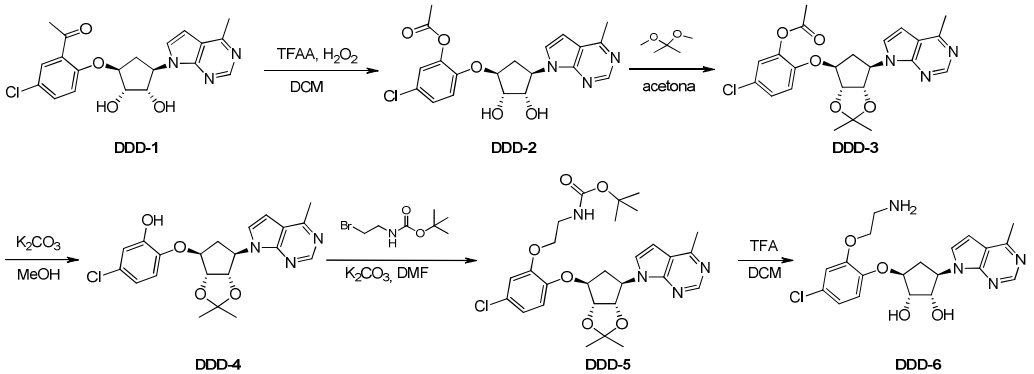
El compuesto **CCC-3** se sometió a métodos de desprotección estándares de TFA/agua similares a la Etapa 8 en el Esquema AAA y luego HPLC preparativa para obtener **CCC-4** (35 mg, 75 %). LCMS [M+23] 475; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.79 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.20 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.66 (dd, J=5.3, 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.29 (ddd, J=5.0, 8.8, 14.3 Hz, 1H)

Ejemplo 152 (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4,5-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol se preparó de manera similar a CCC-4 a partir de 4,5-difluorobencen-1,2-diol y de acuerdo con las Etapas 1 a 4 en el Esquema CCC.

Ejemplo 152 **4,5-difluorobencen-1,2-diol** 		421 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4,5-difluorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.19 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H)

Ejemplo 153 (Esquema DDD) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (DDD-6)

Esquema DDD



Etapa 1 – Síntesis de 1-(5-cloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)fenil)etan-1-ona (DDD-1)

El compuesto **DDD-1** se preparó usando procedimientos similares a las Etapas 2 & 3 en el Esquema BB con 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona disponible en el comercio y **BB-2**.

Etapa 2 – Síntesis de 5-cloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)fenil acetato (DDD-2)

El anhídrido trifluoroacético (1,46 g, 6,95 mmol) enfriado hasta -10 °C se agregó por goteo con 30 % de H_2O_2 (185 mg, 1,63 mmol), y la solución se agitó durante 10 min. A esta mezcla se agregó por goteo **DDD-1** (210 mg, 0,523 mmol) en DCM (3,5 ml) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 15 min. Luego se agregó tiosulfato de sodio saturado (2 ml) a la solución de reacción. La solución de reacción se basificó mediante $NaHCO_3$ saturado a pH=7~8, se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para obtener el material crudo, que se purificó mediante ISCO (gel de sílice, 12 g, MeOH/DCM=10 %~14 %) para obtener el producto deseado **DDD-2** (160 mg, 73 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 418; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.97 (q, J=8.5 Hz, 1H), 4.78 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=5.3, 8.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de 5-cloro-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)fenil acetato (DDD-3)

A una solución agitada de **DDD-2** (160 mg, 0,38 mmol) en acetona (0,64 ml), se agregaron 2,2-dimetoxipropano (6,4 ml) y ácido p-toluensulfónico (73 mg, 0,38 mmol) a 25 ^{o}C. La reacción se agitó a 25 ^{o}C durante 1 hora. Luego se agregó NaHCO3 acuoso (3 ml) a la mezcla de reacción hasta pH 8,0. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. La capa orgánica se evaporó para obtener el producto crudo como una goma incolora, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter:EtOAc=1:1, Rf~0,55) para obtener **DDD-3** (126 mg, 72 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 458; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.43 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.58 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 4.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (br. s., 3H), 1.32 (s, 3H)

Etapa 3 – Síntesis de 5-cloro-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)fenol (DDD-4)

El compuesto **DDD-3** (142 mg, 0,31 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y H_2O (1 ml). Se agregó K_2CO_3 (85,7 g, 0,62 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 ^{o}C durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con 10 % de ácido cítrico a pH 6-7. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para obtener **DDD-4** (140 mg, >99 %) como una goma incolora. LCMS [M+1] 416; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.95 - 5.74 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 4.87 - 4.78 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

Etapa 4 – Síntesis de ter-butil (2-(5-cloro-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)fenoxi)etil)carbamato (DDD-5)

A una solución agitada de **DDD-4** (140 mg, 0,34 mmol) en DMF seca (5 ml), se agregaron K_2CO_3 (140 mg, 1,0 mmol) y ter-butil (2-bromoetil)carbamato (151 mg, 0,67 mmol) a 25 ^{o}C. La reacción se agitó a 25 ^{o}C durante 15 horas. Se agregó agua (10 ml)

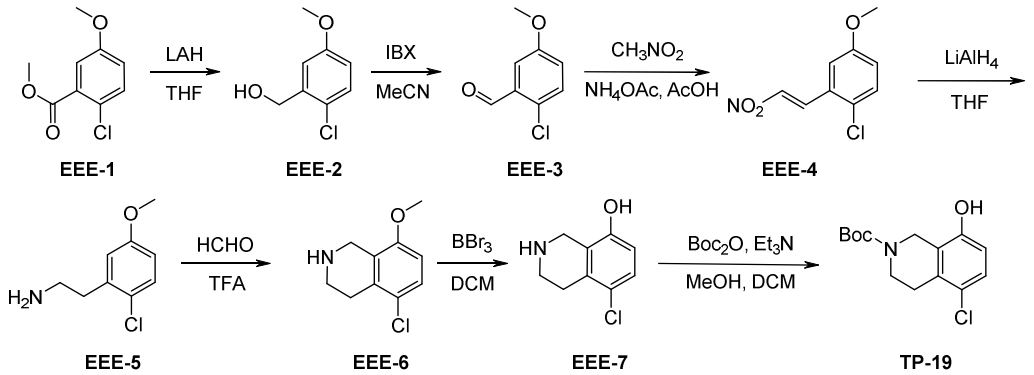
a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el material crudo que se purificó mediante ISCO (EtOAc/éter de petróleo=60 %) para obtener **DDD-5** (170 mg, 90 %) como una goma incolora. LCMS [M+23] 581; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 3H), 6.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.47 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.31 (s, 3H)

Etapa 5 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-aminoetoxi)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (DDD-6)

El compuesto **DDD-5** se sometió a métodos de desprotección estándares de TFA/agua y luego HPLC preparativa para obtener **DDD-6** (40 mg, 31 %). LCMS [M+23] 441; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.27 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, J=5.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=4.6, 7.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.14 (dd, J=6.8, 14.1 Hz, 1H)

(Esquema EEE) - Síntesis de ter-butil 5-cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-19)

Esquema EE



Etapa 1 – Síntesis de (2-cloro-5-metoxifenil)metanol (EEE-2)

A una solución de metil 2-cloro-5-metoxibenzoato **EEE-1** (4,55 g, 22,7 mmol) en THF anhidro (200 ml), se agregó $LiAlH_4$ (1,72 g, 45,4 mmol) en porciones a -10 °C~-5 °C. La temperatura se elevó hasta 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 0

^{o}C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 5 % de NaOH. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. A la torta de Celite se agregaron THF (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó a 25 ^{o}C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró, y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener **EEE-2** crudo (4,5 g) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=2.9, 8.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J=3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)

Etapa 2 – Síntesis de 2-cloro-5-metoxibenzaldehído (EEE-3)

A una solución de **EEE-2** (3,63 g, 16,16 mmol) en CH_3CN (120 ml), se agregó IBX (17,7 g, 63,1 mmol) a 25 ^{o}C. La mezcla resultante se calentó a 80 ^{o}C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 ^{o}C, se filtró y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado combinado se concentró para obtener el material crudo que se purificó mediante ISCO (gel de sílice, 80 g, EtOAc/éter de petróleo =17 %) para obtener **EEE-3** (1,76 g, 49 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.45 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.3, 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)

Etapa 3 – Síntesis de (E)-1-cloro-4-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (EEE-4)

A una solución de **EEE-3** (1,76 g, 10,3 mmol) en AcOH (17,0 ml), se agregó NH_4OAc (0,795 g, 10,3 mmol), y luego $MeNO_2$ (3,15 g, 51,6 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 85 ^{o}C durante 10 horas, y luego se enfrió hasta 28 ^{o}C. La reacción se diluyó en DCM y se concentró para eliminar AcOH para obtener el producto crudo que se purificó mediante columna flash (12 g de gel, EtOAc: éter de petróleo = 1 %~10 %) para obtener **EEE-4** (1,78 g, 81 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)

Etapa 4 – Síntesis de 2-(2-cloro-5-metoxifenil)etan-1-amina (EEE-5)

A una solución de **EEE-4** (862 mg, 4,04 mmol) en THF anhidro (40 ml), se agregó $LiAlH_4$ (613 mg, 16,1 mmol) a -20 ^{o}C en N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ^{o}C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se calentó a 50 ^{o}C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con gotas de agua. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAx, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel, MeOH: DCM = 1

%~8,0 %) para obtener **EEE-5** (290 mg, 38,7 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.79 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H)

Etapa 5 – Síntesis de 5-cloro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (EEE-6)

A una solución de **EEE-5** (195,0 mg, 0,679 mmol) en DCM (7,00 ml), se agregó TFA (0,70 ml), y luego HCHO acuoso (37 %, 110 mg, 1,36 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O y se neutralizó con Na_2CO_3 saturado. La mezcla se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo = 1:1) para obtener el intermediario (170 mg) que se suspendió en HCl acuoso (24 %, 2 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 saturado, luego se dividió en EtOAc y H_2O. Las capas orgánicas se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de capa delgada (TLC) preparativa (EtOAc:éter de petróleo = 1:0) para obtener el producto **EEE-6** (50,0 mg, 37 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2H)

Etapa 6 – Síntesis de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (EEE-7)

A una solución de **EEE-6** (50,0 mg, 0,253 mmol) en DCM (4,00 ml), se agregó BBr_3 (0,40 ml, 4,20 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se basificó con K_2CO_3 saturado a pH 11-12. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (MeOH: DCM = 1:10) para obtener **EEE-7** (50 mg, >99 %) como una goma amarilla y se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.1 Hz, 2H)

Etapa 7 – Síntesis de ter-butil 5-cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-19)

A una solución de **EEE-7** (50 mg, 0,272 mmol) en DCM (5,00 ml) y MeOH (1,00 ml), se agregó Boc_2O (65 mg, 0,300 mmol), y luego Et_3N (68,9 mg, 0,681 mmol).

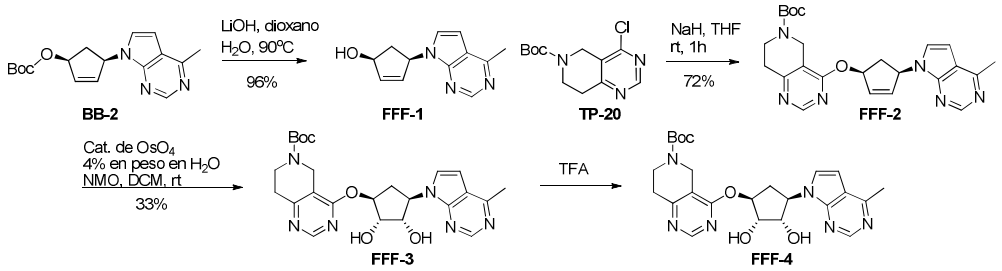
Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso (0,1 M) a pH 4-5 a 0 °C. La mezcla resultante se dividió en DCM y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa (MeOH: DCM = 1:10) para obtener **TP-19** (50 mg, 65 %) como un sólido blanco.

Los Ejemplos 154 & 155 se realizaron de manera similar al Ejemplo 78 en el Esquema CC usando la tetrahidroisoquinolina protegida por NBoc adecuada en la Etapa 1.

Ejemplo 154 **TP-14**		431 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.89 - 6.59 (m, 1H), 5.35 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.49 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H)
Ejemplo 155 **TP-8**		413 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.17 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.21 (ddd, J=4.1, 9.3, 13.9 Hz, 1H)

Ejemplo 156 (Esquema FFF) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (FFF-4)

Esquema FFF



Etapa 1: Síntesis de (1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-ol (FFF-1)

A una solución de **BB-2** (650 mg, 2,06 mmol) en dioxano (0,3 ml) y H_2O (0,3 ml), se agregó hidróxido de litio (494 mg, 20,6 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., se diluyó con H_2O, se extrajo con 20 % de alcohol de isopropilo/DCM, las capas orgánicas se combinaron y se purificaron mediante ISCO de 4 g con 100 % de EtOAc a 10 % de MeOH/EtOAc para obtener 424 mg de **FFF-1** (96 % de rendimiento) como un sólido incoloro que se solidificó en reposo. LCMS [M+1] 216,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.22 (dt, J=15.16, 2.14 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.00 (ddd, J=15.25, 9.20, 7.70 Hz, 1 H) 4.89 (br. s., 1 H) 5.37 (dq, J=9.23, 2.22 Hz, 1 H) 5.58 (br. s., 1 H) 5.85 (dd, J=5.50, 2.45 Hz, 1 H) 6.25 - 6.33 (m, 1 H) 6.54 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 4-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato (FFF-2)

A una solución de **FFF-1** (100 mg, 0,465 mmol) en THF (3 ml, c=0,2 M), se agregó hidruro de sodio (27,9 mg, 0,697 mmol) en lotes pequeños. Después de la agitación a r.t. durante 10 min, se agregó ter-butil 4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato (**TP-20**) (125 mg, 0,465 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a r.t. durante 3,5 h, y luego se inactivó con H_2O, se dividió en EtOAc (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 5-10 % de MeOH/EtOAc para obtener 150 mg de **FFF-2** (72 % de rendimiento) como un sólido espumoso amarillo pálido.

LCMS [M+1] 449,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.87 (d, J=15.04 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.80 (t, J=4.77 Hz, 2 H) 3.15 (dt, J=15.31, 7.81 Hz, 1

H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 4.33 (d, J=17.61 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=17.12 Hz, 1 H) 5.98 (dt, J=4.31, 1.94 Hz, 1 H) 6.01 - 6.07 (m, 1 H) 6.07 - 6.14 (m, 1 H) 6.33 (br. s., 1 H) 6.52 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 4-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato (FFF-3)

El compuesto **FFF-2** se trató en un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema BB para obtener **FFF-3** (50 mg, 33 %).

LCMS [M+1] 483,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 2.36 - 2.50 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.91 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.06 - 3.22 (m, 1 H) 3.62 - 3.84 (m, 2 H) 4.13 (s, 1 H) 4.36 - 4.50 (m, 2 H) 4.53 (d, J=6.24 Hz, 1 H) 4.93 - 5.05 (m, 1 H) 5.45 (td, J=7.12, 3.12 Hz, 1 H) 5.64 (br. s., 1 H) 6.61 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)

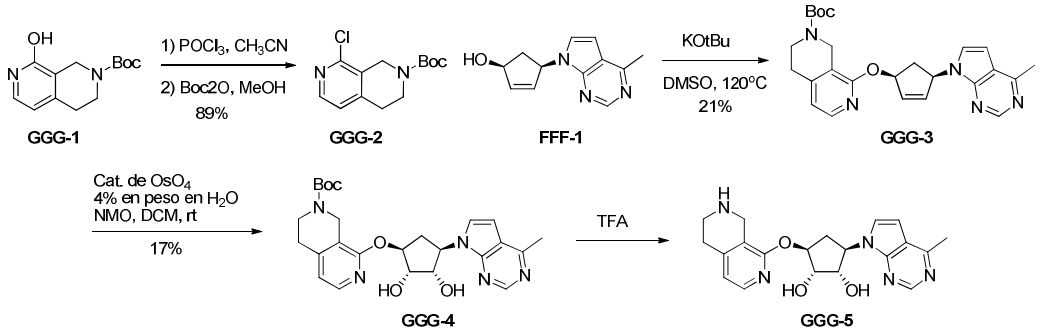
Etapa 4: Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (FFF-4)

El compuesto **FFF-3** se trató en condiciones de desprotección estándares similares a la Etapa 3 en el Esquema CC para obtener **FFF-4** (24 mg, 100 %).

LCMS [M+1] 383,10. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.92 (s, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.06 (br. s., 2 H) 3.48 (br. s., 2 H) 4.11 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 4.25 (br. s., 2 H) 4.66 (dd, J=8.86, 4.58 Hz, 1 H) 5.22 (q, J=8.93 Hz, 1 H) 5.28 - 5.37 (m, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.69 (s, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H) 9.71 (br. s., 1 H) 9.87 (br. s., 1 H)

Ejemplo 157 (Esquema GGG) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (GGG-5)

Esquema GGG



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (GGG-2)

A una solución de ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (**GGG-1**) (250 mg, 0,999 mmol) en CH_3CN (2,5 ml), se agregó lentamente $POCl_3$ (2,5 ml) y se calentó a 90 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, el solvente se retiró mediante rotavapor. Al residuo se agregaron 10 ml de MeOH, a la suspensión se agregaron $(BOC)_2$ (337 mg, 1,50 mmol , 0,355 ml) y DIPEA (258 mg, 2,00 mmol , 0,331 ml), y se agitó a r.t. durante 30 min. El solvente orgánico se sometió a rotavapor, se agregaron EtOAc y H_2O, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 30 % de EtOAc/heptano para obtener 240 mg de **GGG-2** (89 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS [M+1] 269,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.84 (t, J=5.69 Hz, 2 H) 3.66 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 7.03 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=5.01 Hz, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (GGG-3)

Una solución de **FFF-1** (92 mg, 0,43 mmol) y **GGG-2** (115 mg, 0,427 mmol) en DMSO (4,27 ml, c=0,1 M) se trató con butóxido de potasio (61,8 mg, 0,534 mmol, 0,534 ml, 1,0 M). La reacción se calentó hasta 120 ºC durante 15 min. La reacción se enfrió hasta r.t., se diluyó con H_2O y EtOAc (10 ml de cada uno). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x 15 ml), salmuera (15 ml) y se secaron en Na_2SO_4. La muestra se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 40 mg de **GGG-3** como un sólido marrón (21 % de rendimiento).

LCMS [M+1] 448,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.45 - 1.56 (m, 9 H) 1.94 (d, J=14.92 Hz, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.68 - 2.81 (m, 2 H) 3.20 (dt, J=15.13, 7.78 Hz, 1 H) 3.55 - 3.69 (m, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 6.06 (br. s., 2 H) 6.11 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.68 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.92 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H)

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (GGG-4)

El compuesto **GGG-3** se trató en un procedimiento similar a la Etapa 3 en el Esquema BB para obtener **GGG-4** (7,3 mg, 17 %).

LCMS [M+1] 481,90. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.49 (s, 10 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.81 (t, J=5.75 Hz, 2 H) 3.03 (br. s., 1 H) 3.63 - 3.71 (m, 2 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.47 (br. s., 3 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.03 - 5.12 (m, 1 H) 5.25 - 5.32 (m, 1 H) 5.48 (s, 1 H) 6.60 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H)

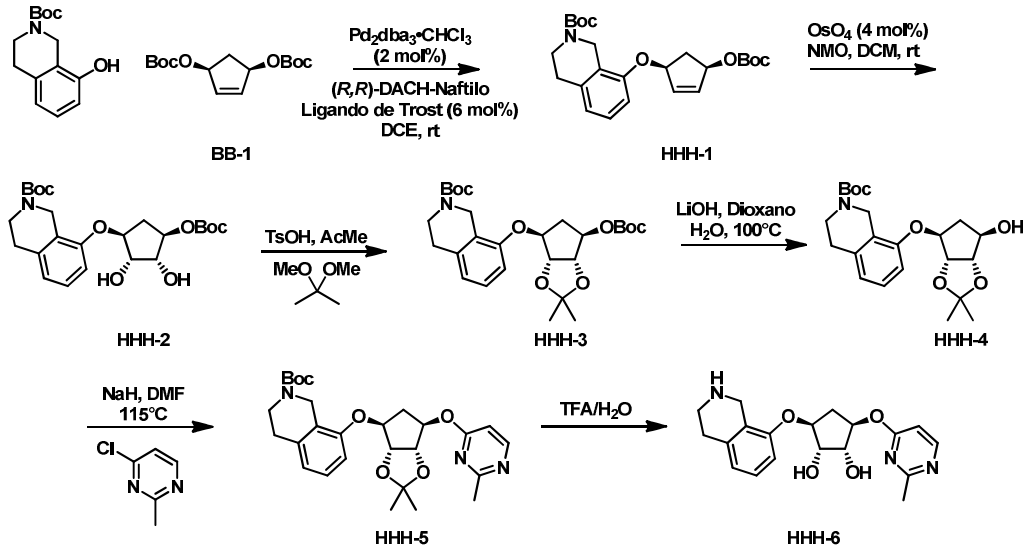
Etapa 4: Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (GGG-5)

El compuesto **GGG-4** se trató en condiciones de desprotección estándares similares a la Etapa 3 en el Esquema CC para obtener **GGG-5** (6 mg, 90 %).

LCMS [M+1] 382.20 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.86 - 2.92 (m, 3 H) 2.92 - 2.98 (m, 1 H) 3.01 (t, J=5.99 Hz, 2 H) 3.57 (s, 2 H) 4.08 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 4.20 (br. s., 2 H) 4.66 (dd, J=8.93, 4.52 Hz, 1 H) 5.15 - 5.23 (m, 1 H) 5.23 - 5.29 (m, 1 H) 6.91 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 9.13 (s, 1 H) 9.52 (br. s., 1 H) 9.64 (br. s., 1 H)

Ejemplo 158 (Esquema HHH) - (1S,2R,3R,5S)-3-((2-metilpirimidin-4-il)oxi)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (HHH-6)

Esquema HHH



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,4R)-4-((ter-butoxicarbonil)oxi)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (HHH-1)

Vial A: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron aducto de Tris(bencilidenacetona)dipaladio(0)cloroformo (44,7 mg, 0,043 mmol) y ligando de Trost (*R,R*)-DACH-naftilo MFCD02684551 (102 mg, 0,129 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (3,6 ml), que se había rociado con argón durante 30 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento se obtuvo una solución naranja brillante de catalizador ligado. En esta etapa, se preparó el **Vial B**.

Vial B: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron ter-butil 8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (538 mg, 2,16 mmol) y di-*ter*-butil-((1R,3S)-ciclopent-4-en-1,3-diil)-bis(carbonato) (**BB-1**) (preparado como se informa en *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055) (778 mg, 2,59 mmol). El vial se purgó al vacío con argón en vacío dinámico, y se agregó DCE (3,6 ml), que se había rociado con argón durante 30 minutos, y luego se agregó el contenido del **Vial A** mediante jeringa hermética. La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener **HHH-1** (973 mg, >95 %) como una espuma amarilla. LCMS [M+H-Boc-isobutileno] = 276 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.12 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.22 (td, J=1.4, 5.7 Hz, 1H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 5.47 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.15 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.40 (m, J=8.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 3.05 (td, J=7.4, 14.5 Hz, 1H), 2.81 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.96 (td, J=4.5, 14.5 Hz, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 18H).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-(((1S,2S,3R,4R)-4-((ter-butoxicarbonil)oxi)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (HHH-2)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contiene **HHH-1** (225 mg, 0,521 mmol), se agregó DCM (2,6 ml). A la solución se agregó 4-metilmorfolin-*N*-óxido (NMO) (0,32 ml, 1,50 mmol) como 50 % en peso de solución en agua, y luego se agregó tetraóxido de osmio (130 µl, 0,02 mmol) como 4 % en peso de solución en agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con DCM, se diluyó con agua y se volvió a diluir con NaHSO3 1 M. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se

filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **HHH-2** (211 mg, 87 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H-Boc-isobutileno] = 310 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.12 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.90 (td, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.63 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.81 (t, J=5.7 Hz, 3H), 2.03 - 1.91 (m, J=5.7, 9.3 Hz, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 18H).

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((ter-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (HHH-3)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **HHH-2** (211 mg, 0,453 mmol), se agregaron acetona (0,29 ml), ácido 4-toluensulfónico monohidrato (172 mg, 0,906 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,56 ml, 4,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc y agua. La mezcla bifásica se diluyó con NaHCO3 saturado, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 1 porción de NaHCO3 semisaturado, y la acuosa combinada lavada se volvió a extraer con 1 porción de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **HHH-3** (140,5 mg, 61 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H-Boc-isobutileno] = 350 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.12 (s, 1H), 6.73 (t, J=8.1 Hz, 2H), 4.94 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 3H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.47 (td, J=5.4, 15.4 Hz, 1H), 2.25 (td, J=1.5, 15.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 12H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (HHH-4)

A un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **HHH-3** (134,5 mg, 0,266 mmol), se agregaron dioxano (1,3 ml) y agua (1,3 ml). A la solución se agregó hidróxido de litio (63,7 mg, 2,66 mmol), y el vial se selló con una tapa de teflón. El vial se colocó en un bloque de calentamiento y se agitó a 100 ºC durante 19 horas. El vial se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura

ambiente. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de SiO2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener **HHH-4** (97,3 mg, 90 %) como una espuma blanca. LCMS [M+H-Boc] = 306 observado; 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=5.4, 7.8 Hz, 2H), 4.67 (dd, J=1.3, 5.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 4.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.49 (m, 2H), 2.82 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.42 (td, J=5.0, 15.0 Hz, 1H), 2.10 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Etapa 5: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-((2-metilpirimidin-4-il)oxi)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (HHH-5)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **HHH-4** (43 mg, 0,110 mmol), se agregaron DMF (0,53 ml) e hidruro de sodio (8,5 mg, 0,210 mmol) como 60 % en peso de dispersión en aceite mineral. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para producir una solución de color marrón oscuro de alcóxido de sodio. A la solución se agregó 4-cloro-2-metilpirimidina (16,4 mg, 0,127 mmol), y el vial se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 115 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición por goteo de agua. La solución se volvió a diluir con agua y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 4 porciones de una mezcla 3:1 de DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de salmuera, se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. **HHH-5** crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H-Boc] = 398 observado

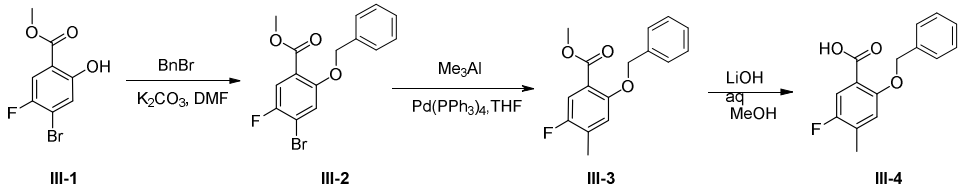
Etapa 6: Síntesis de (1S,2R,3R,5S)-3-((2-metilpirimidin-4-il)oxi)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (HHH-6)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **HHH-5** (53 mg, 0,11 mmol, crudo de la Etapa 5), se agregaron agua (1,0 ml) y TFA (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se ajustó a pH básico con NaHCO3 acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con

4 porciones de una mezcla 3:1 de DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de NaHCO3 acuoso saturado, se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Lux Cellulose-1 4,6 x 100 mm 3 µ, 20 % de MeOH/DEA a 120 bar, 4 ml/min) para obtener **HHH-6** (7,06 mg, 19 % en 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 358 observado; $[\alpha]^{22}D$= +3.7° (c=0.1, MeOH); 1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.68 (br. s, 2H), 4.61 (td, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J=4.3 Hz, 1H), 4.12 (td, J=4.9, 7.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 2.90 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.74 (td, J=7.7, 15.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.62 (td, J=4.7, 14.6 Hz, 1H).

Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-5-fluoro-4-metilbenzoico (III-4)

Esquema III



Etapa 1 – Síntesis de metil 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluorobenzoato (III-2)

A una solución de metil 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato **III-1** (1,62 g, 6,505 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron K_2CO_3 (2,7 g, 19,5 mmol) y BnBr (2,23 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a 16 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-10 % para obtener **III-2** (1,8 g, 82 %) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de metil 2-(benciloxi)-5-fluoro-4-metilbenzoato (III-3)

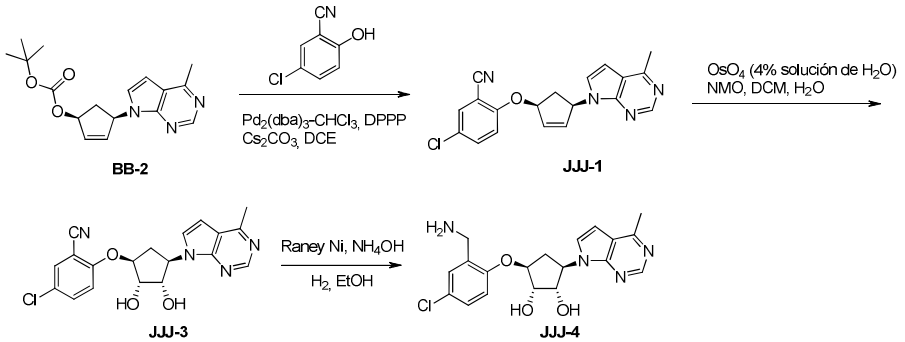
Una mezcla de **III-2** (2 g, 5,87 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (339 mg, 0,293 mmol) en THF (2 0ml) se desgasificó con N_2 cuatro veces, luego se agregó $AlMe_3$ (7,87 ml, 15,7 mmol, 2 M) a 0 °, luego la reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. La reacción luego se inactivó con tartrato de sodio y potasio tetrahidrato acuoso, se extrajo con EtOAc tres veces, las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, el solvente se retiró al vacío, el residuo se purificó mediante biotage flash (éter de petróleo/EtOAc=0-5 %) para obtener **III-3** (660 mg, 41 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.84 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.14

(s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (d, J=2.0 Hz, 3H)

Etapa 3 – Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-5-fluoro-4-metilbenzoico (III-4)

A una solución de **III-3** (0,71 g, 2,59 mmol) en MeOH (4 ml), se agregó una solución de $LiOH.H_2O$ (326 gm, 7,77 mmol) en H_2O (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó para eliminar la mayor parte del metanol, y luego el residuo se ajustó a pH~2 con HCl 1 N. Se formaron sólidos blancos y se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron para obtener **III-4** (670 mg, 99,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.76 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 5H), 6.96 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

Ejemplo 159 (Esquema JJJ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (JJJ-3)



Etapa 1 – Síntesis de 5-cloro-2-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)benzonitrilo (JJJ-1)

A un vial para microondas seco (purgado con N_2), se agregaron **BB-2** (100 mg, 0,317 mmol), 5-cloro-2-hidroxibenzonitrilo (56 mg, 0,37 mmol), Cs_2CO_3 (114 mg, 0,35 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,2 mg, 0,008 mmol) y DPPP (7,85 mg, 0,019 mmol). Luego, el vial se purgó con N_2 tres veces, y se agregó DCE (1,5 ml, rociado con N_2 durante 30 min). La mezcla negra se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1/4) para obtener **JJJ-1** (83 mg, 75 %, como una goma amarilla. LCMS [M+1] 351; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.40 (td, J=1.9, 5.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=2.4, 5.6 Hz, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 5.44 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.04 (td, J=3.2, 14.9 Hz, 1H)

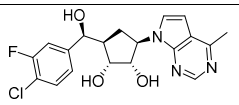
Etapa 2 – Síntesis de 5-cloro-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)benzonitrilo (JJJ-2)

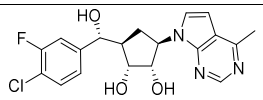
A una mezcla de **JJJ-1** (83 mg, 0,237 mmol) en DCM (6 ml)/H_2O (0,2 ml), se agregaron NMO (96 mg, 0,71 mmol) y OsO_4 (4 % en t-BuOH, 80 mg, 0,013 mmol) a 20 ºC. La mezcla marrón se agitó a 20 ºC durante 6 horas. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se inactivó con Na_2SO_3 saturado (2 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml). Las acuosas combinadas se extrajeron con DCM (5 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo (100 mg) como un sólido amarillo claro, que se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:MeOH=10:1) para obtener **JJJ-2** (40 mg, 44 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 385; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 4.69 (dd, J=4.9, 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J=6.8, 9.8, 14.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (ddd, J=3.0, 7.7, 14.7 Hz, 1H)

Etapa 3 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(aminometil)-4-clorofenoxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (JJJ-3)

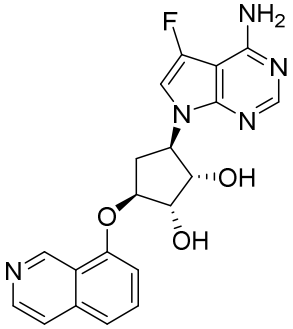
Una mezcla de **JJJ-2** (40 mg, 0,104 mmol) y Raney-Ni (8 mg) en EtOH (7 ml)/$NH_3.H_2O$ (0,5 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a 20 ºC en un globo de H_2 durante 20 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido blanco, que se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH:$NH_3.H_2O$=10:1:0,1) para obtener el producto (~20 mg) como una goma amarilla y se liofilizó. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa para obtener **JJJ-3** (9 mg, 22 %). LCMS [M+1] 389; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.11 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.29 (dd, J=2.1, 5.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (ddd, J=5.0, 9.7, 14.4 Hz, 1H)

Los Ejemplos 160 & 161 se prepararon usando una química similar en el Esquema A usando bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio para la Etapa 8.

Ejemplo 160		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol

			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.8, 10.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.28 (td, J=6.1, 9.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.02 (td, J=8.6, 12.9 Hz, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H)
Ejemplo 161		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.5, 10.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.71 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.86 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.90 (q, J=4.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H)

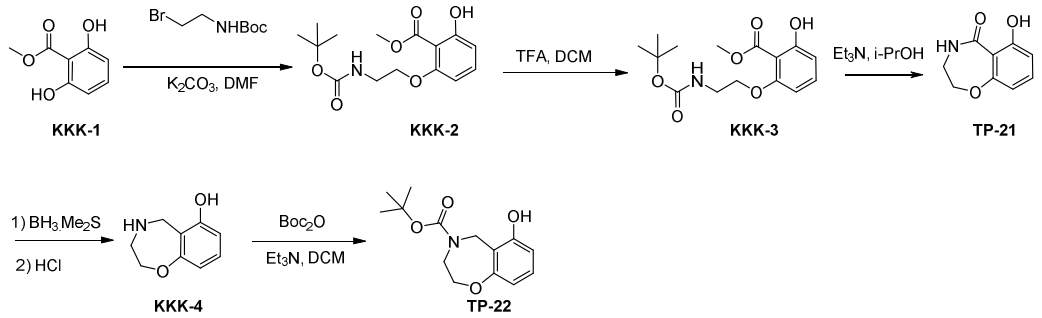
El Ejemplo 162 se realizó de manera similar al Ejemplo 99 en el Esquema NN usando isoquinolin-8-ol en la Etapa 2.

Ejemplo 162 isoquinolin-8-ol		396 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(isoquinolin-8-iloxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.19 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.68 (br dd, J=4.9, 8.9 Hz, 2H), 4.33

			(br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H)

Síntesis de 6-hidroxi-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (TP-21) y ter-butil 6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-22) (Esquema KKK)

Esquema KKK



Etapa 1 – Síntesis de metil 2-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)etoxi)-6-hidroxibenzoato (KKK-2)

Una solución de metil 2,6-dihidroxibenzoato (1,2 g, 7,14 mmol), ter-butil (2-bromoetil)carbamato (2,33 g, 7,14 mmol) y K_2CO_3 (2,5 g, 17,8 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 32 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (éter de petróleo/EtOAc=10-20 %) para obtener el compuesto **KKK-2** (900 mg, 41 %) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de metil 2-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)etoxi)-6-hidroxibenzoato (KKK-3)

A una solución del compuesto **KKK-2** (900 mg, 2,89 mmol) en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) a 0-5 ºC, luego la mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 2 h. El solvente se retiró, y el residuo (700 mg, >99 %) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Síntesis de 6-hidroxi-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (TP-21)

A una solución del compuesto **KKK-3** (700 mg, 3,31 mmol) en i-PrOH (6 ml), se agregó TEA (3,35 g, 33,1 mmol) a 15 ºC, luego la mezcla de reacción se agitó a 95 ºC durante 6 h. El solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash

(20 g, éter de petróleo/EtOAc=10-50 %) para obtener el compuesto **TP-21** (480 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.61 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.57 (br. s., 1H), 6.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 3.57 (q, J=4.8 Hz, 2H)

Etapa 4 – Síntesis de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-ol (KKK-4)

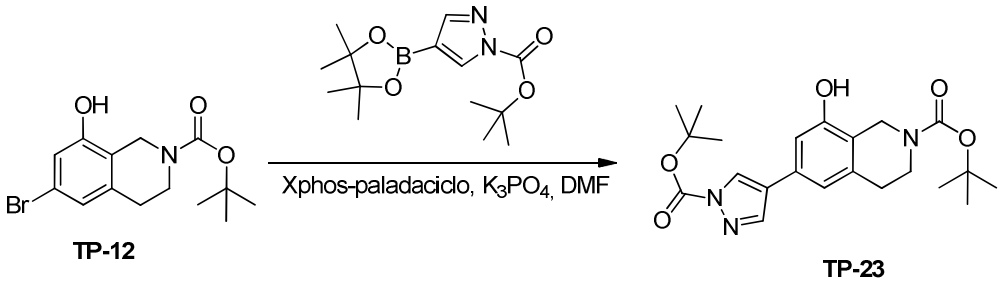
A una solución de compuesto **TP-21** (100 mg, 0,56 mmol) en THF anhidro (2 ml), se agregó por goteo BH_3-Me_2S (127 mg, 1,67 mmol) a 0 °C en N_2. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 70 °C (reflujo) durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se inactivó cuidadosamente con 1 ml de MeOH a -10~20 °C, luego se agregaron otros 10 ml de HCl 6 N, luego se sometió a reflujo durante 3 h, la mayor parte del solvente se retiró al vacío, luego el residuo se ajustó a pH 8-9 con K_2CO_3, se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **KKK-4** (0,5 g, >99 %). LCMS [M+1] 166

Etapa 5 – Síntesis de ter-butil 6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-22)

El compuesto crudo **KKK-4** (500 mg, 0,61 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y MeOH (5 ml). Se agregaron $(Boc)_2O$ (132 mg, 0,605 mmol) y Et_3N (184 mg, 1,82 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se agregó DCM (10 ml), luego se lavó con ácido acético (5 ml) y NaCl saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para obtener el residuo. Luego, se agregaron 10 ml de MeOH para disolver el residuo, luego se agregó K_2CO_3 (200 mg) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas. Se agregó DCM (25 ml x 2) a la solución, la solución se lavó con ácido acético (5 ml, pH <7) y NaCl saturado (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó mediante TLC preparativa para obtener el compuesto **TP-22** (13 mg, 8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (br s, 1H), 7.07 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) LCMS [M-Boc+1] 210.

Síntesis de ter-butil 6-(1-(ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-23) (Esquema LLL)

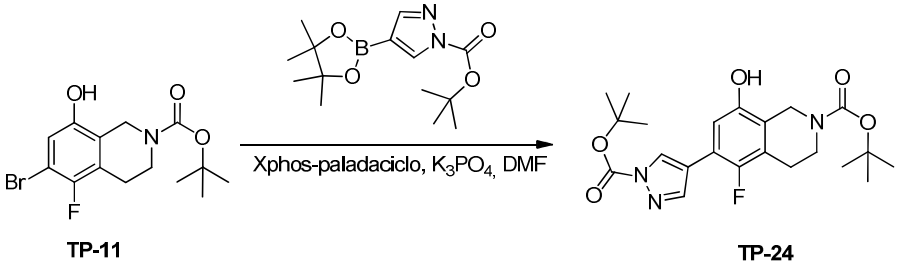
Esquema LLL



En una atmósfera de N_2, **TP-12** (50 mg, 0,15 mmol), ter-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (67 mg, 0,23 mmol), K_3PO_4 (97 mg, 0,46 mmol) y XPhos-paladaciclo (13 mg, 0,015 mmol) se agregaron a un vial. Se agregó DMF (1,60 ml), y la solución de reacción se calentó hasta 50 °C en un microondas durante 16 horas. Se agregaron EtOAc y H_2O para diluir la solución de reacción. La acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para obtener el compuesto deseado **TP-23** (33 mg, 90 %) como un aceite incoloro. LCMS [M-Boc+1] 316.

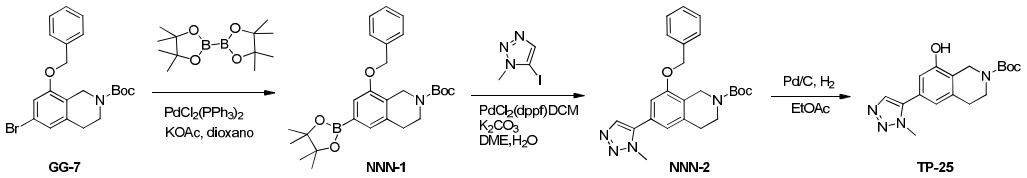
Síntesis de ter-butil 6-(1-(ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-24) (Esquema MMM)

Esquema MMM



TP-24 se sintetizó de manera similar a **TP-23** (**Esquema LLL**) a partir de **TP-11**. LCMS [M-Boc+1] 334.

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-25) (Esquema NNN)



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (NNN-1)

Una mezcla de **GG-7** (3,00 g, 7,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,73 g, 10,8 mmol), KOAc (1,4 g, 14,3 mmol) y $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (262 mg, 0,36 mmol) en dioxano (30,0 ml) se calentó hasta 80 ^oC durante 16 horas. Se agregó agua (30 ml) para diluir la solución de reacción, luego se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice), que se eluyó con 0-20 % de éter de petróleo/EtOAc, para obtener **NNN-1** (3 g, 90 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 366; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.15 (br. s., 2H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.77 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 12H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (NNN-2)

Un vial en argón que contenía **NNN-1** (800 mg, 1,72 mmol), 5-iodo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (467 mg, 2,23 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (126 mg, 0,172 mmol), K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol), DME (10,0 ml) y agua (1,00 ml) se tapó y se calentó a 80 ^oC durante 16 horas. Se agregó agua (10,0 ml) a la reacción y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash (80 g), que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (1:1) para obtener **NNN-2** (640 mg, 89 %) como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 421.

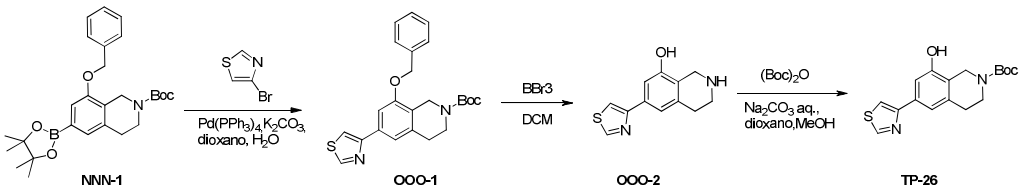
Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-25)

El compuesto **NNN-2** (640 mg, 1,52 mmol) se disolvió en EtOAc (3 ml). Se agregó Pd/C (162 mg, 1,52 mmol) a la mezcla anterior, la mezcla de reacción se agitó a 25 ^oC durante 48 horas. La solución se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-30 %, para obtener el producto deseado **TP-25** (320 mg, 64 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 331; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(tiazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

carboxilato (TP-26) (Esquema OOO)

Esquema OOO



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(tiazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (OOO-1)

Un vial en argón que contenía el compuesto **NNN-1** (800 mg, 1,72 mmol), 4-bromotiazol (367 mg, 2,23 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (278 mg, 0,241 mmol), K_2CO_3 (523 mg, 3,78 mmol), dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se tapó y se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se agregó agua (10 ml) a la reacción y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-20 % para obtener **OOO-1** (370 mg, 51 %) como un aceite incoloro. LCMS [M+23] 445

Etapa 2 – Síntesis de 6-(tiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (OOO-2)

El compuesto **OOO-1** (320 mg, 0,76 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó BBr_3 (1,14 g, 4,54 mmol) a la solución de reacción y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó por goteo metanol (3,00 ml) a la solución de reacción, y luego agua (20 ml). La solución de reacción se lavó con DCM (10 ml x 2). La capa acuosa se separó. Se usó Na_2CO_3 sólido para ajustar el pH a 9. La solución final del compuesto **OOO-2** se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 233.

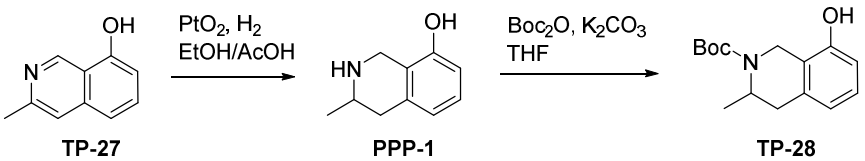
Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(tiazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-26)

Se agregaron MeOH (5,00 ml) y dioxano (5,00 ml) a la solución de compuesto **OOO-2** (180 mg, solución de reacción acuosa, 40,0 ml), luego se agregó $(Boc)_2O$ (335 mg, 1,55 mmol) a la reacción y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se agregó DCM (20 ml) para diluir la solución. El pH se ajustó a pH~3 mediante la adición de HCl 1 N acuoso. La solución se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (20,0 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se

purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con 0-50 % de éter de petróleo/EtOAc para obtener **TP-26** (180 mg, 70 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 333; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-28) (Esquema PPP)

Esquema PPP



Etapa 1: Síntesis de 3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (PPP-1)

A una solución de 3-metilisoquinolin-8-ol (**TP-27**) [preparada según Tetrahedron Letters 49 (2008) 3725–3728] (100 mg, 0,628 mmol) en EtOH/AcOH (6 ml/0,2 ml), se agregó PtO_2 (80 mg, 0,35 mmol), hidrogenado a 45 psi de H_2 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH, el solvente se evaporó para obtener **PPP-1** crudo (103 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+1] 163,9.

Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-28)

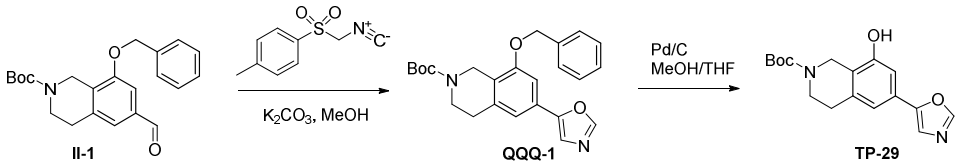
A una solución de **PPP-1** (103 mg, 0,628 mmol) en THF (6 ml, 0,1 M), se agregaron Boc_2O (225 mg, 1,03 mmol) y K_2CO_3 (356 mg, 2,57 mmol) a 15 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se retiró, el residuo se disolvió en MeOH, se agregó 0,1 g de K_2CO_3, se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc, el filtrado se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para obtener **TP-28** (70 mg, 42 %) como un sólido amarillo.

LCMS [M+1-tBu] 207,9. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.81 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.18 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.08 (br dd, J=5.5, 16.1 Hz, 1H), 2.55 (br ddd, J=1.8, 14.6, 16.3 Hz, 1H), 1.54 - 1.43 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(oxazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

carboxilato (TP-29) (Esquema QQQ)

Esquema QQQ



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(oxazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (QQQ-1)

A la solución de **II-1** (265 mg, 0,721 mmol) e isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (465 mg, 2,38 mmol) en metanol (14,4 ml, c=0,05 M), se agregó K_2CO_3 (199 mg, 1,44 mmol), la suspensión resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron EtOAc y H_2O. Las capas se separaron; la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna con 35 % de EtOAc/heptano para obtener **QQQ-1** (100 mg, 34 %) como un aceite incoloro.

LCMS [M+1-Boc] 307.15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.86 (t, J=5.01 Hz, 2 H) 3.67 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.16 (br. s., 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.35 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.34 Hz, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H)

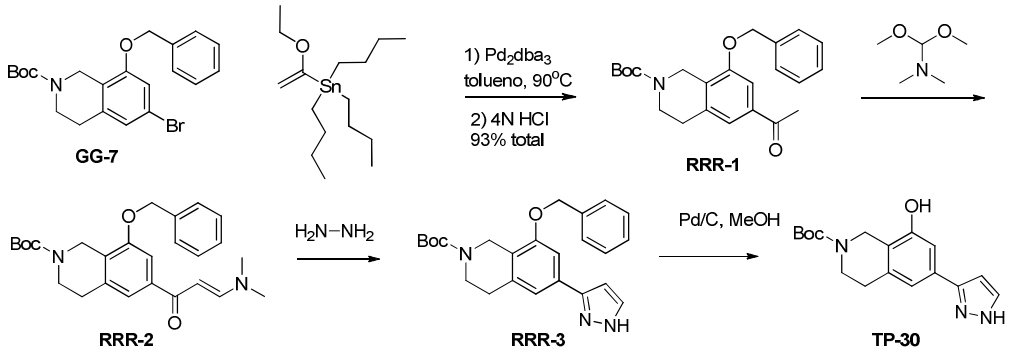
Etapa 2: Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(oxazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-29)

El compuesto **TP-29** se preparó de **QQQ-1** en un método similar a la Etapa **9** en el Esquema **GG** (79 mg, 100 %).

LCMS [M+1-Boc] 217.10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.54 (s, 9 H) 2.83 (br. s., 2 H) 3.67 (t, J=5.69 Hz, 2 H) 4.60 (br. s., 2 H) 6.95 (br. s., 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H)

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-30) (Esquema RRR)

Esquema RRR



Etapa 1: Síntesis de ter-butil 6-acetil-8-(benciloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (RRR-1)

El compuesto **RRR-1** se preparó de **GG-7** en un método similar a la Etapa **1** en el Esquema **JJ** (360,0 mg, 80,2 %).

Etapa 2: Síntesis de ter-butil (E)-8-(benciloxi)-6-(3-(dimetilamino)acriloil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (RRR-2)

RRR-1 (65 mg, 0,17 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilcetal (0,5 ml) se calentaron a 100 ℃ durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna con 70 % de EtOAc/heptano para obtener 70 mg de **RRR-2** (94 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS [M+1] 437,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 2.92 - 3.22 (m, 6 H) 3.66 (t, J=5.01 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.17 (br. s., 2 H) 5.66 (d, J=12.35 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.32 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.27 Hz, 3 H) 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.80 (d, J=12.35 Hz, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (RRR-3)

RRR-2 (70 mg, 0,16 mmol) e hidrazina monohidrato (183 mg, 1,28 mmol, 0,178 ml) en 2 ml de EtOH se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron EtOAc y H_2O, las capas se separaron, la acuosa se extrajo con EtOAc. La orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró para obtener 58,8 mg de **RRR-3** (90 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS [M+1-tBu] 350,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.76 - 2.93 (m, 2 H) 3.67 (t, J=5.50 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.16 (br. s., 2 H) 6.59 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.39 (t, J=7.27 Hz, 2 H) 7.44 -

7.49 (m, 2 H) 7.62 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

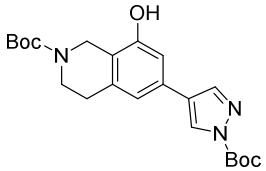
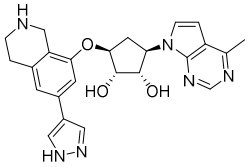
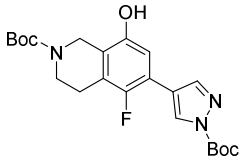
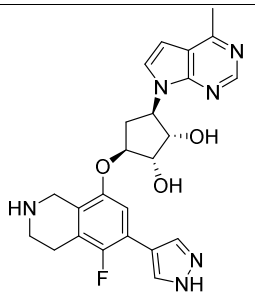
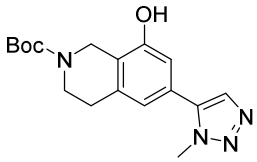
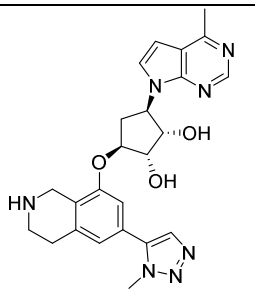
Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-30)

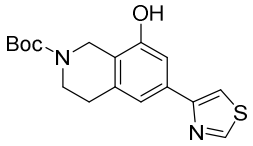
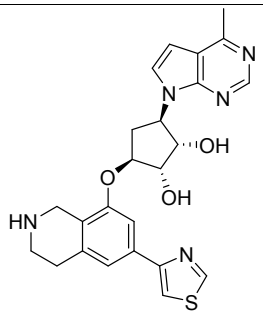
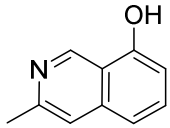
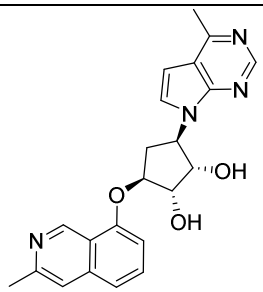
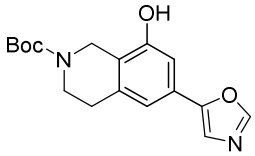
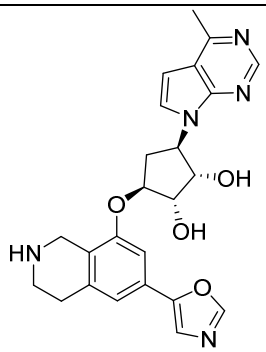
El compuesto **TP-30** se preparó de **RRR-3** en un método similar que la Etapa 9 en el Esquema **GG** (32 mg, 70 %).

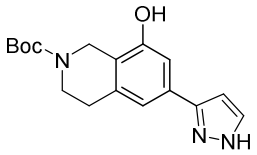
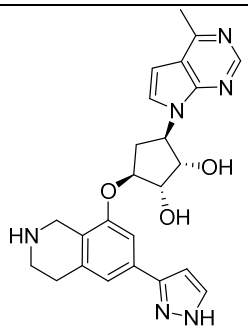
LCMS [M+1-Boc] 216.10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.77 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 3.62 (t, J=5.50 Hz, 2 H) 4.58 (br. s., 2 H) 6.46 (br. s., 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.63 (m, 1 H)

Los Ejemplos 163-171 se realizaron de manera similar al Ejemplo 78 en el Esquema CC usando la tetrahidroisoquinolina protegida por NBoc adecuada en la Etapa 1.

Ejemplo 163 **TP-21** **Se omitió la etapa de desprotección final**		411 LCMS [M+1]	6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.33 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 2H), 5.35 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 5.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.71 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.11 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.72 (m, 1H)
Ejemplo 164 **TP-22**		397 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm = 9.12 - 8.97 (m, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 2H),

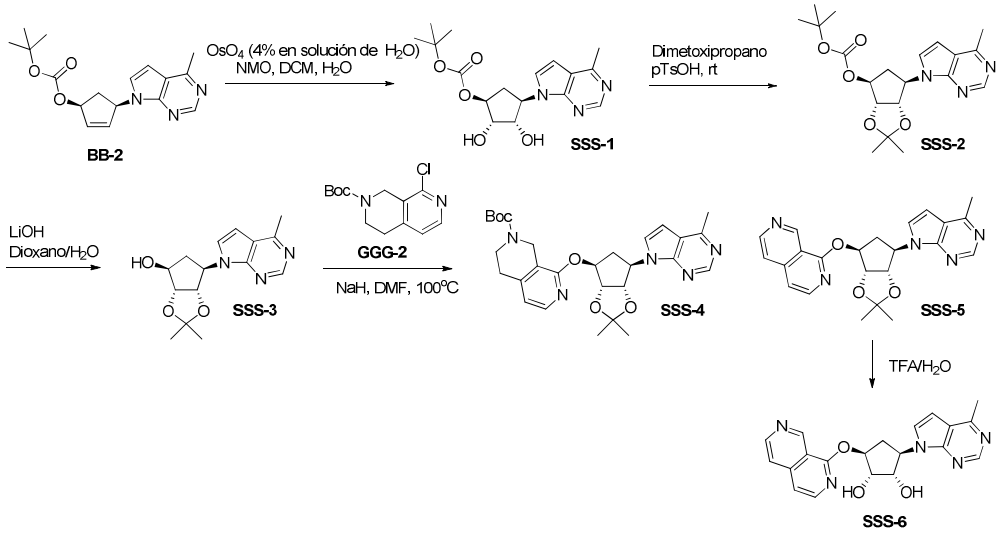
			4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (br. s., 3H), 2.40 - 2.25 (m, 1H)
Ejemplo 165 **TP-23** 		447 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.85 - 8.80 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.81 (br dd, J=1.4, 3.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.05 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.30 (br s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.20 (br s, 1H)
Ejemplo 166 **TP-24** 		465 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.22 -5.13 (m, J=8.9, 8.9, 8.9 Hz, 2H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, J=5.6, 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H)
Ejemplo 167 **TP-25** 		462 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.93 - 8.91 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.19 (d, J=4.0 Hz,

			1H), 7.14 - 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H)
Ejemplo 168 **TP-26** 		464 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(tiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 9.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H)
Ejemplo 169 **TP-27**  **Se omitió la etapa de desprotección final**		391 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((3-metilisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.30 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H)
Ejemplo 170 **TP-29** 		448 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(oxazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, J=16.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.40 (q,

			J=9.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.55 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.07 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (ddd, J=4.1, 9.6, 13.9 Hz, 1H)
Ejemplo 171 **TP-30** 		447 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 8.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.41(m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.31 (m, 1H)

Ejemplo 172 (Esquema SSS) - Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (SSS-6)

Esquema SSS



Etapa 1: Síntesis de ter-butil ((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil) carbonato (SSS-1)

El compuesto **SSS-1** se preparó de **BB-2** en un método similar a la Etapa **2** en

el Esquema **CC** para obtener 274 mg (82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 350,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.18 (ddd, J=14.21, 9.14, 5.26 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 3.02 (dt, J=14.18, 8.07 Hz, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=5.38, 2.08 Hz, 1 H) 4.51 (dd, J=7.82, 5.50 Hz, 1 H) 4.96 - 5.08 (m, 2 H) 6.61 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de ter-butil ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il) carbonato (SSS-2)

El compuesto **SSS-2** se preparó de **SSS-1** en un método similar a la Etapa **3** en el Esquema **P** para obtener 181 mg (59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 390,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H) 1.58 (s, 3 H) 2.38 - 2.48 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 4.82 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 4.99 (dd, J=6.54, 3.12 Hz, 1 H) 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.21 - 5.29 (m, 1 H) 6.57 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (SSS-3)

El compuesto **SSS-3** se preparó de **SSS-2** en un método similar a la Etapa **1** en el Esquema **FFF** para obtener 127 mg (94 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 290,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.33 (s, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 2.20 (dd, J=15.65, 1.34 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.95 - 3.08 (m, 1 H) 4.44 - 4.50 (m, 1 H) 4.80 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 4.84 (dt, J=10.58, 2.48 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H)

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (SSS-4) y 1-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-2,7-naftiridina (SSS-5)

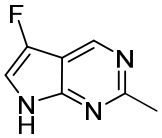
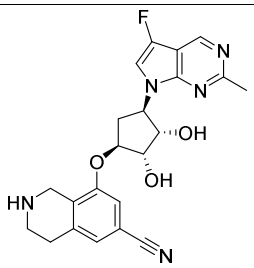
A una solución de **SSS-3** (80,7 mg, 0,279 mmol) en DMF (5,58 ml, c=0,05 M), se agregó NaH (16,7 mg, 0,419 mmol, 60 %). Después de agitar durante 10 min, se agregó **GGG-2** (75,0 mg, 0,279 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ diluido y luego se dividió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna

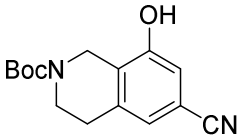
con 60 % de EtOAc/heptano para obtener **SSS-4** (15 mg, 10 %)
LCMS [M+1] 522,20. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.34 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H) 1.60 (s, 3 H) 2.45 (d, J=14.18 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.76 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 3.05 (dt, J=14.61, 7.12 Hz, 1 H) 3.60 (br. s., 1 H) 3.65 (br. s., 1 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.94 (d, J=6.24 Hz, 1 H) 5.05 (dd, J=6.17, 1.90 Hz, 1 H) 5.34 (ddd, J=7.70, 4.95, 2.38 Hz, 1 H) 5.60 (br. s., 1 H) 6.61 (br. s., 1 H) 6.69 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 8.79 (m, 1 H)
y se eluyó con 5 % de MeOH/EtOAc para obtener **SSS-5** (35 mg, 30 %)
LCMS [M+1] 418,15. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.38 (s, 3 H) 1.63 (s, 3 H) 2.56 (dt, J=14.98, 3.82 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 3.04 - 3.19 (m, 1 H) 5.11 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 5.83 (dt, J=3.97, 2.05 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=5.62 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 8.70 (br. s., 1 H) 8.77 (s, 1 H) 9.38 (br. s., 1 H)

Etapa 5: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-(isoquinolin-8-iloxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (SSS-6)

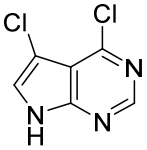
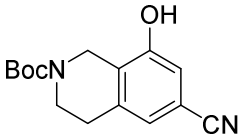
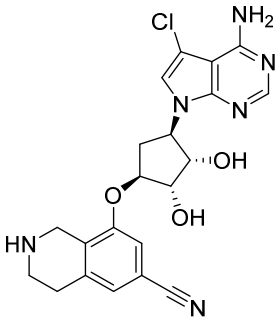
El compuesto **SSS-6** se preparó de **SSS-5** en un método similar a la Etapa **10** en el Esquema **A** para obtener 11,6 mg (36 % de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS [M+1] 378,10. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 3 H) 2.98 (ddd, J=14.75, 9.24, 7.48 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 4.72 (dd, J=8.69, 4.73 Hz, 1 H) 5.21 (q, J=8.88 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=5.94, 3.30 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 7.78 - 7.89 (m, 2 H) 8.24 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.80 (br. s., 1 H) 9.72 (br. s., 1 H)

El Ejemplo 173 se realizó de manera similar a CC-3 (Ejemplo 78) usando la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 1 del Esquema BB y la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 del Esquema CC.

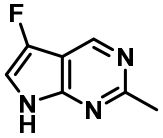
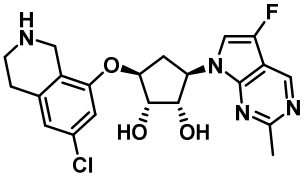
Ejemplo 173 **HG-3**  **TP-18**		424 LCMS [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 9.09 (br. s., 1H), 7.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.38 (q,

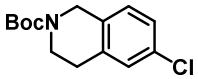
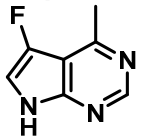
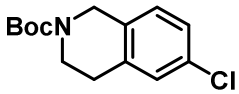
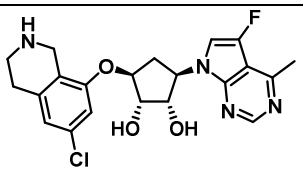
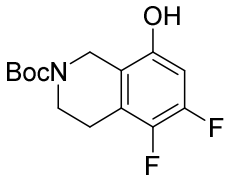
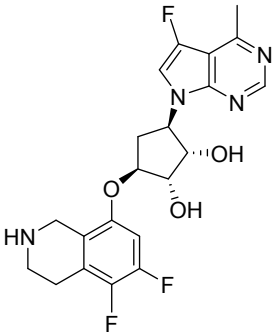
			J=9.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=5.3, 9.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (td, J=8.2, 14.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 3H), 2.19 (ddd, J=4.6, 9.6, 14.1 Hz, 1H)

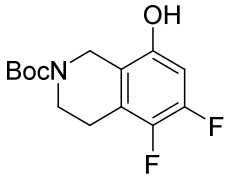
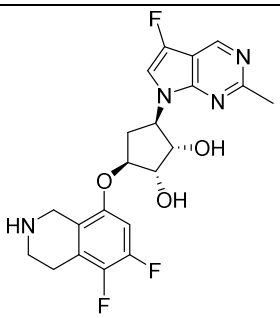
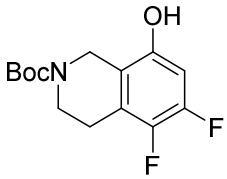
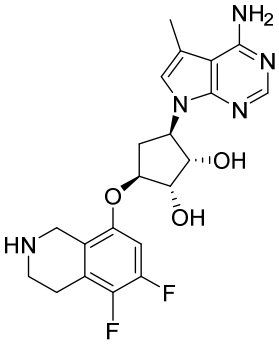
El Ejemplo 174 se realizó de manera similar a NN-5 (Ejemplo 99) usando la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 1 del Esquema BB y la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 del Esquema NN.

Ejemplo 174 **4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**  **TP-18** 		441 LCMS [M+1]	8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.18 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.20 (ddd, J=4.5, 9.7, 14.0 Hz, 1H)

Los Ejemplos 175 - 179 se realizaron de manera similar a SS-5 (Ejemplo 121) usando la tetrahidroisoquinolina protegida por N-Boc adecuada en la Etapa 1 y la pirrolopirimidina adecuada en la Etapa 2 del Esquema SS. La Etapa 4 en el Esquema SS no fue necesaria para estos ejemplos.

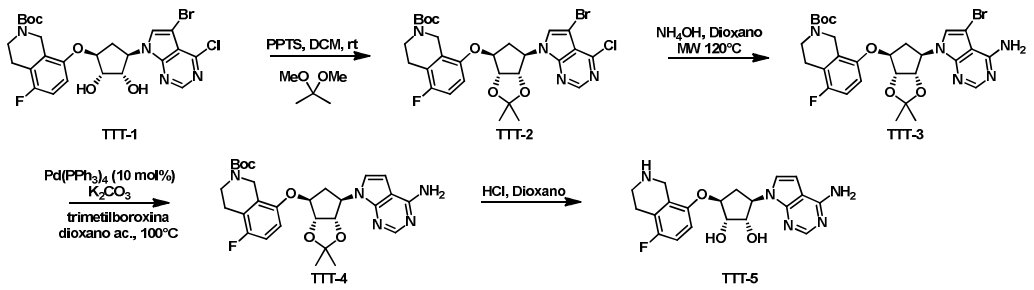
Ejemplo 175: **HG-3 (se omitió la Etapa 4)** 		433 LCMS [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz,

TP-3 			ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.0 Hz, 2H), 5.40 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.72 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 3H), 3.46 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H).
Ejemplo 176: **HG-4 (se omitió la Etapa 4)**  **TP-3** 		433 LCMS [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8.88 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=4.0 Hz, 2H), 5.43 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.66 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 3.52 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 1H).
Ejemplo 177 **HG-4 (se omitió la Etapa 4)** **TP-6** 		435 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 8.77 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 5.32 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.77 (m, 1H, en D_2O), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (br s, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.98 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.09 (br s, 1H)

Ejemplo 178 **HG-4 (se omitió la Etapa 4)** **TP-6** 		435 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(5-fluoro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm = 9.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.87 (br dd, J=6.5, 12.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.58 - 4.57 (m, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.63 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.45 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 3.03 (br s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.08 (br d, J=10.5 Hz, 1H)
Ejemplo 179 **HG-6** **TP-6** 		432 LCMS [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol Sal de HCl ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm = 8.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 5.29 - 5.11 (m, 1H), 4.73 - 4.57 (m, 2H), 4.35 (br s, 2H), 4.17 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.13 (br s, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H)

Ejemplo 180 (Esquema TTT) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (TTT-5)

Esquema TTT



Etapa 1: Síntesis de *ter*-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TTT-2)

El Intermediario **TTT-1** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales de las Etapas 1-3 en el **Esquema SS** usando **TP-2** y 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como los materiales de inicio adecuados.

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía el Intermediario **TTT-2** (281 mg, 0,470 mmol), se agregaron DCM (5,0 ml), 2,2-dimetoxipropano (0,58 ml, 4,70 mmol) y PPTS (11,8 mg, 0,047 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se lavó con 2 porciones de salmuera semisaturada. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **TTT-2** (266 mg, 89 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 637 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.71 (m, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 4.95 (dd, J=2.1, 6.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.48 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.07 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (br. s., 2H), 2.50 (d, J=15.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (br. s., 9H), 1.34 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de *ter*-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TTT-3)

A un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **TTT-2** (152 mg, 0,238 mmol) como una solución en dioxano (0,60 ml). A la solución se agregó hidróxido de amonio (0,6 ml, 5,00 mmol), y el vial se selló con una tapa de teflón. El vial se colocó en un reactor de microondas y se calentó hasta 120 C durante 6 horas, luego se enfrió hasta rt durante la noche. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó

mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **TTT-3** (81 mg, 55 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 618 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 5.61 (br. s., 2H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.94 (dd, J=2.5, 6.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 3.90 - 3.42 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.46 (td, J=4.4, 14.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 9H), 1.33 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de *ter*-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TTT-4)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **TTT-3** (81,0 mg, 0,131 mmol), carbonato de potasio (54,3 mg, 0,393 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15,1 mg, 0,013 mmol). El vial se selló con una tapa de teflón y se purgó con argón en vacío dinámico. Al vial se agregaron dioxano (0,58 ml) y agua (0,07 ml). El vial se transfirió a un bloque de calentamiento y se calentó a 100 °C durante 3,5 días. El vial se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna Lux 5u Cellulose-2 30x250mm, 33 % de MeOH c/ 0,05 % de DEA en CO_2, 100 bar, 80 ml/min) para obtener el compuesto del título **TTT-4** (17,1 mg, 24 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 540 observado. [α]D22 = +2.2° (C=0.1, MeOH). ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.19 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 5.19 (br. s., 2H), 5.01 (dd, J=2.6, 6.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.07 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (br. s., 9H), 1.33 (s, 3H).

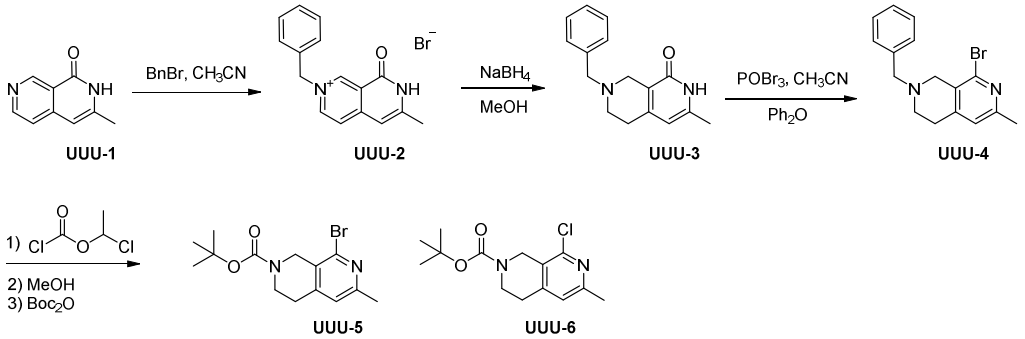
Etapa 4: Síntesis de (1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol (TTT-5)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contiene **TTT-4** (17,1 mg, 0,032 mmol), se agregó agua (0,08 ml). A la solución se agregó ácido clorhídrico (0,4 ml, 4,0 M en dioxano, 2 mmol), y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM, se diluyó con agua y se neutralizó con NaHCO3 saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de una mezcla 3:1 de DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material así obtenido se liofilizó para obtener el compuesto del título **TTT-5** (12,5 mg, >95 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 400 observado. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 6.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.12 (q, J=8.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.57 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.96 (br. s., 2H), 3.08 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.97 (ddd, J=7.3, 9.3, 14.6 Hz, 1H), 2.76 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.04 (ddd, J=3.9, 8.4, 14.1 Hz, 1H).

Ejemplo 181 - (1S,2S,3S,5R)-3-((3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol

Esquema UUU



Etapa 1 – Síntesis de bromuro de 2-bencil-6-metil-8-oxo-7,8-dihidro-2,7-naftiridin-2-io (UUU-2)

A una mezcla de 3-metil-2,7-naftiridin-1(2H)-ona **UUU-1** (preparada en un método similar en la patente WO2002068393) (3,9 g, 21,85 mmol) en CH_3CN (50 ml), se agregó BnBr (6,25 g, 36,5 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). Luego, la mezcla se calentó a reflujo (85 ^oC) durante 16 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol (30 ml) y se secó al vacío para obtener **UUU-2** (4,8 g, 60 %) como un sólido amarillo. LCMS [M-Br] 251; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 12.57 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.88 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de 7-bencil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (UUU-3)

A una solución de compuesto **UUU-2** (4,8 g, 14,49 mmol) en MeOH (50 ml), se agregó $NaBH_4$ (7,68 g, 203 mmol) en porciones durante 10 min a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. Se agregó DCM (40 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM=0~10 %) para obtener **UUU-3** (2,65 g, 72 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 255; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.33 (br s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.59 (br d, J=4.5 Hz, 2H), 2.56 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)

Etapa 3 – 2-bencil-8-bromo-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (UUU-4)

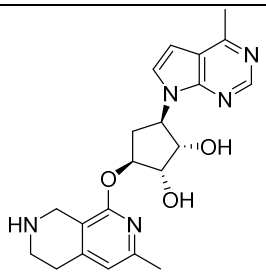
A una solución de **UUU-3** (2,15 g, 8,45 mmol) en CH_3CN (20 ml) y Ph_2O (40ml) a temperatura ambiente (25 °C). Luego, se agregó $POBr_3$ (12,1 g, 42,3 mmol) en porciones y se calentó a reflujo (85 °C) en N_2 durante 4 horas, donde se formó un sólido naranja después de 20 min. El precipitado se recolectó mediante filtración, se disolvió en agua (20 ml) y se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ a pH 8. Luego, la mezcla se extrajo con TBME (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mlx2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo=0~40 %) para obtener **UUU-4** (1,55 g, 58 %) como un sólido naranja. LCMS [M+1] 317; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)

Etapa 4 – Síntesis de ter-butil 8-bromo-6-metil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (UUU-5) y ter-butil 8-cloro-6-metil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (UUU-6)

A una solución de compuesto **UUU-4** (1,30 g, 4,1 mmol) en DCM (15 ml), se agregó por goteo 1-cloroetil cloroformiato (0,62 ml, 5,74 mmol) a temperatura ambiente (0 °C) durante 1 min. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente (20 °C), se agitó durante 10 min y se calentó a reflujo (40 °C) durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. Luego, el sólido se disolvió en MeOH (15 ml) y se calentó a reflujo (63 °C) durante 1,5 horas. Luego, se agregaron $(Boc)_2O$ (1,07 g 4,92 mmol) y Et_3N (1,71 ml,12,3 mmol). La mezcla se calentó a (63 °C) durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH/DCM=0~10 %) para obtener como

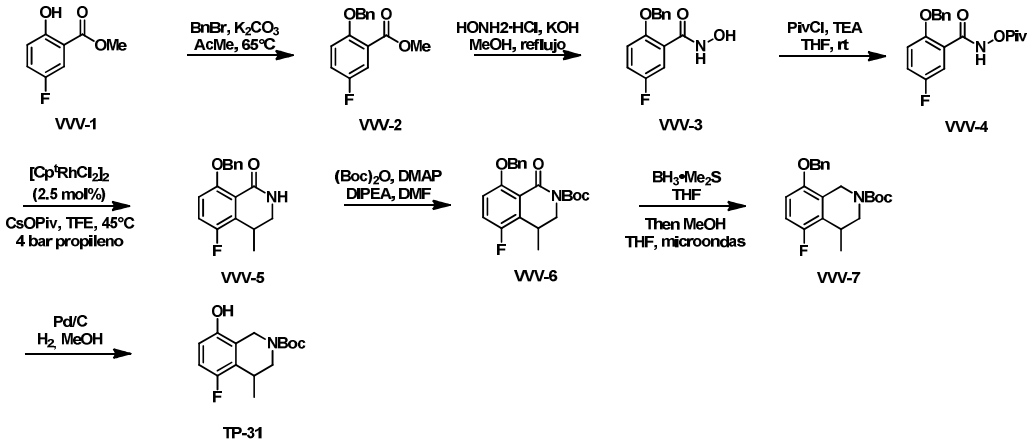
producto una mezcla de los compuestos **UUU-5** y **UUU-6** en una relación ~1:1 (872 mg) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 327 y 283.

Las Etapas 5-7 se realizaron de manera similar a las Etapas 2-4 en el Esquema GGG usando FFF-1.

Ejemplo 181		396 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 5.12 (q, J=8.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=4.9, 8.4 Hz, 1H), 4.05 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.05 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J=7.4, 9.6, 14.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H)

Síntesis de *ter*-butil-5-fluoro-8-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-31)

Esquema VVV



Etapa 1: Síntesis de metil 2-(benciloxi)-5-fluorobenzoato (VVV-2)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoato **VVV-1** (3,68 g, 21,6 mmol), carbonato de potasio (10,5 g, 75,7 mmol) y acetona (108 ml). A la solución se agregó bromuro de

bencilo (2,70 ml, 22,7 mmol), y el matraz se ajustó con un Findenser™. El matraz se colocó en un manto calefactor y se calentó a 65 °C durante 13 horas. El matraz se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron en una almohadilla de celite y se lavaron con varias porciones de acetona. El filtrado se concentró al vacío y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc (~100 ml). La solución se lavó con 2 porciones de salmuera semisaturada, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **VVV-2** (5,64 g, >95 % de rendimiento) como un sólido blanco cristalino. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.54 (dd, J=3.3, 8.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.14 (ddd, J=3.2, 7.5, 9.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=4.3, 9.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -122.59 (s, 1F).

Etapa 2: Síntesis de 2-(benciloxi)-5-fluoro-*N*-hidroxibenzamida (VVV-3)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **VVV-2** (5,64 g, 21,7 mmol), se agregaron hidroxilamina clorhidrato (4,52 g, 65,0 mmol), hidróxido de potasio (7,29 g, 130 mmol) y metanol (108 ml). El matraz se ajustó con un Findenser™ y se colocó en un manto calefactor. La reacción se calentó a 75 °C durante 3,5 horas. La reacción se retiró del manto calefactor y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La solución se neutralizó con ácido acético y se concentró al vacío. El residuo se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **VVV-3** (5,62 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H] = 262 observado. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (dd, J=3.2, 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.20 (s, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d6) δ ppm -123.18 (s, 1F).

Etapa 3: Síntesis de 2-(benciloxi)-5-fluoro-*N*-(pivaloiloxi)benzamida (VVV-4)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **VVV-3** (3,0 g, 11,5 mmol), se agregaron THF (35 ml) y trietilamina (1,60 ml, 11,5 mmol), y luego se agregó por goteo cloruro de pivaloílo (1,55 ml, 12,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se

transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. La solución se lavó con 2 porciones de HCl 1 M acuoso, 1 porción de NaHCO3 semisaturado y 2 porciones de salmuera. La solución orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto del título (3,83 g, >95 %) como un aceite incoloro solvatado con EtOAc. El aceite se absorbió en DCM y se diluyó con heptano, luego se concentró al vacío. El material obtenido se volvió a secar en alto vacío durante la noche para obtener el compuesto del título **VVV-4** (3,59 g, 90 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 346 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J=3.2, 9.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 5H), 7.16 (ddd, J=3.3, 7.2, 9.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=4.1, 9.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de 8-(benciloxi)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (VVV-5)

A un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **VVV-4** (500 mg, 1,45 mmol), pivalato de cesio (678 mg, 2,90 mmol) y $[Cp^tRhCl_2]_2$ (25,4 mg, 0,036 mmol). El contenido del vial se transfirió a un reactor de alta presión, y se agregó TFE (7,0 ml). El reactor se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego se realizaron 3 ciclos de purga con gas de propileno. La reacción se calentó hasta 45 ℃ a 4 bar de presión de gas de propileno durante 20 horas. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **VVV-5** (270 mg, 65 %, 93:7 r.r.) como un sólido de color rosa claro. Los análisis HSCQC y HOESY coinciden con el regioisómero asignado. LCMS [M+H] = 286 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.55 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=4.3, 9.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 3.70 (ddd, J=0.7, 4.0, 12.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.23 (ddd, J=1.5, 6.0, 12.6 Hz, 1H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -129.24 (s, 1F).

Etapa 5: Síntesis de *ter*-butil-8-(benciloxi)-5-fluoro-4-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (VVV-6)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se

agregó **VVV-5** (100 mg, 0,350 mmol) como una solución en DMF (4,0 ml). La solución se enfrió hasta 10 °C, luego se agregaron $(Boc)_2O$ (84,1 mg, 0,386 mmol), DIPEA (92 µl, 0,526 mmol) y DMAP (2,1 mg, 0,017 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para obtener baja conversión en el producto deseado. La reacción luego se calentó a 50 °C durante 24 horas y luego aumentó a 75 °C durante 24 horas más a fin de lograr el consumo completo del material de inicio. La reacción se diluyó con agua y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 1 porción de salmuera, se secó (Ns_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO_2, 1 % de EtOAc/éter de petróleo a 40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título **VVV-6** (100 mg, 74 %) como una goma incolora. LCMS [M+H-Boc] = 286 observado.

Etapa 6: Síntesis de *ter*-butil-8-(benciloxi)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (VVV-7)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **VVV-6** (100 mg, 0,259 mmol) como una solución en THF. La solución se enfrió hasta 0 ºC, luego se agregó por goteo BH_3·THF. Una vez que se completó la adición, la reacción se eliminó del baño de hielo y se calentó hasta 60 °C en nitrógeno durante 6 horas. En esta etapa, la reacción se enfrió hasta -10 ºC y se inactivó mediante la adición cuidadosa por goteo de MeOH. La reacción se agitó a -10 °C durante 16 horas y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (SiO_2, 20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título **VVV-7** (35,0 mg, 36%) como una goma incolora. LCMS [M+H-isobutileno] = 316 observado.

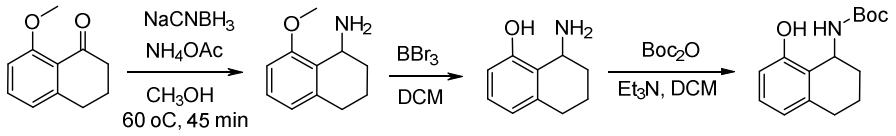
Etapa 7: Síntesis de *ter*-butil-5-fluoro-8-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-31)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **VVV-7** (70 mg, 0,190 mmol) como una solución en MeOH (4,5 ml). A la solución se agregó Pd/C (10,0 mg, 0,094 mmol), y el espacio superior del matraz se purgó con hidrógeno 5 veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente a 1 atm de gas de hidrógeno durante 2,5 horas. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con DCM. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (SiO_2, 20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el

compuesto del título **TP-31** (45 mg, 85 %) como una goma incolora. LCMS [M+H-isobutileno] = 226 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.76 (br t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=4.4, 8.7 Hz, 1H), 5.14 - 4.78 (m, 2H), 4.22 - 3.95 (m, 2H), 3.23 - 2.94 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (s, 9H), 1.23 (d, *J*=7.3 Hz, 3H).

Síntesis de ter-butil (8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato (TP-32)

Esquema WWW



WWW-1 **WWW-2** **WWW-3** **TP-32**

Etapa 1 – Síntesis de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (WWW-2)

A una suspensión amarilla agitada de 8-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona **WWW-1** (600 mg, 3,4 mmol) en MeOH (30 ml), se agregó CH_3COONH_4 (5,25 g, 68 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 min y luego se agregó $NaBH_3CN$ (1,5 g, 24 mmol) a 15 °C. La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 60 °C durante 45 minutos. La mezcla se inactivó mediante $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y H_2O (15 ml), y se agitó a 15 °C durante 5 min. La mezcla se concentró para eliminar el MeOH. El residuo se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener **WWW-2** crudo (580 mg, 96 %) como una goma levemente rosa y se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.

Etapa 2 – Síntesis de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol (WWW-3)

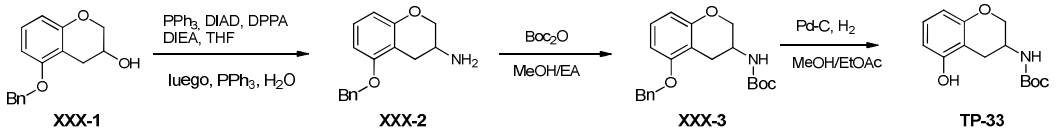
El compuesto **WWW-2** (550 mg, 3,10 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (5,00 ml), la solución se agitó a 15 °C durante 10 min. Luego la solución se evaporó para obtener un residuo. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Luego, se agregó por goteo BBr_3 (7,77 mg, 31,0 mmol) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. La solución de reacción se inactivó con MeOH (8,00 ml), luego el pH de la solución se ajustó a pH=7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución final de **WWW-3** se usó directamente en la siguiente etapa (100 ml).

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil (8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato (TP-32)

A una solución de $(Boc)_2O$ (730 mg, 3,34 mmol) en dioxano (5,00 ml), se agregó la solución de compuesto **WWW-3** (solución en $NaHCO_3$ acuoso saturado, 15 ml ~3,3 mmol) a 0 °C en una porción. La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 50 horas. La reacción se extrajo con DCM (2x), y los orgánicos se combinaron y se lavaron con ácido cítrico saturado (2 x 15 ml), Na_2CO_3 acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). Los orgánicos se secaron y se evaporaron para obtener un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=4/1) para obtener **TP-32** (410 mg, 50 %) como un sólido blanco. LCMS [M-tBu+1] 207; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 6.96 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.78 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

Síntesis de ter-butil (5-hidroxicroman-3-il)carbamato (TP-33)

Esquema XXX



Etapa 1 – Síntesis de 5-(benciloxi)croman-3-amina (XXX-2)

El compuesto **XXX-1** (700 mg, 2,73 mmol, preparado usando los procedimientos exactos en la literatura *J. Org. Chem,* **2013**, *78*, 7859-7884) se introdujo a procedimientos de Mitsunobu y Staudinger similares en la misma referencia para obtener el producto **XXX-2** (520 mg, 75 %) como una goma incolora, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 266; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.48 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.07 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.80 (ddd, J=1.0, 7.3, 10.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 1H), 3.07 (dd, J=5.0, 16.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J=7.3, 16.8 Hz, 1H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil (5-(benciloxi)croman-3-il)carbamato (XXX-3)

A una solución de **XXX-2** (520 mg, 2,04 mmol) en MeOH seco (20 ml), se agregó Boc_2O (889 mg, 4,07 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min (se agregaron 20 ml de EtOAc para mejorar la solubilidad). La mezcla se concentró al vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 %, luego EtOAc en DCM de 0 a 50 % para obtener **XXX-3** (620 mg, 76 %) como un sólido blanco. LCMS [M-tBu+1] 300; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.12 -

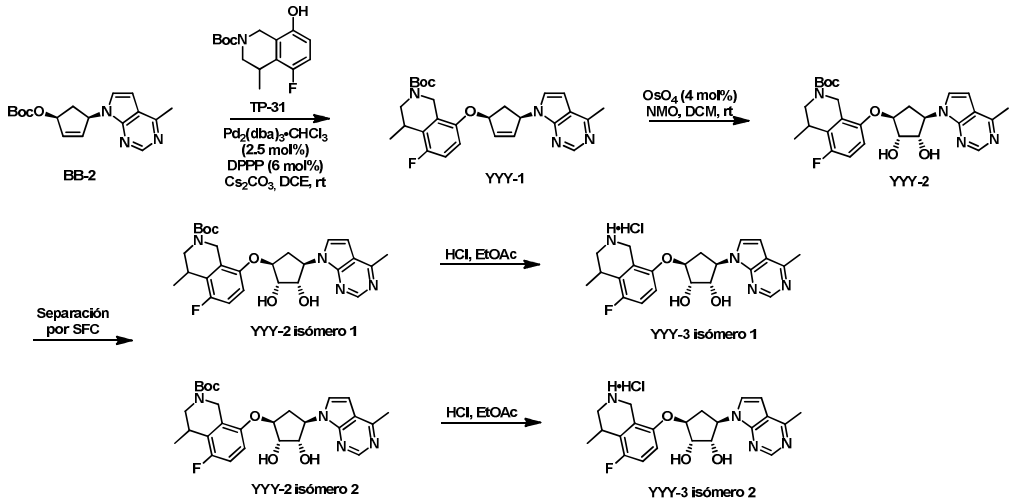
7.05 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil (5-hidroxicroman-3-il)carbamato (TP-33)

Una mezcla de **XXX-3** (620 mg, 2,43 mmol) y Pd/C (300 mg) en MeOH/EtOAc (10 ml/10 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un globo de H_2 durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró. (el exceso de Boc_2O de la etapa previa también protegió el fenol mediante Boc, por lo tanto, se agregaron MeOH (20 ml) y K_2CO_3 (2 g) y se agitaron durante 2 h, luego se filtraron). La mezcla se filtró y se concentró. El material crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (15 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío, luego se liofilizó para obtener **TP-33** (420 mg, 91 %) como un sólido blanco. LCMS [M-tBu+1] 210; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.99 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 2.91 (dd, J=5.5, 16.8 Hz, 1H), 2.71 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)

Ejemplo 182 y Ejemplo 183 (Esquema YYY) - (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol clorhidrato (YYY-3-Isómero 1 e YYY-3-Isómero 2)

Esquema YYY



Etapa 1: Síntesis de *ter*-butil-5-fluoro-4-metil-8-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (YYY-1)

A un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética, se

agregaron **TP-31** (45 mg, 0,160 mmol), **BB-2** (50,4 mg, 0,160 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4,14 mg, 0,004 mmol), DPPP (3,96 mg, 0,010 mmol) y carbonato de cesio (57,3 mg, 0,176 mmol). El vial se purgó con nitrógeno en vacío dinámico, y se agregó DCE recién desgasificado (1,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora. La solución se concentró al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (SiO_2, 33 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título **YYY-1** (60 mg, 86 %) como una goma. LCMS [M+H] = 579 observado. 1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.76 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.84 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.51 (m, 2H), 6.37 (br s, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 2H), 5.28 (br s, 1H), 4.24 - 3.95 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 3H), 2.73 (d, *J*=2.5 Hz, 3H), 1.96 (br d, *J*=14.6 Hz, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)

Etapa 2: Síntesis de *ter*-butil-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (YYY-2)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **YYY-1** (60,0 mg, 0,130 mmol) como una solución en DCM (6,0 ml). A la solución se agregó agua (0,2 ml), NMO (44,1 mg, 0,376 mmol) y OsO_4 (112 mg, 0,0176 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se inactivó con Na_2SO_3 saturado (5 ml) y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 1 porción de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada para obtener el compuesto del título **YYY-2** (35 mg, 54 %) como una goma incolora. LCMS [M+H] = 513 observado.

Etapa 3: Síntesis de *ter*-butil-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (YYY-2-Isómero 1 & YYY-2-Isómero 2)

YYY-2 (30 mg, 0,058 mmol) se volvió a purificar mediante cromatografía preparativa de fluido supercrítico (OD 250mmx30mmx5µm, 0,1 % de NH_4OH/IPA a 30 % de NH_4OH/IPA, 60 ml/min) para obtener los diastereómeros separados **YYY-2-Isómero 1** (15 mg, 50 %) e **YYY-2-Isoméro 2** (15 mg, 50 %) como sólidos blancos. LCMS [M+H] = 513 observado.

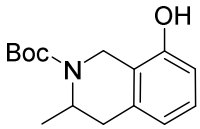
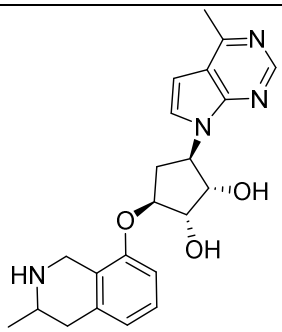
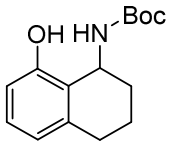
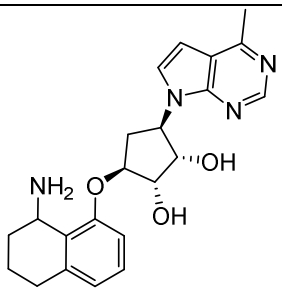
Etapa 4 usando YYY-2-Isómero 1: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol clorhidrato (YYY-3-Isómero 1)

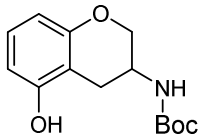
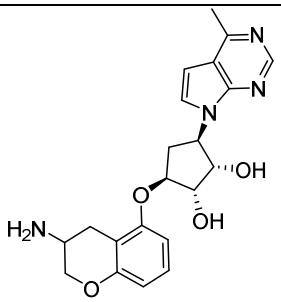
A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **YYY-2-Isómero 1** (15 mg, 0,029 mmol) como una solución en EtOAc (1,0 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, luego se agregó HCl (EtOAc 4 M, 59 µl). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró al vacío, luego se liofilizó para obtener el compuesto del título **YYY-3-Isómero 1** (8,26 mg, 63 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 413 observado. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.05 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 5.41 (q, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.76 (br d, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 2.27 (dt, *J*=5.1, 9.5 Hz, 1H), 1.47 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

Etapa 4 usando YYY-2-Isómero 2: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol clorhidrato (YYY-3-Isómero 2))

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **YYY-2-Isómero 2** (15 mg, 0,029 mmol) como una solución en EtOAc (1,0 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, luego se agregó HCl (EtOAc 4 M, 59 µl). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró al vacío, luego se liofilizó para obtener el compuesto del título **YYY-2-Isómero 2** (8,48 mg, 70%) como un sólido blanco. LCMS [M+H] = 413 observado. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.04 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 5.42 (q, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.21 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.17 - 2.96 (m, 4H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 1.46 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

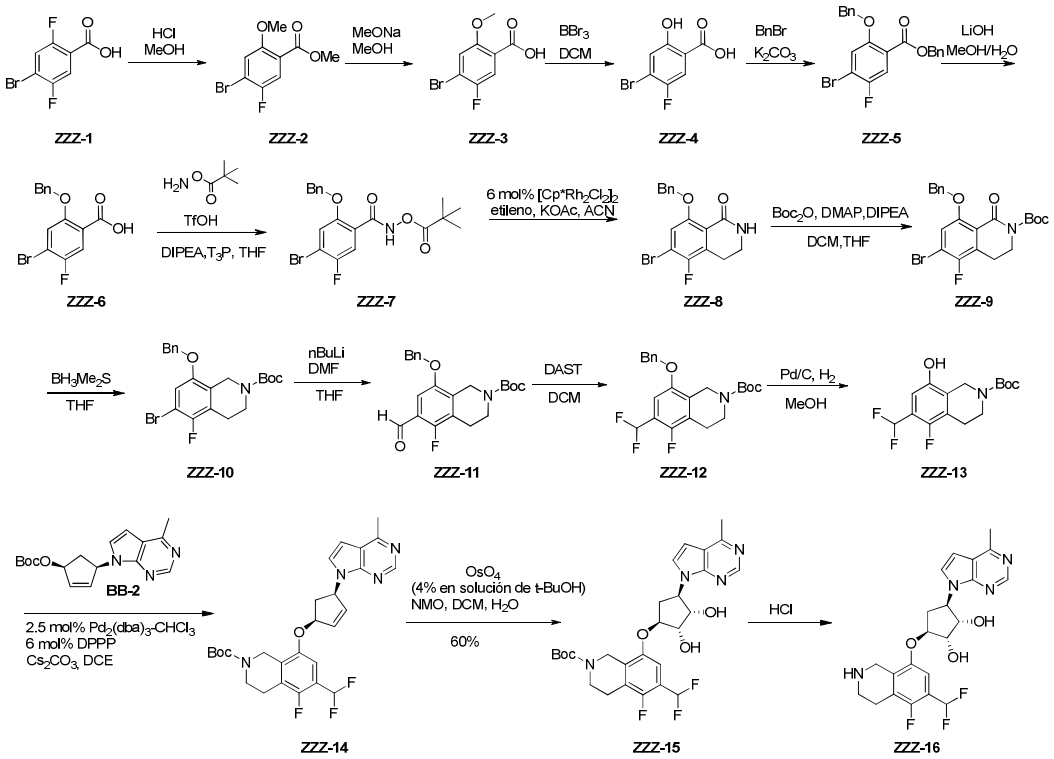
Los Ejemplos 184 -189 se realizaron de manera similar a los Ejemplos 182 & 183 (Esquema YYY) a partir de la tetrahidroisoquinolina racémica adecuada en la Etapa 1 y separando los diastereómeros antes de la desprotección final.

Ejemplos 184 & 185 **TP-28** 		395 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo 184 (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.42 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.54 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H). **Ejemplo 185 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) 9.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.41 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.34 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.3 Hz, 3H)
Ejemplos 186 & 187 **TP-32** 		378 LCMS [M-16+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo 186 (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.18 (q, J=9.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 3H), 4.22 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.06 (td, J=8.4, 14.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (ddd, J=4.3, 10.0, 14.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H) **Ejemplo 187 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.53 (d, J=3.5

			Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.18 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.80 (d, J=4.5 Hz, 1H)
Ejemplos 188 & 189 **TP-33** 		397 LCMS [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-aminocroman-5-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo 188 (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.33 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.62 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.97 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=6.3, 18.1 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J=7.0, 9.8, 15.1 Hz, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 1H) **Ejemplo 189 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.01 (br d, J=1.5 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H)

Ejemplo 190 (Esquema ZZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (ZZZ-16)

Esquema ZZZ



Etapa 1 – Síntesis de metil 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato (ZZZ-2)

Una solución de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico **ZZZ-1** (95 g, 400,85 mmol) en HCl 4 M/MeOH (1500 ml) se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener **ZZZ-2** (100 g, >99 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (dd, J=5.5, 9.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=6.0, 8.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoico (ZZZ-3)

A una solución de **ZZZ-2** (80 g, 7,97 mmol) en DMF seca (1200 ml), se agregó una solución de MeONa (~17,2 g, 319 mmol, se obtuvieron 8 g de Na disueltos en 80 ml de MeOH) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se calentó hasta rt (25 °C) y se agitó durante 1 h. A la mezcla se agregó TBME (1 l), luego se vertió en agua con hielo (800 ml). La mezcla se extrajo con TBME (500 ml x 4). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener como producto el metiléter, metiléster (12,1 g) como una goma de color amarillo claro. La capa acuosa contenía el ácido carboxílico y se neutralizó con HCl (1 M) a pH=5, luego se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera

(400ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **ZZZ-3** (100g, >99 % crudo) como un aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa. La NMR contenía DMF. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)

Etapa 3 – Síntesis de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoico (ZZZ-4)

A una solución de **ZZZ-3** (~60 g de crudo, 240,93 mmol) en DCM seco (600 ml), se agregó BBr_3 (68,3 ml disueltos en 600 ml de DCM, 723 mmol) a temperatura ambiente (20 ^{o}C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 ^{o}C) durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con DCM (800 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **ZZZ-4** (35 g, 62 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.8 Hz, 1H)

Etapa 4 – Síntesis de bencil 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluorobenzoato (ZZZ-5)

A una solución de **ZZZ-4** (35 g, 148,93 mmol) en DMF seca (300 ml), se agregaron K_2CO_3 (41,2 g, 298 mmol) y BnBr (38,2 g, 223 mmol). La mezcla se agitó a 25 ^{o}C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron y se concentraron para obtener un aceite crudo amarillo claro que se purificó mediante combi-flash (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 0-8 %) para obtener **ZZZ-5** (22 g, 36 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 10H), 7.25 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.14 (s, 2H)

Etapa 5 – Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluorobenzoico (ZZZ-6)

A una solución de **ZZZ-5** (22 g, 52,98 mmol) en MeOH (200 ml), se agregó una solución de $LiOH.H_2O$ (6,67 g, 159 mmol) en H_2O (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 ^{o}C durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa de agua se neutralizó con HCl acuoso 1 M a 0 ^{o}C a pH 4-5, luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener **ZZZ-6** (12,5 g, 73 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 324.96; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.16 (br s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.22 (s, 2H)

Etapa 6 – Síntesis de 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluoro-N-(pivaloiloxi)benzamida (ZZZ-7)

A una solución de **ZZZ-6** (23 g, 70,74 mmol) en THF (300 ml), se agregaron *O*-pivaloilhidroxilamina (35,4 g, 141 mmol), DIPEA (54,9 g, 424 mmol) a rt (25 ^{o}C). Luego, se agregó T3P (113 g, 177 mmol) a 0 ^{o}C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 ^{o}C durante 10 min, luego se calentó hasta rt (20 ^{o}C) y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte del solvente. La mezcla restante se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (42 g) como una goma amarilla que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 0-25 %) para obtener **ZZZ-7** (26 g, 87 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 424; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.80 (br s, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 1.33 (s, 9H)

Etapa 7 – Síntesis de 8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (ZZZ-8)

A una suspensión de **ZZZ-7** (26 g, 64 mmol) en MeCN (600 ml), se agregaron KOAc (6,91 g, 70,4 mmol) y $[Cp^*Rh_2Cl_2]_2$ (2,37 g, 3,84 mmol) en un recipiente, se enfrió hasta 0 ^{o}C, luego se purgó etileno en el recipiente durante 30 min y se selló. La suspensión se agitó a rt (20 ^{o}C) durante 16 horas. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo (26 g) como un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 0-100 %) para obtener **ZZZ-8** (12 g, 59 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 351; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (br s, 1H), 7.56 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.30 (dt, J=3.6, 6.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.1 Hz, 2H)

Etapa 8 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-9)

A una solución de **ZZZ-8** (11 g, 33,113 mmol) en THF (40 ml) y DCM (120 ml), se agregaron Boc_2O (11,6 g, 53 mmol), DIPEA (15 g, 116 mmol) y DMAP (607 mg, 4,97 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a rt (22 °C) durante 16 horas. La reacción se concentró para obtener el material crudo (17,2 g,) como una goma amarilla que luego se purificó mediante combi-flash (EtOAc/éter de petróleo = 0-20 %) para obtener **ZZZ-9** (14,52 g, 97 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+23] 472; ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.63 - 7.22 (m, 6H), 5.32 - 5.14 (m, 2H), 3.86 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

Etapa 9 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-10)

A una solución de **ZZZ-9** (14,81 g, 32,9 mmol) en THF (150 ml), se agregó BH_3Me_2S (19,7 ml, 197 mmol) a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó lentamente con MeOH (40 ml). La mezcla se sometió a reflujo (65 °C) durante 16 h. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo (26 g) como una goma amarilla en donde se agregó agua (60 ml), el producto se extrajo con EtOAc (100ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el material crudo (17 g) que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/ éter de petróleo = 0-25 %) para obtener **ZZZ-10** (13,2 g) como una goma de color amarillo claro que se liofilizó para obtener **ZZZ-10** (13,06 g, 91 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 337; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.92 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.63 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.72(m, 2H), 1.50 (s, 9H)

Etapa 10 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-11)

En un matraz de fondo redondo secado en el horno, se agregaron **ZZZ-10** (285 mg, 0,653 mmol) y THF seco (4,35 ml, 0,15 M). Se agregó una solución de DMF (0,98 ml, 0,98 mmol, 1 M en THF), y la mezcla se enfrió hasta -78 °C con hielo seco/acetona. Se agregó por goteo nBuLi (0,92 ml, 1,47 mmol, 1,6 M en hexanos) y se agitó a -78 °C durante 30 min, en donde la reacción pasó de transparente a amarilla. La LCMS todavía mostraba ~50 % de **ZZZ-10** y, por lo tanto, se agregaron otros 0,5 eq de DMF (0,49 ml, 0,49 mmol, 1 M en THF) y nBuLi (0,46 ml, 0,735 mmol, 1 M en hexanos) y se agitó durante 25 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc 3x. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite crudo amarillo (404 mg) que se purificó mediante ISCO de 25 g, 0-20 % de EtOAc/heptanos, para obtener **ZZZ-11** como un aceite transparente (215 mg, 60 %). LCMS [M+1] 286; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.35 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 2H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J=5.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)

Etapa 11 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-12)

A una solución de **ZZZ-11** (418 mg, 1,08 mmol), se agregó DCM (10,8 ml, 0,1 M). La solución se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó por goteo DAST (0,36 ml, 2,71 mmol) y se agitó durante 4 h a r.t. La LCMS mostró ~25 % del producto. La reacción se enfrió hasta 0 °C, y se volvió a agregar por goteo DAST (0,36 ml, 2,71 mmol) y se agitó a r.t. durante 2 horas. La reacción no se había completado, y se agregaron 2 eq adicionales y se agitó durante 2 h. La reacción luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM 2x, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró, luego se purificó mediante ISCO de 12 g, 0-15 % de EtOAc/heptanos para obtener **ZZZ-12** como un sólido blanco (322 mg, 73 %). LCMS [M-Boc+1] 308; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.03 - 6.75 (m, 2H), 5.10 (br. s., 2H), 4.59 (br. s., 2H), 3.66 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

Etapa 12 – Síntesis de ter-butil 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-13)

En un matraz de fondo redondo, se agregaron **ZZZ-12** (322 mg, 0,79 mmol) y MeOH (15,8 ml, 0,05 M). Se agregó 10 % de Pd/C (30 mg) y un globo de hidrógeno. La reacción se agitó a r.t. durante la noche. La reacción se filtró con una jeringa y un filtro en la punta. El material blanco crudo (252 mg) se disolvió en DCM:MeOH (~2:1) para lograr solubilidad completa, se agregó en ISCO de 12 g y se purificó con 0-25 % de EtOAc/heptanos para obtener **ZZZ-13** como un sólido blanco (239 mg, 95 %). LCMS [M-Boc+1] 218; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.99 - 6.62 (m, 2H), 4.55 (br. s., 2H), 3.66 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.79 (br. s., 2H), 1.52 (s, 9H)

Etapa 13 – Síntesis de ter-butil 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(((1S,4R)-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-14)

A un vial para microondas (que se secó con una pistola de calor, luego se enfrió en un flujo de N_2), se agregaron compuesto **BB-2** (238 mg, 0,753 mmol), **ZZZ-13** (239 mg, 0,753 mmol), Cs_2CO_3 (270 mg, 0,829 mmol), DPPP (18,7 mg, 0,0452 mmol) y $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (19,5 mg, 0,02 mmol), el vial se purgó con N_2 cinco veces, y se agregó DCE (3 ml, rociado con N_2 durante 30 min). El vial se purgó con N_2 tres veces más. La solución se agitó a 18 °C en N_2 durante 55 min. La mezcla de reacción se purificó

mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo=1,5:1) para obtener el producto **ZZZ-14** (330 mg, 85 %) como una goma incolora. LCMS [M+1] 515; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.29 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.72 (m, 2H), 6.59 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 6.39 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 6.19 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 6.08 (br dd, J=2.2, 4.3 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.80 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

Etapa 14 – Síntesis de ter-butil 6-(difluorometil)-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (ZZZ-15)

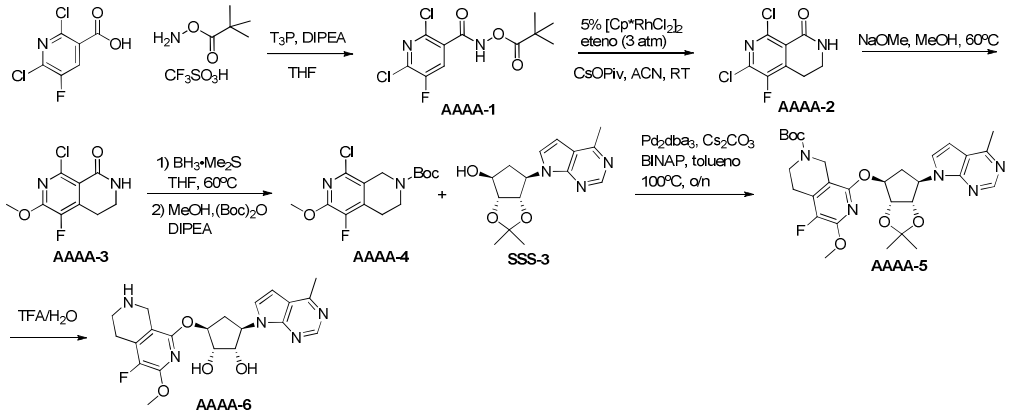
A una mezcla de **ZZZ-14** (330 mg, 0,641 mmol) en DCM (10 ml)/H_2O (0,4 ml), se agregaron NMO (225 mg, 1,92 mmol) y OsO_4 (4 % en t-BuOH, 285 mg, 0,045 mmol) a 15 °C. La solución negra se agitó a 18 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con DCM (10 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo (450 mg) como un sólido marrón, que se purificó mediante TLC preparativa (primero, EtOAc/MeOH=20:1, segundo, EtOAc) para obtener **ZZZ-15** (210 mg, 60 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 549; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.10 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.73 (m, 1H), 6.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.03- 4.88 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.60 - 4.39 (m, 3H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.65 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 3.46 - 3.29 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 2.80 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.56 - 1.34 (m, 9H)

Etapa 15 – Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (ZZZ-16)

A una solución de **ZZZ-15** (210 mg, 0,383 mmol) en DCM (2 ml), se agregó HCl (g) /dioxano (4 N, 0,766 ml, 3,06 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 2 horas. El sólido se precipitó. El solvente se decantó, y el sólido se secó y se liofilizó para obtener **ZZZ-16** como sal de 2HCl + 2 H_2O (165 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 449; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.93 (s, 1H), 7.91 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.24 - 6.88 (m, 3H), 5.41 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.87 (br dd, J=2.4, 4.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 3.58 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H).

Ejemplo 191 (Esquema AAAA) - Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-((4-fluoro-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (AAAA-6)

Esquema AAAA



Etapa 1: Síntesis de 2,6-dicloro-5-fluoro-N-(pivaloiloxi)nicotinamida (AAAA-1)

El compuesto **AAAA-1** se preparó en un método similar a la Etapa **4** en el Esquema **FF** usando ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico para obtener 5,85 g (80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 9.91 (br. s., 1 H) 8.02 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 1.37 (s, 9 H)

Etapa 2: Síntesis de 6,8-dicloro-5-fluoro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (AAAA-2)

El compuesto **AAAA-2** se preparó de **AAAA-1** en un método similar a la Etapa **4** en el Esquema **GG** usando pivalato de cesio para obtener 1,47 g (33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+1-2Cl] 167.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 6.13 (br. s., 1 H) 3.59 (td, J=6.45, 3.48 Hz, 2 H) 3.09 (t, J=6.42 Hz, 2 H)

Etapa 3: Síntesis de 8-cloro-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (AAAA-3)

A una solución de **AAAA-2** (200 mg, 0,85 mmol) en 20 ml de MeOH, se agregó metóxido de sodio (161 mg, 2,98 mmol, 5,96 ml, 0,5 M), la solución se calentó a 60 C durante 1 h. La reacción se concentró, se volvió a disolver en DCM, se lavó con H_2O dos veces, el DCM se sometió a rotavapor, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna con 100 % de EtOAc para obtener 100 mg de **AAAA-3** (51 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS [M+1] 231,0. ^{1}H NMR (400 MHz,

CLOROFORMO-d) ä ppm 5.96 (br. s., 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.52 (td, J=6.39, 3.48 Hz, 2 H) 3.03 (t, J=6.24 Hz, 2 H)

Etapa 4: Síntesis de ter-butil 8-cloro-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (AAAA-4)

El compuesto **AAAA-4** se preparó de **AAAA-3** en un método similar a la Etapa **5** en el Esquema **GG** para obtener 105 mg (76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS [M+1-Boc] 217.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 4.48 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.63 (t, J=5.93 Hz, 2 H) 2.82 (t, J=5.69 Hz, 2 H) 1.50 (s, 9 H)

Etapa 5: Síntesis de ter-butil 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato (AAAA-5)

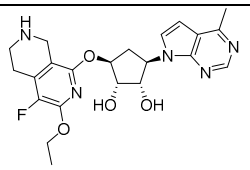
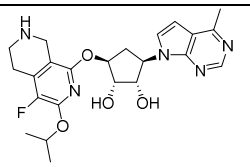
La mezcla de (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**SSS-3**) (98,0 mg, 0,34 mmol), **AAAA-4** (107 mg, 0,339 mmol), carbonato de cesio (221 mg, 0,677 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (31,0 mg, 0,0339 mmol) y BINAP (42,2 mg, 0,0677 mmol) en tolueno (6,77 ml, c=0,05 M) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche, la LCMS indicó que la reacción no se había completado. Se agregaron carbonato de cesio (221 mg, 0,677 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (31,0 mg, 0,0339 mmol) y BINAP (42,2 mg, 0,0677 mmol), se desgasificaron y se continuó calentando a 100 ºC durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se agregó H_2O, se extrajo con EtOAc, el crudo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna con 85 % de EtOAc/heptano para obtener 60 mg (31 % de rendimiento) de aceite amarillo. LCMS [M+1] 570,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 8.79 (s, 1 H) 7.37 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.61 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 5.35 (ddd, J=7.95, 5.26, 2.69 Hz, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 4.89 (d, J=6.24 Hz, 1 H) 4.36 (br. s., 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 3.01 (dt, J=14.55, 7.27 Hz, 1 H) 2.78 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 1.60 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H) 1.33 (s, 3 H)

Etapa 6: Síntesis de (1S,2S,3S,5R)-3-((4-fluoro-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol (AAAA-6)

El compuesto **AAAA-6** se preparó de **AAAA-5** en un método similar a la Etapa

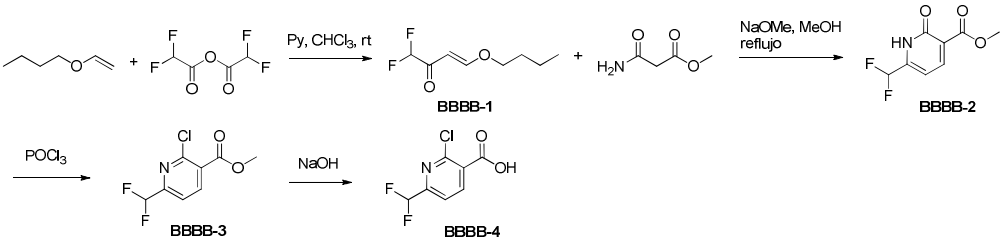
10 en el Esquema **A** para obtener 19,7 mg (33 % de rendimiento). LCMS [M+1] 430,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9.68 (br. s., 1 H) 9.56 (br. s., 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 7.10 (br. s., 1 H) 5.11 - 5.26 (m, 2 H) 4.64 (dd, J=9.05, 4.65 Hz, 1 H) 4.15 (br. s., 2 H) 4.10 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.38 (br. s., 2 H) 2.91 - 3.03 (m, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H)

Los **Ejemplos 192 & 193** se prepararon de manera similar al **Ejemplo 191** excepto que se usó etóxido de sodio en etanol en la **Etapa 3** del **Esquema AAAA** para el **Ejemplo 192**, y se usó isopropóxido de sodio en isopropanol en la **Etapa 3** del **Esquema AAAA** para el **Ejemplo 193**.

Ejemplo 192		444,05 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-ethoxi-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9.50 (br. s., 1 H) 9.40 (br. s., 1 H) 8.99 (br. s., 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 5.19 (q, J=9.17 Hz, 1 H) 5.07 - 5.13 (m, 1 H) 4.63 (dd, J=9.05, 4.52 Hz, 1 H) 4.34 - 4.51 (m, 2 H) 4.15 (br. s., 2 H) 4.09 (d, J=4.16 Hz, 1 H) 3.39 (br. s., 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.33 (t, J=6.97 Hz, 3 H)
Ejemplo 193		458,00 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((4-fluoro-3-isopropoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 9.98 (br. s., 1 H) 9.82 (br. s., 1 H) 9.21 (s, 1 H) 8.10 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 5.18 - 5.30 (m, 2 H) 5.10 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 4.67 (dd, J=9.11, 4.46 Hz, 1 H) 4.13 (d, J=4.52 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 3.36 (br. s., 2 H) 2.96 - 3.03 (m, 2 H) 2.94 (m, 4 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3 H) 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3 H)

Esquema BBBB - Síntesis de ácido 2-cloro-6-(difluorometil)nicotínico (BBBB-4)

Esquema BBBB



Etapa 1: Síntesis de (E)-4-butoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (BBBB-1)

El compuesto **BBBB-1** se preparó de acuerdo con WO20080269059. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 7.86 (d, J=12.47 Hz, 1 H) 5.90 (d, 1 H) 5.77 (t, J = 56 Hz, 1 H) 4.01 (t, J=6.48 Hz, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.41 - 1.48 (m, 2 H) 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H)

Etapa 2: Síntesis de metil 6-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (BBBB-2)

El compuesto **BBBB-2** se preparó de acuerdo con WO20080269059. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 12.18 (br. s., 1 H) 8.20 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 6.86 (t, J = 52 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H)

Etapa 3: Síntesis de metil 2-cloro-6-(difluorometil)nicotinato (BBBB-3)

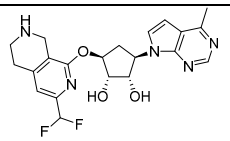
Una mezcla de **BBBB-2** (3340 mg, 16,44 mmol) y oxicloruro de fósforo (10 ml) se calentó a 110℃ durante 24 h, se enfrió hasta rt, se agregó agua con hielo, se neutralizó mediante KOH sólido. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, se purificó mediante cromatografía en columna con 18 % de EtOAc/heptano para obtener 3,27 g (90 % de rendimiento) de **BBBB-3** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm 8.31 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.61 (t, J = 56 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H); 19F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) ä ppm -116.82 (s, 1 F)

Etapa 4: Síntesis de ácido 2-cloro-6-(difluorometil)nicotínico (BBBB-4)

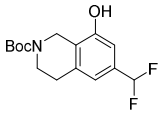
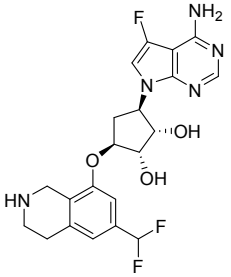
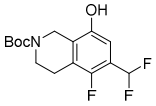
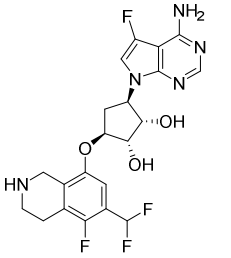
A una solución de **BBBB-3** (1160 mg, 5,235 mmol) en 20 ml de MeOH, se agregó hidróxido de sodio (1050 mg, 26,2 mmol, 5,23 ml, 5 M), se calentó a 65 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH 4, el solvente se retiró, el sólido se secó al vacío y se usó en la siguiente etapa.

El **Ejemplo 194** se realizó de manera similar al **Ejemplo 191 (Esquema AAAA)** excepto

que la **Etapa 3** se omitió.

Ejemplo 194		432,05 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ä ppm 10.27 (br. s., 1 H) 10.13 (br. s., 1 H) 9.22 (s, 1 H) 8.12 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 6.84 (t, J = 56 Hz, 1 H) 5.12 - 5.30 (m, 2 H) 4.69 (dd, J=8.93, 4.65 Hz, 1 H) 4.08 - 4.27 (m, 3 H) 3.38 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 3.10 (br. s., 2 H) 2.86 - 3.00 (m, 4 H) 1.92 - 2.10 (m, 1 H)

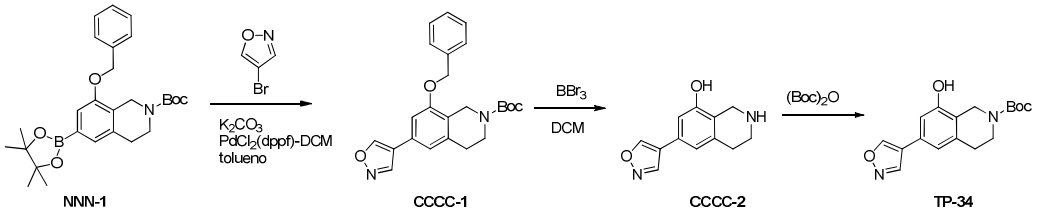
Los **Ejemplos 195 & 196** se realizaron de manera similar al **Ejemplo 99** en el **Esquema NN** usando la tetrahidroisoquinolina protegida por NBoc adecuada en la **Etapa 2.**

Ejemplo 195 **TP-14** 		450,2 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (t, J=56.0 Hz, 1H), 5.29 - 5.17 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.56 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.50 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.03 (ddd, J=7.2, 9.3, 14.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H)
Ejemplo 196 **ZZZ-13** 		468,1 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, sal de HCl) δ ppm 9.84 (br s, 2H), 8.76 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.02 (m, 2H), 5.07 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 4.47 (dd, J=4.9, 9.4 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.99 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 3.37 (br s, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H)

Esquema CCCC - Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(isoxazol-4-il)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-34)

Esquema CCCC



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(isoxazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (CCCC-1)

Una solución de **NNN-1** (600 mg, 1,29 mmol), 4-bromoisoxazol (286 mg, 1,93 mmol), K_2CO_3 (535 mg, 3,87 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (94 mg, 0,129 mmol) en tolueno (2,5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó en una atmósfera de N_2 a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta r.t. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/éter de petróleo de 15-85 % para obtener un aceite incoloro **CCCC-1** (160 mg, 31 %). LCMS [M-tBu+1] 350.9

Etapa 2 – Síntesis de 6-(isoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (CCCC-2)

El compuesto **CCCC-1** (140 mg, 0,344 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó BBr_3 (518 mg, 2,07 mol). La reacción pasó de ser una suspensión a una solución amarilla transparente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó por goteo MeOH (2 ml) a la reacción, y luego agua (20 ml). La solución de reacción se lavó con DCM (10 ml x 2). La capa acuosa se separó, y el pH se ajustó a pH 9, usando $NaHCO_3$ sólido. La solución final de **CCCC-2** se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (23 ml, solución acuosa cruda, >99 %).

Síntesis de ter-butil 8-hidroxi-6-(isoxazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-34)

Se agregaron MeOH (5 ml) y dioxano (5 ml) a la solución de **CCCC-2** (23 ml, acuosa), luego se agregó Boc_2O (83 mg, 0,38 mmol) a la solución de reacción, la solución se agitó a 25 °C durante 16 horas. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH~3 mediante la adición de HCl 1 N acuoso. La solución se separó, luego la capa

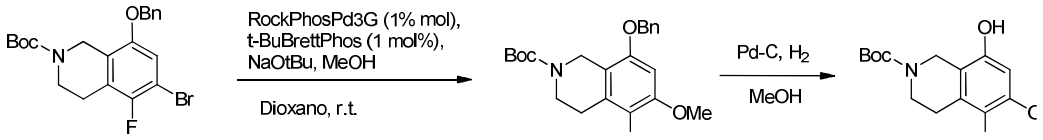
acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (20,0 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-50 %, para obtener el producto deseado como un sólido blanco de **TP-34** (84 mg, 77 % de rendimiento en 2 etapas). MS [M-Boc+1] 217.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

El **Ejemplo 197** se preparó usando la química que se ilustra en el **Esquema CC** y usando el compuesto **TP-34.**

Ejemplo 197 **TP-34**		448,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(isoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 5.35 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 3H), 3.50 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)

Esquema DDDD - Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-35)

Esquema DDDD



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (DDDD-1)

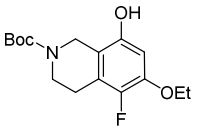
El vial A se cargó con t-BuBrettPhos (49 mg, 0,10 mmol), NaOtBu (67,8 mg, 0,706 mmol) y **ZZZ-10** (220 mg, 0,504 mmol) en dioxano (3 ml). El vial se desgasificó con N_2 tres veces. Luego, se agregó MeOH (81 mg, 2,52 mmol) al vial A. El vial B se cargó con RockPhosPd3G (85 mg, 0,10 mmol) y se desgasificó con N_2 tres veces, luego se agregó dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 min. El precatalizador del vial B se transfirió al vial A, y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se agregó EtOAc

(10 ml) para diluir la solución y se lavó con agua (5 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con EtOAc/éter de petróleo de 0-15 % para obtener el producto deseado como un aceite incoloro **DDDD-1** (110 mg, 56 %). LCMS [M-Boc+1] 287.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.27 (m, 5H), 6.83 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

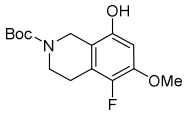
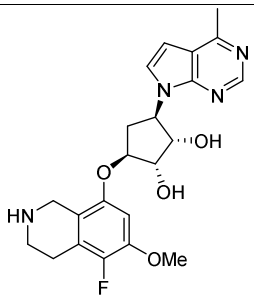
Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-35)

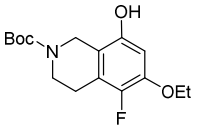
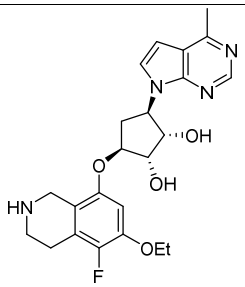
El compuesto **DDDD-1** (110 mg, 0,28 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y EtOAc (1 ml), luego se agregó Pd/C (15 mg, 0,142 mmol). La solución se desgasificó con H_2 cuatro veces y se agitó a 25 ^{o}C durante 16 horas en un globo de H_2. La reacción se diluyó con DCM (5 ml), se filtró y se concentró para obtener **TP-35** como un sólido blanco (70 mg, 83 %). LCMS [M-tBu+1] 242.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (s, 1H), 6.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

El **compuesto TP-36** se preparó usando un una química similar al **Esquema DDDD** usando EtOH en la **Etapa 1**

TP-36 	256 [M-tBu+1]	ter-butil 6-etoxi-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (s, 1H), 6.44 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 2.64 (br t, J=6.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, J=6.9 Hz, 3H)

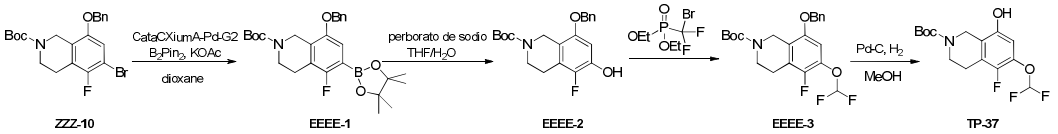
Los **Ejemplos 198 & 199** se prepararon usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando los compuestos **TP-35 & TP-36**, respectivamente**.**

Ejemplo 198 **TP-35** 		428,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, sal de HCl) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.40 (q, J=9.3 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.81 -4.66 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.37 - 2.24 (m,

			1H)
Ejemplo 199 **TP-36** 		443,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-etoxi-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.08 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 3H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.45 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H)

Esquema EEEE - Síntesis de ter-butil 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-37)

Esquema EEEE



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (EEEE-1)

A una solución de **ZZZ-10** (500 mg, 1,15 mmol) en dioxano (29 ml), se agregó bis(pinacolato)diboro (1,46 g, 5,73 mmol). La solución se desgasificó con N_2 durante 10 min, y se agregaron cataCXium® A-Pd-G2 (76,6 mg, 0,12 mmol) y KOAc (337 mg, 1,79 mmol) a la solución de reacción en una atmósfera de N_2. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se agregó agua (10 ml), y la reacción se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con 0-20% de éter de petróleo/EtOAc para obtener **EEEE-1** (78 %, 443 mg) como un sólido gris. LCMS [M-Boc+1] 384.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.32 (m, 5H), 7.05 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.47 (br s, 2H), 3.57 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (s, 12H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (EEEE-2)

A una solución de **EEEE-1** (430 mg, 0,89 mmol) en THF (4 ml) y agua (4 ml), se agregó perborato de sodio (306 mg, 3,74 mmol) en una porción a temperatura ambiente en N_2. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La

mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con 0-20 % de éter de petróleo/EtOAc para obtener **EEEE-2** (150 mg, 45 %) como un sólido blanco. LCMS [M+Na] 396.

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-6-(difluorometoxi)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (EEEE-3)

Se suspendió KOH (165 mg, 2,95 mol) en una mezcla de acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) y se enfrió hasta -20 °C. Se agregó el compuesto **EEEE-2** (110 mg, 0,295 mmol) en porciones, y luego dietil (bromo-difluorometil)fosfonato (157 mg, 0,59 mmol) durante 15 min. La mezcla se calentó hasta 25 °C durante 2 días. Se agregó agua a la solución de reacción y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con 0-10 % de éter de petróleo/EtOAc para obtener **EEEE-3** (100 mg, 80 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 324.

Etapa 4 - Síntesis de ter-butil 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-37)

A una solución de **EEEE-3** (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (5 ml), se agregó Pd/C (25 mg, 0,024 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla resultante se agitó a r.t. (28 °C) durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se filtró y se concentró para obtener **TP-37** como un sólido blanco (75 mg, 95 %). LCMS [M-tBu+1] 278.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (bs, 1H), 7.31 (t, J=74 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.55 (t, J=8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

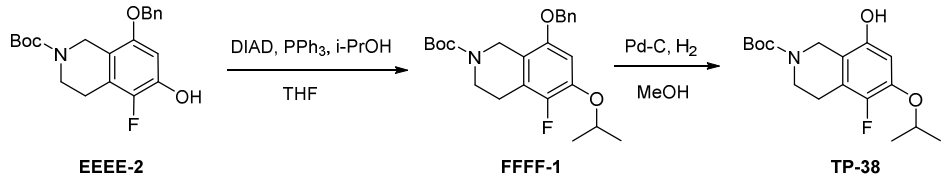
El **Ejemplo 200** se preparó usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando el compuesto **TP-37.**

Ejemplo 200 **TP-37**		465,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometoxi)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.58 (m, 2H), 5.32 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 3H), 3.49 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.24

			- 2.12 (m, 1H)

Esquema FFFF - Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-6-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-38)

Esquema FFFF



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (FFFF-1)

Una solución de **EEEE-2** (170 mg, 0,455 mmol) en THF (3 ml) se enfrió con un baño de hielo, y se agregó PPh_3 (478 mg, 1,82 mmol) en N_2. Se agregó por goteo DIAD (368 mg, 1,82 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 30 min, y se tornó una suspensión blanca. Luego se agregó iPrOH (82,1 mg, 1,37 mmol) a la solución de reacción en una porción y se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y H_2O (100 ml). La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con 0-20 % de éter de petróleo/EtOAc para obtener **FFFF-1** (160 mg, 85 %) como un aceite incoloro. LCMS [M-tBu+1] 270.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 - 7.29 (m, 5H), 6.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.38 (br d, J=2.8 Hz, 2H), 3.54 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, J=6.0 Hz, 6H)

Etapa 2 - Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-6-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-38)

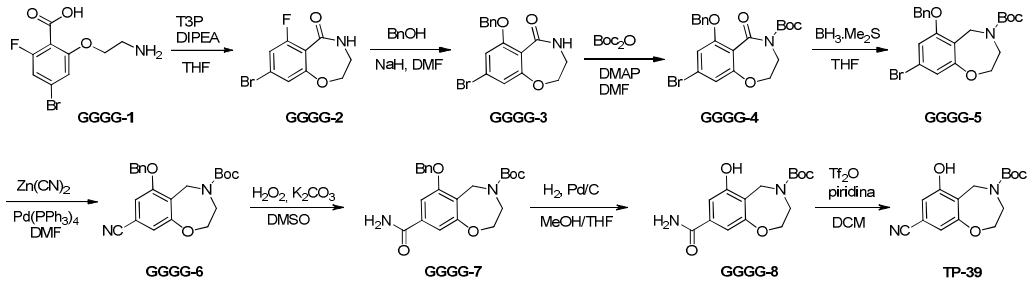
A una solución de **FFFF-1** (160 mg, 0,385 mmol) en DCM (5 ml), se agregó Pd/C (41 mg, 0,039 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces usando un globo de H_2, luego se agitó a temperatura ambiente (28 °C) durante 16 horas en un globo de H_2. La reacción se diluyó con DCM (20,0 ml), se filtró y se concentró para obtener **TP-38** como un sólido amarillo (118 mg, 94 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.41 (td, J=6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 6H)

El **Ejemplo 201** se preparó usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando el compuesto **TP-38.**

Ejemplo 201 **TP-38**		456,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-6-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.88 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 3H), 3.52 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.25 (ddd, J=4.0, 9.4, 13.9 Hz, 1H), 1.37-1.30 (m, 6H)

Esquema GGGG - Síntesis de ter-butil 8-ciano-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-39)

Esquema GGGG



Etapa 1 – Síntesis de 8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (GGGG-2)

A una suspensión de **GGGG-1** (13,8 g, 43,87 mmol, preparada usando la patente de referencia US2015/64196) en THF seco (400 ml), se agregaron DIPEA (28,3 g, 219 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 41,9 g, 65,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 h, luego a temperatura ambiente 25 °C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (300 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener **GGGG-2** (9500 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 261.6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (br s, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 9.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.22 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.27 (q, J=5.6 Hz, 2H)

Etapa 2 – Síntesis de 6-(benciloxi)-8-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (GGGG-3)

A una suspensión al 60 % de NaH (6 g, 150 mmol) en DMF seca (140 ml), se agregó una solución de **GGGG-2** (6,5 g, 25 mmol) y BnOH (5,41 g, 50 mmol) en DMF seca (70 ml) a temperatura ambiente, 25 ^{o}C, en N_2, luego se agitó a temperatura ambiente, 25 ^{o}C, en N_2 durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (400 ml), en donde se formó un sólido. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para obtener **GGGG-3** (9500 mg, >99 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 347.7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.93 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.18 (q, J=5.6 Hz, 2H).

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-bromo-5-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (GGGG-4)

A una solución de **GGGG-3** (7,3 g, 21 mmol) en DMF (150 ml), se agregaron Boc_2O (6,86 g, 31,43 mmol), DIPEA (8,13 g, 62,9 mmol) y DMAP (256 mg, 2,1 mmol) a temperatura ambiente, 25 ^{o}C, durante 2 h. La mezcla se vertió en agua. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc/THF (50 ml/ 50 ml) y se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **GGGG-4** crudo (10 g, >99 %) como una goma amarilla y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-bromo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (GGGG-5)

A una solución de **GGGG-4** (10 g, 21 mmol) en THF (150 ml), se agregó $BH_3.Me_2S$ (8,39 ml, 83,9 mmol) a temperatura ambiente 25 ^{o}C. La mezcla se agitó a 60 ^{o}C en N_2 durante 16 h, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se inactivó lentamente con MeOH (70 ml). Luego, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de sílice de 120 g, EtOAc en éter de petróleo de 0 % a 50 %) para obtener **GGGG-5** (3130 mg, 34 %) como un sólido blanco. LCMS [M+23] 456; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52 - 7.31 (m, 5H), 6.84 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 1.29 (br s, 9H)

Etapa 5 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-ciano-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (GGGG-6)

El compuesto **GGGG-5** (680 mg, 1,57 mmol), $Zn(CN)_2$ (368 mg, 3,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (181 mg, 0,157 mmol) en DMF (10 ml) se rociaron con N_2 durante 10 min. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener **GGGG-6** (520 mg, 87 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 280,9.

Etapa 6 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-carbamoil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (GGGG-7)

A una solución de **GGGG-6** (520 mg, 1,37 mmol) y K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) en DMSO (5 ml), se agregó lentamente 30 % de H_2O_2 (465 mg, 4,1 mmol) a temperatura ambiente, 25 °C,. Nota: gas evolucionado y exotérmico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, 25 °C, durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua. El sólido se suspendió en MeOH (30 ml) y se concentró al vacío para obtener **GGGG-7** (520 mg, 96 %) como un sólido blanco. LCMS [M+Na] 421.

Etapa 7 - Síntesis de ter-butil 8-carbamoil-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (GGGG-8)

Una mezcla de **GGGG-7** (520 mg, 1,31 mmol) y Pd/C (125 mg) en MeOH/THF (15 ml/15 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a 25 °C en un globo de H_2 durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener **GGGG-8** (400 mg, 99 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 9.85 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 1.42 - 1.13 (m, 9H)

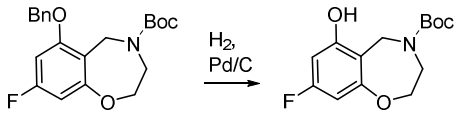
Etapa 8 – Síntesis de ter-butil 8-ciano-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-39)

A una suspensión de **GGGG-8** (100 mg, 0,324 mol) y piridina (128 mg, 1,62 mol) en DCM anhidro (2 ml), se agregó Tf_2O (275 mg, 0,973 mol) a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml), y luego K_2CO_3 (300 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, 25 °C, durante 16 h. La reacción se filtró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 1:1) para obtener **TP-39** (55 mg, 58 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 190.8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 10.47 (br s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 4.70 -

4.51 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 1.46 - 1.21 (m, 9H)

Esquema HHHH - Síntesis de ter-butil 8-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP -40)

Esquema HHHH

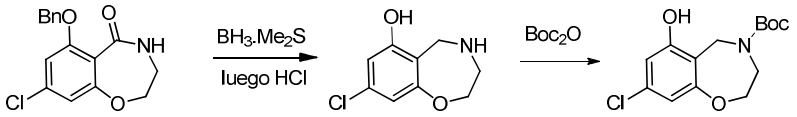


HHHH-1 **TP-40**

A una solución de **HHHH-1** (preparada usando un método similar a las **Etapas 1-4** en el Esquema **GGGG** usando ácido 2-(2-aminoetoxi)-4,6-difluorobenzoico, 1980 mg, 5,302 mmol) en MeOH (74 ml), se agregó 10 % de Pd/C húmedo (590 mg) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C en un globo de H_2 durante 1,2 horas. La reacción se filtró y se concentró para obtener **TP-40** (1420 mg, 95 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 184.8 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,rotámeros) δ ppm 10.60 - 9.69 (bs, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 2H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 9H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, temp. variable 80 °C) δ ppm 6.33 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.69 (br t, J=4.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

Esquema IIII - Síntesis de ter-butil 8-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-41)

Esquema IIII



IIII-1 **IIII-2** **TP-41**

Etapa 1 – Síntesis de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-ol (IIII-2)

A una solución de **IIII-1** (preparada usando un método similar a las **Etapas 1-3** en el **Esquema GGGG** usando ácido 2-(2-aminoetoxi)-4-cloro-6-fluorobenzoico, 1000 mg, 3,292 mmol) en THF seco (11 ml), se agregó $BH_3.Me_2S$ (2,63 ml, 26,3 mmol) a temperatura ambiente, 25 °C, en N_2. Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a (25 °C) y se inactivó con MeOH (3 ml). La mezcla se concentró como un sólido blanco. El producto crudo se disolvió en HCl conc. (13,7 ml) y se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para obtener **IIII-2** (860 mg, >99 %) como un sólido amarillo claro que se usó directamente en la

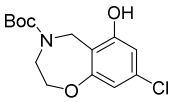
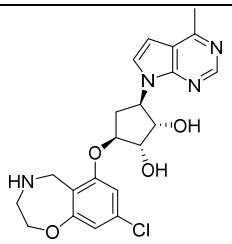
siguiente etapa. LCMS [M+1] 199,7

Etapa 2 - Síntesis de ter-butil 8-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-41)

A una solución de **IIII-2** (1171 mg, 3,3 mmol) en MeOH (21 ml), se agregaron TEA (3,58 ml, 25,6 mmol) y Boc_2O (1,32 g, 6,02 mmol), luego se agitó a r.t. durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo (1032 mg) como un sólido blanco. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (EtOAc/éter de petróleo=0~50 %) para obtener **TP-41** (520 mg, 30 %) como un sólido blanco. LCMS [M-tBu+1] 243.6; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 10.13 (s, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.45 (bs, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 3.66 (br s, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 9H)

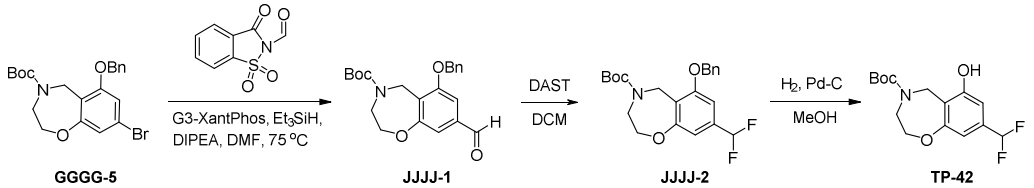
Los **Ejemplos 202-204** se prepararon usando una química similar al que se ilustra en el Esquema **CC** y usando los compuestos **TP-39, TP-40 & TP-41**, respectivamente.

Ejemplo 202 **TP-39**		422,2 [M+1]	6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-8-carbonitrilo ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.35 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 2H), 4.60 (q, J=14.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 3H), 3.66 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H)
Ejemplo 203 **TP-40**		414,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, sal de HCl) δ ppm = 9.07 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.5, 10.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2.4, 9.4 Hz, 1H), 5.40 (q, J=9.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.0, 9.3 Hz, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.34 (tdt, J=4.5, 9.3, 13.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.65 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.36 (ddd, J=4.4, 9.7, 14.3 Hz, 1H)

Ejemplo 204 **TP-41** 		431,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-cloro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.24 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.21 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.00 (ddd, J=7.5, 9.2, 14.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H)

Esquema JJJJ - Síntesis de ter-butil 8-(difluorometil)-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-42)

Esquema JJJJ



Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-formil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (JJJJ-1)

Ref. Manabe, K. et al. *Org. Lett.*, **2013**, 5370-5373. A un vial de reacción se agregó una solución de **GGGG-5** (1,64 g, 3,62 mmol) en DMF anhidra (18 ml) y N-formilsacarina (1200 mg, 5,66 mmol), G3 Xantphos (107 mg, 0,113 mmol) y DIPEA (634 mg, 4,91 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 4 min. A la solución anterior se agregó Et_3SiH (571 mg, 4,91 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 min y luego se calentó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante columna flash (20 g, gel, EtOAc: éter de petróleo 1 %-14 %) para obtener **JJJJ-1** (730 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros) δ ppm 9.87 (br s, 1H), 7.59 - 7.30 (m, 5H), 7.21 (bs, 1H), 7.14 (bs, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.24 - 4.17, (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-(difluorometil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (JJJJ-2)

A una solución de **JJJJ-1** (930 mg, 2,43 mmol) en DCM anhidro (49 ml), se agregó DAST (3,91 g, 24,3 mmol) a 0 °C en N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente (32 °C) y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó en DCM (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se agitó hasta que la evolución de CO_2 se detuvo. La mezcla de reacción se dividió en DCM y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante columna flash (EtOAc: éter de petróleo 1 %-15 %) para obtener **JJJJ-2** (530 mg, 54 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros) δ ppm 7.58 - 7.29 (m, 5H), 6.82 (bs, 1H), 6.79 (bs, 1H), 6.54 (t, J = 54 Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.72 (br s, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 9H)

Etapa 3 – Síntesis de ter-butil 8-(difluorometil)-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-42)

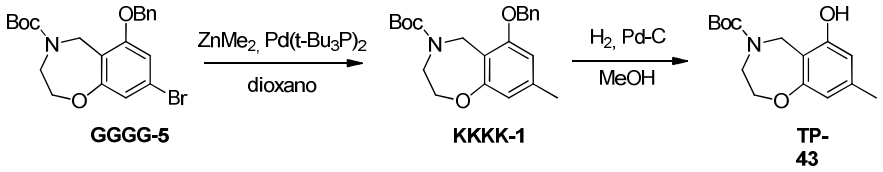
A una solución de **JJJJ-2** (530 mg, 1,31 mmol) en DCM (13 ml), se agregó Pd/C (139 mg, 0,0163 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces, luego se agitó a temperatura ambiente (35 °C) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se liofilizó para eliminar el solvente residual para obtener **TP-42** (360 mg, 87 %) como un sólido blanco. LCMS [M-tBu+1] 259.7; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotamers) δ ppm 10.21 - 9.89 (m, 1H), 7.02 - 6.47 (m, 3H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 1.46 - 1.11 (m, 9H)

El **Ejemplo 205** se preparó usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando el compuesto **TP-42.**

Ejemplo 205 **TP-42**		447,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-(difluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (t, J=55.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.60 (dd, J=13.4, 30.7 Hz, 2H), 4.45 - 4.24 (m, 3H), 3.67 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H)

Esquema KKKK - Síntesis de ter-butil 6-hidroxi-8-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-43)

Esquema KKKK



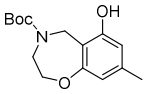
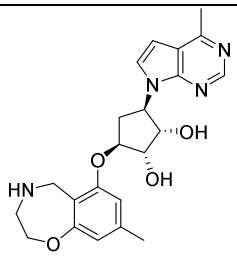
Etapa 1 – Síntesis de ter-butil 6-(benciloxi)-8-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (KKKK-1)

Una solución de **GGGG-5** (200 mg, 0,46 mmol) en dioxano (9,21 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. Luego se agregaron bis(tri-ter-butilfosfina)Pd(0) (23,5 mg, 0,05 mmol) y $(Me)_2Zn$ (0,921 ml, 0,92 mmol) a la solución de reacción, y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en EtOAc y HCl 1 N (20 ml:20 ml). La mezcla se separó, y la capa de agua se lavó con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-25 % para obtener **KKKK-1** (160 mg, 94 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+Na] 392.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 7.57 - 7.30 (m, 5H), 6.62 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.09 (bs, 2H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.42 - 1.15 (m, 9H)

Etapa 2 – Síntesis de ter-butil 6-hidroxi-8-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-43)

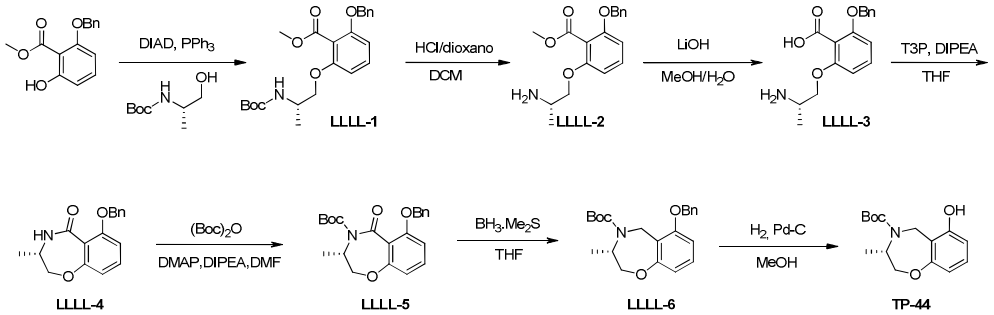
El compuesto **KKKK-1** (160 mg, 0,433 mmol) se disolvió en MeOH (8,00 ml). Luego, se agregó Pd/C a la solución de reacción, luego se desgasificó con H_2 cuatro veces y se agitó a 30 °C en H_2 (globo) durante 16 horas. Se agregó DCM (20 ml) para diluir la solución de reacción, luego se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-25 %, para obtener **TP-43** (100 mg, 83 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 179.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 9.41 (s, 1H), 6.37-6.35 (m, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 9H)

El **Ejemplo 206** se preparó usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando el compuesto **TP-43.**

Ejemplo 206 **TP-43** 		411,1 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((8-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.87 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.38 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 2H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.40 - 4.22 (m, 3H), 3.63 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.09 (ddd, J=7.3, 9.3, 14.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)

Esquema LLLL - Síntesis de ter-butil (S)-6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-44)

Esquema LLLL



Etapa 1 – Síntesis de metil (S)-2-(benciloxi)-6-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)propoxi)benzoato (LLLL-1)

A una solución de metil 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzoato (2,80 mg, 10,8 mmol) en THF (40,0 ml), se agregaron PPh_3 (7,11 g, 27,1 mmol) en un baño de hielo en N_2. Se agregó por goteo DIAD (5,48 g, 27,1 mmol) a la mezcla anterior, luego se agitó a 25 ^oC durante 40 min. Luego, se agregó ter-butil (S)-(1-hidroxipropan-2-il)carbamato (5,70 g, 32,5 mmol) en THF seco (20,0 ml), y la reacción se agitó a 28 ^oC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y H_2O (100 ml). La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo que se purificó mediante ISCO (120 g, gél de sílice, éter de petróleo:EtOAc=4:1) para obtener **LLLL-1** (3,50 g, 78 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 9H), 1.08 (d, J=6.5 Hz, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de metil (S)-2-(2-aminopropoxi)-6-(benciloxi)benzoato (LLLL-2)

A una solución de **LLLL-1** (4,30 g, 10,3 mmol) en DCM (10 ml), se agregó HCl(g)/dioxano (~4 N, 20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para obtener **LLLL-2** como la sal de HCl (4,00 g, >99 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Síntesis de ácido (S)-2-(2-aminopropoxi)-6-(benciloxi)benzoico (LLLL-3)

A una suspensión de **LLLL-2** (4,0 g, 3,17 mmol) en MeOH (60 ml) y agua (12 ml), se agregó $LiOH.H_2O$ (3,46 g, 82,4 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 15 horas. El pH de la solución se ajustó a pH~3 con 1 N. La solución se evaporó para obtener el producto crudo **LLLL-3** (3,10 g, >99 %) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4 – Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-3-metil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (LLLL-4)

A una suspensión de **LLLL-3** (4,00 g, 5,77 mmol) en THF seco (60 ml), se agregaron DIPEA (3,73 g, 28,9 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 7,35 g, 11,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La reacción no se completó, y se agregaron DIPEA (3,73 g, 28,9 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 7,35 g, 11,5 mmol) y se agitó durante 16 horas más. Se agregó EtOAc (40,0 ml) para diluir la solución. La solución se lavó con HCl 1 N (30 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc de 0-50 % para obtener el producto deseado **LLLL-4** (900 mg, 55 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 283.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.68 (dd, J=0.9, 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (dd, J=4.3, 10.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H)

Etapa 5 – Síntesis de ter-butil (S)-6-(benciloxi)-3-metil-5-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (LLLL-5)

A una solución de **LLLL-4** (900 mg, 3,18 mmol) en DMF (20,0 ml), se agregaron DIPEA (1,23 g, 9,53 mmol) y DMAP (38,8 mg, 0,318 mmol) a 25 °C. Boc_2O (1,04 mg, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitaron a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 2). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (30 ml X 5), se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron, se concentraron al vacío para obtener el crudo que se purificó mediante ISCO (4 g, gel de sílice, EtOAc:éter de petróleo=18 %-20 %) para obtener **LLLL-5** (720 mg, 59 %) como un sólido blanco y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M-Boc+1] 238.9

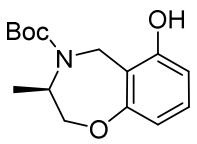
Etapa 6 - Síntesis de ter-butil (S)-6-(benciloxi)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (LLLL-6)

A una solución de **LLLL-5** (720 mg, 1,88 mmol) en THF (20 ml), se agregó $BH_3.Me_2S$ (10 M, 0,751 ml, 7,51 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 74 °C en N_2 durante 2 horas. La reacción se inactivó lentamente con MeOH (5 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante combi flash (columna de sílice de 40 g, EtOAc en éter de petróleo de 9-10 % para obtener **LLLL-6** (530 mg, 76,4 %) como una goma incolora. LCMS [M-Boc+1] 270.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 7.54 - 7.32 (m, 5H), 7.06 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=0.8, 8.3 Hz, 1H), 5.35 - 4.97 (m, 3H), 4.54 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 9H), 1.06 (m, 3H)

Etapa 7 - Síntesis de ter-butil (S)-6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-44)

A una solución de **LLLL-6** (530 mg, 1,43 mmol) en MeOH (10,0 ml), se agregó 10 % de Pd/C (100 mg). La solución de reacción se agitó a 30 °C en un globo de H_2 durante 16 h. Luego, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró para obtener **TP-44** (360 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros) δ ppm 9.61 - 9.49 (m, 1H), 6.87 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 5.23 - 4.94 (m, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 3H), 1.39-1.25 (m, 9H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H)

El compuesto **TP-45** se preparó usando condiciones similares al **Esquema LLLL** usando ter-butil (R)-(1-hidroxipropan-2-il)carbamato en la Etapa 1

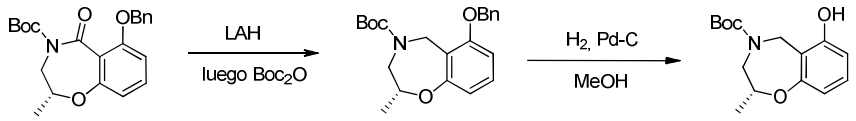
TP-45 	179,9 [M-Boc+1]	ter-butil (R)-6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros) δ ppm 8.15 - 7.57 (m, 1H), 6.81 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 6.43 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.20 (m, 1H), 4.96 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (br dd, J=3.8, 12.5 Hz, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 9H), 1.32 (br d, J=6.8 Hz, 3H)

Los **Ejemplos 207 & 208** se prepararon usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando los compuestos **TP-44 & TP-45**, respectivamente.

Ejemplo 207 **TP-44**		410,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.35 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=2.4, 11.8 Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.59 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.15 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H)
Ejemplo 208 **TP-45**		411,2 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.31 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 3H), 4.42 (dd, J=2.5, 13.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=1.4, 4.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.5 Hz, 3H)

Esquema MMMM - Síntesis de ter-butil (R)-6-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-46)

Esquema MMMM



MMMM-1 **MMMM-2** **TP-46**

Etapa 1 – Síntesis de ter-butil (R)-6-(benciloxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (MMMM-1)

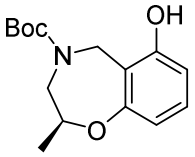
A un compuesto **MMMM-1** (preparado en un método similar a las Etapas 1-5 en el **Esquema LLLL** usando ter-butil (R)-(2-hidroxipropil)carbamato), 500 mg, (1,5 mmol) en THF seco (10,0 ml), se agregó LAH (233 mg, 6,14 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó

a 75 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta r.t., en cuyo momento se agregó agua (2,0 ml) a la reacción, y luego Boc_2O (670 mg, 3,07 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h a r.t., luego se agregó agua, y la reacción se extrajo con EtOAc (10 ml x3), se secó con Na_2SO_4, se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante ISCO (20 g, gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo=15 %) para obtener **MMMM-2** (520 mg, 92 %) como una goma incolora. LCMS [M-Boc+1] 269.9

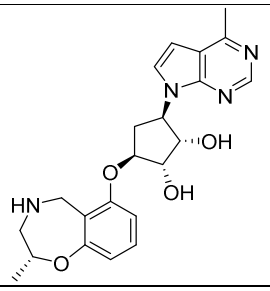
Etapa 2 – Síntesis de ter-butil (R)-6-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato (TP-46)

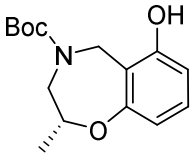
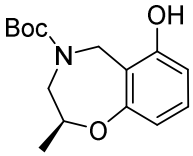
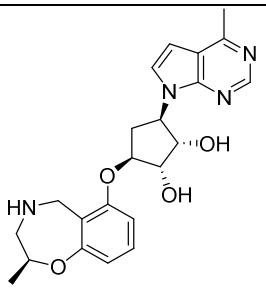
Al compuesto **MMMM-2** (520 mg, 1,3 mmol) disuelto en MeOH (10 ml), se agregó Pd/C (100 mg, 0,940 mmol). La solución de reacción se agitó a 25 °C en H_2 durante 2 h. Luego, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (20 g, gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo=25 %) para obtener **TP-46** (234 mg, 67 %) como un sólido blanco. LCMS [M-Boc+1] 179.7; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.90 (br d, J=14.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.29 (dd, J=8.9, 14.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H)

El compuesto **TP-47** se preparó en un método similar al **Esquema MMMM** usando ter-butil (S)-(2-hidroxipropil)carbamato

TP-47 	179,8 [M-Boc+1]	ter-butil (S)-6-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.05 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 4.63 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.29 (dd, J=8.8, 14.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H)

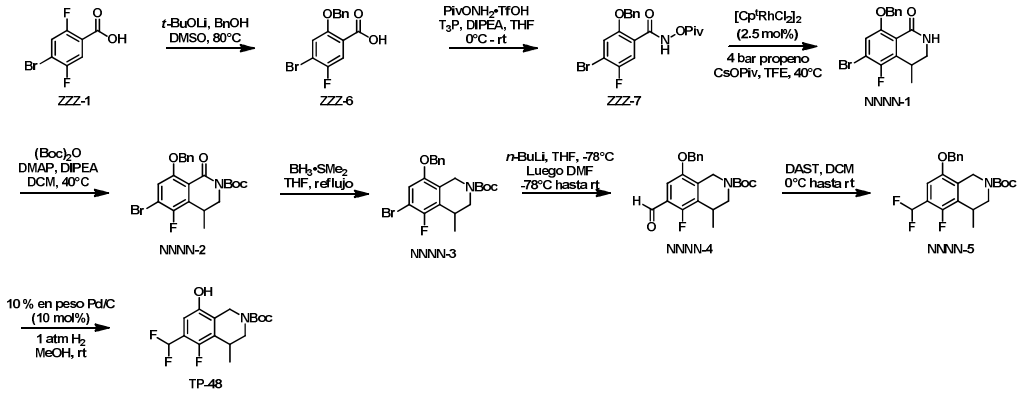
Los **Ejemplos 209 & 210** se prepararon usando una química similar al que se ilustra en el **Esquema CC** y usando los compuestos **TP-46 & TP-47**, respectivamente**.**

Ejemplo 209 **TP-46**		411,2 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, sal de HCl) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H),

			6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.28 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 3H), 4.32 (dd, J=1.6, 4.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.56 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=10.5, 13.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H)
Ejemplo 210 **TP-47** 		410,9 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, sal de HCl) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.42 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.81- 4.72 (m, 3H), 4.33 (d, J=16 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (ddd, J=4.4, 9.8, 14.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H)

Esquema NNNN - Síntesis de *ter*-butil-6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-48)

Esquema NNNN



Etapa 1: Síntesis de ácido 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluorobenzoico (ZZZ-6)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron *ter*-butóxido de litio (3,81 g, 47,6 mmol) y DMSO (119 ml, 0,2 M). El matraz se ajustó con un Findenser, y se agregó alcohol de bencilo (4,95 ml, 47,6 mmol). El matraz se colocó en un manto calefactor y se calentó hasta 80 °C durante 5 minutos. El matraz se retiró, y se agregó **ZZZ-1** (5,64 g, 23,8 mmol). El matraz se volvió a colocar en el manto calefactor y se calentó a 80 °C durante 17 horas. La reacción se retiró del manto calefactor y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en 1,2 l de

agua y se acidificó con 48 ml de HCl 1 M acuoso, lo que produjo un precipitado de color tostado. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos se recolectaron y se secaron en un horno de vacío durante 3,5 horas a 80 °C para obtener el compuesto del título **ZZZ-6** (7,21 g, 93 %) como un sólido de color tostado claro. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.10 (br. s., 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.22 (s, 2H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(benciloxi)-4-bromo-5-fluoro-*N*-(pivaloiloxi)benzamida (ZZZ-7)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **ZZZ-6** (5,73 g, 17,6 mmol) y THF (176 ml, 0,1 M). La solución se enfrió hasta 0 °C, y se agregó T3P (24,7 g, 38,8 mmol) como 50 % en peso de solución en EtOAc. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 25 °C. A la solución anterior, se agregaron DIPEA (18,4 ml, 106 mmol), y luego **FF-3** (5,18 g, 19,4 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y se transfirió a una ampolla de decantación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 1 porción de 10 % de ácido cítrico, 1 porción de $NaHCO_3$ saturado y 1 porción de salmuera. El extracto orgánico luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **ZZZ-7** (6,24 g, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.79 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis de 8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (NNNN-1)

A un reactor de acero de 80 ml se agregaron **ZZZ-7** (4,00 g, 9,43 mmol), pivalato de cesio (4,41 g, 18,9 mmol), $[Cp^tRhCl_2]_2$ (166 mg, 0,236 mmol) y trifluoroetanol (47 ml, 0,2 M). El reactor se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego se realizaron 3 ciclos de purga con gas de propileno. La reacción se calentó hasta 40 °C a 4 bar de gas de propileno durante 3 días. La solución se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 2 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía

en columna flash (40 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 25 ml) para obtener el compuesto del título **NNNN-1** (2,27 g, 66 %, 9:1 r.r.) como un sólido marrón. LCMS [M+H] = 364 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.55 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 3.69 (dd, J=4.0, 12.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.23 (ddd, J=1.3, 6.0, 12.6 Hz, 1H), 1.36 (d, J=7.1 Hz, 3H).

Etapa 4: Síntesis de *ter*-butil-8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-4-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (NNNN-2)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **NNNN-1** (1,20 g, 3,29 mmol), se agregaron DCM (11,0 ml, 0,3 M), DIPEA (0,86 ml, 4,94 mmol), $(Boc)_2O$ (1,08 g, 4,94 mmol) y DMAP (60,4 mg, 0,494 mmol). El matraz se ajustó con un Findenser y se colocó en un bloque de calentamiento. La reacción se calentó a 40℃ durante 16 horas. El matraz se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 2 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **NNNN-2** (1,41 g, 92 %) como una espuma blanca. LCMS [M+H-Boc] = 364 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.55 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.21 (dd, J=2.2, 13.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=3.2, 13.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.33 (d, J=7.1 Hz, 3H).

Etapa 5: Síntesis de *ter-butil*-8-(benciloxi)-6-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (NNNN-3)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **NNNN-2** (1,41 g, 3,04 mmol), se agregaron THF (15 ml, 0,2 M) y complejo de dimetilsulfuro de borano (1,44 ml, 15,2 mmol). El matraz se ajustó con un Findenser y se transfirió a un bloque de calentamiento. La reacción se calentó a 70 ℃ durante 30 minutos. El matraz se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición por goteo de metanol

hasta que la evolución de gas se completó, y la posterior dilución con heptano. La solución se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 10 % de EtOAc/heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **NNNN-3** (1,13 g, 82 %) como una espuma blanca. LCMS [M+H-Boc] = 350 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.47 - 7.30 (m, 5H), 6.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.18 - 4.79 (m, 3H), 4.26 - 3.96 (m, 2H), 3.28 - 2.95 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Etapa 6: Síntesis de *ter*-butil-8-(benciloxi)-5-fluoro-6-formil-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (NNNN-4)

Nota: nBuLi se tituló, el THF se secó en tamices moleculares 4A activados, y las agujas de las jeringas se secaron en el horno a 85 C al vacío antes de usarlas.

Un matraz de fondo redondo que contenía **NNNN-3** (1,00 g, 2,22 mmol) se secó en alto vacío durante la noche, equipado con una barra agitadora magnética, y se purgó con argón en vacío dinámico. Al matraz se agregó THF (11,0 ml, 0,2 M), y la solución se enfrió hasta -78 °C con un baño de AcMe/hielo seco. A la solución enfriada se agregó por goteo *n*-butil litio (1,7 ml, 2,30 mmol) para inducir el intercambio metal-halógeno. La reacción se agitó a -78 °C en argón durante 30 minutos.

Nota: La reacción se tornó naranja brillante después de la adición por goteo de nBuLi.

A la solución se agregó por goteo DMF (0,26 ml, 3,4 mmol) a -78 °C. En esta etapa, el baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente.

Nota: La reacción se tornó amarillo pálido después del calentamiento hasta temperatura ambiente.

La reacción se inactivó en forma inversa mediante la adición de la solución de reacción a NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con 4 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto del título **NNNN-4** (885 mg, >95 %) como un sólido ceroso blanco. LCMS [M+H-Boc] = 300 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.34 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.29 - 4.87 (m, 3H), 4.32 - 4.03 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Etapa 7: Síntesis de *ter*-butil-8-(benciloxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (NNNN-5)

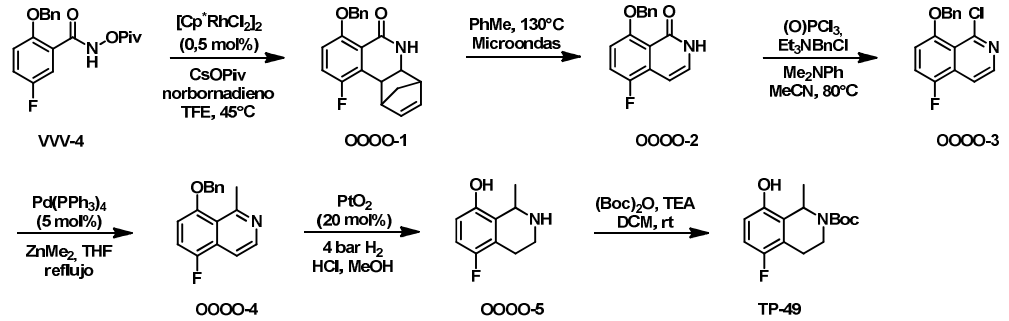
Un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **NNNN-4** (1,77 g, 4,43 mmol), se purgó con argón en vacío dinámico. El vial se cargó con DCM (44 ml, 0,1 M), y la solución se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó por goteo DAST (1,46 ml, 11,1 mmol). El baño de hielo se retiró, y la solución se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó en argón durante 24 horas. Durante el transcurso de la reacción, se agregaron 2 alícuotas adicionales de DAST (1,46 ml, 11,1 mmol) después de 12 y 17 horas, respectivamente, para impulsar la conversión (7,5 equivalentes de DAST total). La reacción se inactivó mediante la adición por goteo de $NaHCO_3$ acuoso saturado. **PRECAUCIÓN**: Se produce una evolución rápida de gas de CO_2 durante la inactivación. El contenido del vial se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto del título **NNNN-5** (1,59 g, 85 %) como una goma de color amarillo pálido. LCMS [M+H-Boc] = 322 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.49 - 7.29 (m, 5H), 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.22 - 4.90 (m, 3H), 4.27 - 4.02 (m, 2H), 3.28 - 2.96 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 3H).

Etapa 8: Síntesis de *ter*-butil-6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (TP-48)

A un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **NNNN-5** (1,65 g, 3,91 mmol), se agregó metanol (78 ml, 0,05 M). A la solución se agregó 10 % en peso de Pd/C (417 mg, 0,391 mmol), y la solución se purgó con gas de hidrógeno en vacío dinámico. La reacción se agitó vigorosamente a 1 atm de hidrógeno durante 1,5 horas. La reacción se filtró sobre celite, los sólidos se lavaron con DCM, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto del título **TP-48** (1,15 g, 88 %) como una espuma blanca. LCMS [M+H-Boc] = 232 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.00 - 6.65 (m, 2H), 5.22 - 4.79 (m, 1H), 4.29 - 3.94 (m, 2H), 3.28 - 2.95 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 9H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3H).

Esquema OOOO - Síntesis de *ter*-butil-5-fluoro-8-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (TP-49)

Esquema OOOO



Etapa 1: Síntesis de 7-(benciloxi)-10-fluoro-1,4a,5,10b-tetrahidro-1,4-metanofenantridin-6(4*H*)-ona (OOOO-1)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron **VVV-4** (2,29 g, 6,63 mmol), pivalato de cesio (3,10 g, 13,3 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (20,5 mg, 0,0332 mmol) y trifluoroetanol (33 ml, 0,2 M). El matraz se tapó con un tapón de goma, y se agregó norbornadieno (0,74 ml, 7,29 mmol). El matraz se colocó en un manto calefactor, y la reacción se calentó hasta 45 ℃ durante 40 minutos. El matraz se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, luego DCM, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 1 porción de agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a secar en alto vacío para obtener el compuesto del título **OOOO-1** como un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H] = 336 observado.

Etapa 2: Síntesis de 8-(benciloxi)-5-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona (OOOO-2)

A un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó **OOOO-1** (~6,63 mmol) como una solución en tolueno (15 ml, 0,44 M). El vial se selló con una tapa de teflón y se colocó en un reactor de microondas. La reacción se calentó hasta 130℃ durante 1 hora. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo con DCM y se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a secar en alto vacío para obtener el compuesto del título **OOOO-2** (1,79 g, >95 %) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H] = 270 observado. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.07 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m,

1H), 7.00 (dd, J=4.2, 9.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H).

Etapa 3: Síntesis de 8-(benciloxi)-1-cloro-5-fluoroisoquinolina (OOOO-3)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se agregaron cloruro de benciltrietilamonio (846 mg, 3,71 mmol) y **OOOO-2** (500 mg, 1,86 mmol) como una solución en acetonitrilo (19 ml, 0,1 M). El vial se selló con una tapa de teflón, y se agregó dimetilanilina (0,35 ml, 2,79 mmol), y luego se agregó por goteo oxicloruro de fósforo (1,04 ml, 11,1 mmol). El vial se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 80 °C durante 10 minutos. La solución se concentró, y el residuo crudo se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 2 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **OOOO-3** (465 mg, 87 %) como un sólido naranja claro. LCMS [M+H] = 288 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.32 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 4H), 6.97 (dd, J=4.3, 8.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

Etapa 4: Síntesis de 8-(benciloxi)-5-fluoro-1-metilisoquinolina (OOOO-4)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron **OOOO-3** (422 mg, 1,47 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (84,7 mg, 0,0733 mmol). El vial se tapó con un tapón de goma y se purgó con argón en vacío dinámico. Al vial se agregó THF (7,33 ml, 0,2 M), luego se agregó por goteo dimetilzinc (2,20 ml, 4,40 mmol). El vial se selló con una tapa de teflón y se colocó en un bloque de calentamiento. La reacción se sometió a reflujo a 75 °C durante 1 hora. El vial se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición por goteo de NH_4Cl acuoso saturado. La solución se transfirió a una ampolla de decantación con DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener (356 mg) de un sólido naranja claro. El material aislado se volvió a someter a cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano a 10

% de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **OOOO-4** (310 mg, 79 %) como un sólido blanco. El sólido aislado se usó en la siguiente etapa con ~80 % de pureza en función del análisis de ^{1}H NMR. LCMS [M+H] = 268 observado. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) d = 8.43 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

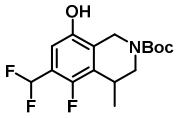
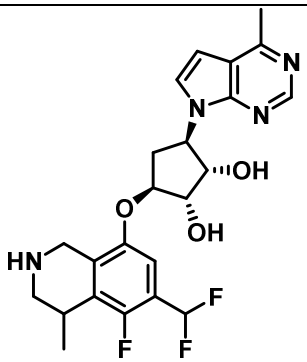
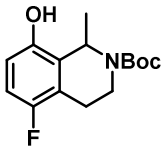
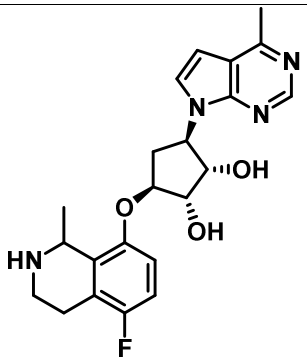
Etapa 5: Síntesis de 5-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (OOOO-5)

A un reactor de acero se agregaron **OOOO-4** (250 mg, 0,935 mmol), PtO_2 (42,5 mg, 0,187 mmol), etanol (15 ml) y ácido acético (0,5 ml). La solución se hidrogenó a 45 psi de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con etanol. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **OOOO-5** (178 mg, >95 %) como un sólido levemente amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 4.69 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H)

Etapa 6: Síntesis de ter-butil 5-fluoro-8-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (TP-49)

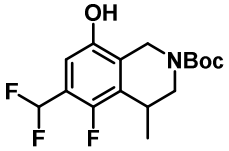
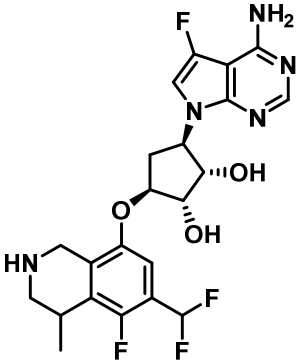
A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **OOOO-5** (130 mg, 0,717 mmol), se agregaron metanol (10 ml, 0,07 M), $(Boc)_2O$ (157 mg, 0,717 mmol) y trimetilamina (145 mg, 1,43 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 2,5 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (20 g de SiO_2, Isco, 25 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título **TP-49** (158 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.55 (dd, *J*=4.4, 8.7 Hz, 1H), 5.54 - 5.20 (m, 1H), 4.32 - 4.03 (m, 1H), 3.36-3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

Los Ejemplos 211 - 214 se realizaron de manera similar a los Ejemplos 182 & 183 (Esquema YYY) a partir de la tetrahidroisoquinolina racémica adecuada en la Etapa 1 y separando los diastereómeros antes de la desprotección final.

Ejemplos 211 & 212: TP-48 		463 observado [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.14 - 6.80 (m, 3H), 5.32 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3H). **Ejemplo 212 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.14 - 6.77 (m, 3H), 5.32 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.64 (br dd, J=5.0, 8.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.51 - 3.30 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 3H).
Ejemplos 213 & 214: TP-49 		413 observado [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo 213 (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.03 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 2H), 5.39 (q, J=9.1 Hz, 1H), 4.79 (br

			dd, J=4.9, 9.3 Hz, 3H), 4.27 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.19 - 2.95 (m, 6H), 2.29 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 1.75 (d, J=6.5 Hz, 3H). **Ejemplo 214 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d4) ?= 9.03 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 5.37 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 3H), 4.22 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 2.99 (m, 6H), 2.38 (ddd, J=3.9, 9.7, 13.8 Hz, 1H), 1.75 (d, J=6.6 Hz, 3H)

Los Ejemplos 215 & 216 se realizaron de manera similar a los Ejemplos 182 & 183 (Esquema YYY) a partir de la tetrahidroisoquinolina racémica adecuada en la Etapa 1, realizando aminólisis de manera similar a la Etapa 4 (Esquema NN) y separando los diastereómeros antes de la desprotección final.

Ejemplos 215 & 216: **TP-48** 		482 observado [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)ciclopentan-1,2-diol **Ejemplo 215 (Isómero 1)** - ^{1}H NMR (400MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 - 6.88 (m, 2H), 5.36 - 5.21 (m, 1H), 4.87 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 4.57 (br dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.41 (d,

			J=6.5 Hz, 3H). **Ejemplo 216 (Isómero 2)** - ^{1}H NMR (400Mhz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 - 6.85 (m, 2H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 4.86 (br d, J=1.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 3H), 3.02 (ddd, J=7.5, 9.2, 14.9 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Métodos de ensayo bioquímico

Los compuestos se solubilizaron en DMSO y se diluyeron en serie, usando diluciones de tres veces, en 100 % de DMSO a una concentración 50 veces mayor que la concentración de ensayo deseada. Después de la dilución, se agregó 1 ul a una placa de microtitulación de 96 cavidades vacía. El complejo de proteínas PRMT5/MEP50 se combinó con el péptido H4(1-21) (SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV) en amortiguador de ensayo de PRMT5 (50 mM de Tris, pH 8,5, 50 mM de NaCl, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA, 1 mM de TCEP), y se agregaron 44 ul a la placa de microtitulación que contenía el compuesto. S-adenosil-L-metionina (SAM) se preparó combinando SAM etiquetado con ^{3}H y SAM no etiquetado en amortiguador de ensayo de PRMT5, de manera que la concentración final de SAM fue de 10 uM y la actividad específica fue de 0,2 uCi/ul. La reacción se inició agregando 5 ul de reserva de SAM a la placa de microtitulación. Las condiciones de reacción finales fueron: 10 nM de complejo PRMT5/MEP50, 200 nM de péptido y 1 uM de SAM. Después de una incubación de 25 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con la adición de 100 ul de TCA al 20 %. El producto del péptido 3H se capturó usando una placa de filtro de 96 cavidades (MSIPN4B, Millipore) y se lavó 5 veces con amortiguador de PBS. Se agregó fluido de centelleo (100 ul) a la placa de filtro seca y se contó en un contador de centelleo líquido. Los valores IC_{50} se determinaron incluyendo los datos en la ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros estándar usando el *software* de Pfizer registrado.

Los resultados para el ensayo bioquímico de los ejemplos se resumen en la

Tabla 1 y se muestran como valores IC_{50} en µM.

Tabla 1

Inhibición de la enzima PRMT5

Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)
1	0,510	56	0,002	111	0,028	166	0,003
2	8,382	57	0,048	112	0,004	167	
3	0,032	58	0,289	113	0,001	168	
4	0,681	59	5,743	114	0,004	169	0,037
5	0,025	60	>200	115	0,147	170	0,001
6	0,423	61	2,124	116	0,257	171	0,014
7	0,120	62	0,025	117	0,005	172	1,285
8	3,389	63	1,057	118	0,002	173	0,003
9	0,060	64	>200	119	0,001	174	
10	0,941	65	>200	120	0,001	175	0,005
11	0,020	66	0,004	121	0,001	176	0,002
12	0,478	67	>200	122	0,003	177	0,004
13	0,016	68	>200	123	0,002	178	0,002
14	0,719	69	>200	124	0,002	179	0,001
15	>200	70	13,56	125	0,001	180	0,003
16	>200	71	0,069	126	0,001	181	0,001
17	2,767	72	0,022	127	0,009	182	0,002
18	3,701	73	6,885	128	0,001	183	0,001
19	0,064	74	63,29	129	0,001	184	0,001
20	17,09	75	37,85	130	0,001	185	0,006
21	0,217	76	143,59	131	0,001	186	0,012
22	0,003	77	0,065	132	0,002	187	0,971
23	0,572	78	0,001	133	0,001	188	0,004
24	0,071	79	0,083	134	0,001	189	0,604
25	0,056	80	0,130	135	10,22	190	0,001
26	0,704	81	1,666	136	11,11	191	0,001
27	0,449	82	0,991	137	0,123	192	0,055
28	5,769	83	0,020	138	0,002	193	0,180
29	>200	84	0,002	139	0,001	194	0,001
30	>200	85	0,002	140	0,017	195	0,001
31	0,466	86	0,004	141	3,931	196	0,001
32	15,69	87	0,002	142	0,011	197	0,001
33	3,580	88	0,001	143	0,006	198	0,001
34	59,47	89	0,001	144	0,077	199	0,091
35	0,150	90	0,002	145	0,011	200	0,001

Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	IC50 de PRMT5 (uM)
36	2,697	91	0,001	146	0,027	201	0,310
37	0,266	92	0,001	147	0,024	202	0,001
38	15,71	93	0,001	148	0,002	203	0,001
39	0,114	94	0,001	149	0,069	204	0,002
40	2,045	95	0,006	150	0,071	205	0,001
41	0,046	96	0,019	151	0,078	206	0,002
42	1,387	97	0,065	152	0,008	207	0,024
43	0,879	98	0,011	153	0,005	208	0,008
44	16,97	99	0,002	154	0,001	209	0,005
45		100	0,001	155	0,002	210	0,001
46	0,297	101	0,001	156	0,107	211	0,001
47	29,47	102	0,001	157	0,004	212	0,001
48	0,005	103	0,001	158	>200	213	0,001
49	0,105	104	0,001	159	0,005	214	0,008
50	18,89	105	0,001	160	0,009	215	0,001
51	0,676	106	0,002	161	0,201	216	0,001
52	0,906	107	0,001	162	0,042		
53	0,006	108	0,001	163	>200		
54	0,126	109	0,001	164	0,004		
55	0,002	110	0,008	165	0,002		

Ensayo de proliferación de A549

Las células de adenocarcinoma pulmonar A549 (American Type Culture Collection) se mantuvieron en medio de cultivo de DMEM (Life Technologies) enriquecido con 10 % v/v de suero bovino fetal inactivado por calor (Sigma) y se cultivaron a 37°C, 5 % de CO_2. Las células A549 de crecimiento exponencial se colocaron en placas tratadas con cultivo de tejido negro de 96 cavidades (Corning) a una densidad de 2500 células/ml en un volumen de 100 µl de medio de cultivo y se adhirieron durante la noche a 37°C, 5 % de CO_2. El día siguiente, las placas de compuestos se prepararon haciendo diluciones de 3,3 veces de 9 puntos en DMSO con una concentración máxima de 10 mM. Los compuestos se diluyeron adicionalmente en medio de cultivo, y se agregaron 11 µl a las células (la concentración máxima final del ensayo fue de 10 µM, y el DMSO fue de 0,2 %). Las células se incubaron con compuesto a 37°C, 5 % de CO_2 durante 7 días, con reemplazo de medios y compuestos el día 4. La viabilidad celular se evaluó el Día 7 agregando 100 µl de reactivo Cell Titer Glo (Promega) a la placa para medir la cantidad de ATP presente en las células. La

luminiscencia se leyó usando el lector *multilabel* Envision 2104 (Perkin Elmer). El 50 % de concentración inhibidora (IC_{50}) se determinó usando un modelo de ajuste de 4 parámetros normalizado al control con DMSO en la respuesta a la dosis.

Los resultados para el ensayo de proliferación de A549 de los ejemplos se resumen en la Tabla 2 y se muestran como valores IC50 en µM.

Tabla 2

IC50 de proliferación de células A549

Ejemplo	IC50 de células A549 (uM)	Ejemplo	IC50 de células A549 (uM)	Ejemplo	IC50 de células A549 (uM)	Ejemplo	IC50 de células A549 (uM)
3	1,098	100	0,185	138	1,477	195	0,022
5	0,932	101	0,112	139	0,637	196	0,003
11	1,394	102	0,192	140	2,380	197	3,461
13	0,971	103	0,201	143	1,402	198	3,822
19	1,072	104	0,460	146	7,069	200	0,140
22	0,135	105	0,383	148	4,883	202	1,765
25	1,673	106	3,847	154	0,002	203	0,677
48	0,192	107	0,991	159	5,199	204	0,720
53	0,227	108	0,163	160	0,405	205	0,248
55	3,168	109	0,067	164	3,859	206	6,548
56	0,378	114	3,940	165	0,766	207	1,479
66	6,813	117	7,141	166	0,039	210	1,546
77	1,123	118	4,840	169	0,743	211	0,014
78	1,615	119	0,556	173	3,572	212	0,002
84	0,500	120	0,442	175	3,229	213	1,198
85	0,920	121	0,938	176	1,563	214	1,081
86	1,840	122	4,478	177	2,374	215	0,001
87	0,296	123	0,452	178	4,057	216	0,006
88	0,545	124	3,828	180	0,159		
89	0,195	125	0,637	181	1,140		
90	0,948	126	0,498	182	2,180		
91	0,119	128	0,597	183	0,136		
92	0,312	129	1,045	184	1,398		
93	0,140	130	0,983	186	9,533		
94	0,115	131	0,482	188	6,473		
95	8,130	132	2,751	190	0,007		
98	1,494	133	0,443	191	7,017		
99	0,728	134	0,640	194	0,111		

Biología molecular

El gen que codifica el marco abierto de lectura (ORF) de PRMT5 de extensión completa se fusionó directamente en Ala2 con la secuencia MDYKDDDDKGRAT que codifica la etiqueta Flag (SEQ ID: 1), y las MEP50 no etiquetadas de extensión completa (SEQ ID: 2) se optimizaron mediante codones para la expresión en mamíferos y se sintetizaron mediante GenScript, Piscataway, NJ. Los genes sintetizados se clonaron en el vector de expresión en células de insecto pFASTBac Dual (Life Technologies) usando procedimientos estándares de clonación con enzimas de restricción. En el constructo final, el ORF de PRMT5 estaba bajo el control del promotor de polihedrina (polH) mientras que el ORF de MEP50 estaba bajo el control del promotor p10. Además, MEP50 (SEQ ID: 2) se subclonó en el vector pFASTBac1 usando procedimientos estándares de clonación con enzimas de restricción.

Expresión de proteínas

Los virus se generaron usando protocolos estándares de generación viral Bac-to-Bac (Life Technologies) y se extendieron a reservas de pase dos (P2) de alta titulación. La sobreexpresión de proteínas se produjo en células Sf21 de crecimiento exponencial infectadas en 2x106 con reserva viral P2 cuando MOI=1 del virus del constructo dual PRMT5-Mep50 y el virus del constructo Mep50 en una relación 1:1. El protocolo de coexpresión se usó para enriquecer Mep50 adicional para la formación de heterodímeros FlagPRMT5-Mep50. Las células se cultivaron 72 h después de la infección mediante centrifugación, y el pelet congelado se conservó a -80 °C.

Purificación de proteínas

El complejo FlagPRMT5-Mep50 se purificó del lisado celular mediante cromatografía de afinidad a Flag. Las células se lisaron en 50 mM de Tris 7.5, 200 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 0,25 mM de TCEP enriquecido con un cóctel de inhibidores de proteasa sin EDTA (Roche). Se agregaron 1,5 ml de amortiguador de lisis cada 1 g de pelet congelado. El lisado clarificado se obtuvo mediante centrifugación de lisado celular a 10.000 g durante 1 h a 4 C. Se agregaron 5 ml de agarosa M2 anti-FLAG (Sigma) durante 3 h al lisado clarificado para aislar FlagPRMT5-Mep50. Después de la fijación en lotes durante 3 h a 4 C, la resina Flag unida a FlagPRMT5-Mep50 se lavó con 20 volúmenes de columnas (CV) de 50mM de Tris 7.5, 200 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 0,25 mM de TCEP, luego el complejo FlagPRMT5-Mep50 se eluyó usando 3 CV de 50 mM de Tris 7.5, 200 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 0,25 mM de TCEP

enriquecida con 200 ug/ml de péptido FLAG (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Mep50 se volvió a purificar usando una columna S300 26/600 (GE Healthcare) previamente equilibrada con 2 CV de 25 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 5 % de glicerol, 0,5 mM de amortiguador de TCEP. Las fracciones pico que contenían el complejo FlagPRMT5-Mep50 se concentraron a 1,6 mg/ml, se congelaron rápidamente en pequeñas alícuotas usando nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

Secuencias

SEQ ID: 1

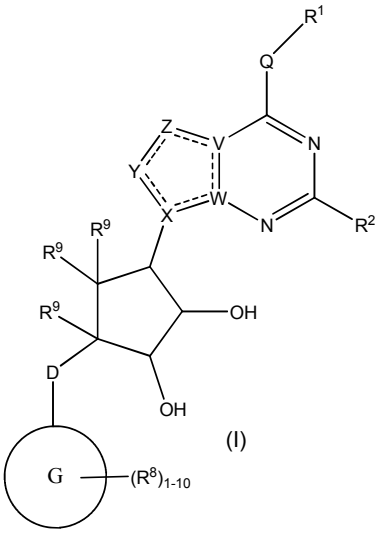
MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGFDFLCMPVFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRNSEAAML
QELNFGAYLGLPAFLLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDII
ENAPTTHTEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAVALEIGADLPSNHVIDRWLGEPIKA
AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNHHSEKEFCSYLQYLEYLS
QNRPPPNAYELFAKGYEDYLQSPLQPLMDNLESQTYEVFEKDPIKYSQYQQAIYKCLLDR
VPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNAVVTLENWQFEE
WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLDGAQHFLKDDGVSIPGEY
TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVVRLHNFHQLSAPQPCFTFSHPNRDP
MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPILFPIKQ
PITVREGQTICVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*

SEQ ID: 2

MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLLGASSLSGRCWAGSLWL
FKDPCAAPNEGFCSAGVQTEAGVADLTWVGERGILVASDSGAVELWELDENETLIVSKFC
KYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICIKVWDLAQQVVLSSYRAHAAQVTCVAASPHKD
SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFGDENGTVSLV
DTKSTSCVLSSAVHSQCVTGLVFSPHSVPFLASLSEDCSLAVLDSSLSELFRSQAHRDFV
RDATWSPLNHSLLTTVGWDHQVVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, NH_2; $(C_1\text{-}C_8)$alquilo o heteroalquilo que tiene 1-8 átomos, o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor, $(C_1\text{-}C_8)$alquileno o heteroalquileno unidos a un átomo en G para formar un anillo fusionado a G, en donde R^3 se sustituye opcionalmente con 1-6 R^8;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

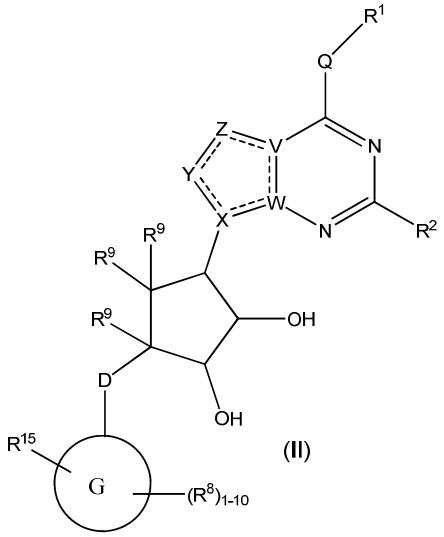
D es $C(R^3)_2$, NR^3, O, S o $S(O)_{1\text{-}2}$;

G es un (C_5-C_{12})arilo, o un sistema de anillos de heteroarilo de 5-12 miembros, fusionado a un sistema de anillos de (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo;
cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)_2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;
en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;
V es N o C si Z está presente, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono, o V es N o CH y forma un enlace doble con W si Z está ausente;
W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;
X es N o C si Y está presente, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono, o X es O, NR^{16} o $C(R^{16})_2$ si Y está ausente, en donde R^{16} es H o metilo;
Y está ausente, es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, o Y está ausente, es hidrógeno o (C_1-C_8)alquilo si Z está ausente, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;
Z está ausente, es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, o Z está ausente, es hidrógeno o (C_1-C_8)alquilo si Y está ausente, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de

4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- está ausente o es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

2. Un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente $A-R^{14}$, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o $-SO_2-$, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o (C_1-C_8)alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, NH_2; (C_1-C_8)alquilo o heteroalquilo que tiene 1-8 átomos, o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor, (C_1-C_8)alquileno o heteroalquileno unidos a un átomo en G para formar un anillo fusionado a G, en donde R^3 se sustituye opcionalmente con 1-6 R^8;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

D es $C(R^3)_2$, O o $S(O)_{1-2}$;

G es un (C_5-C_{12})arilo, sistema de anillos de heteroarilo de 5-12 miembros;

R^{15} es heteroalquilo que tiene 1-8 átomos unidos a un átomo en G y opcionalmente sustituido con 1-6 R^8, o R^{15} es heteroalquileno unido a un átomo en G, opcionalmente sustituido con 1-6 R^8, y unido a un átomo adyacente en G.

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, o R^{10} se selecciona opcionalmente de halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]*doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

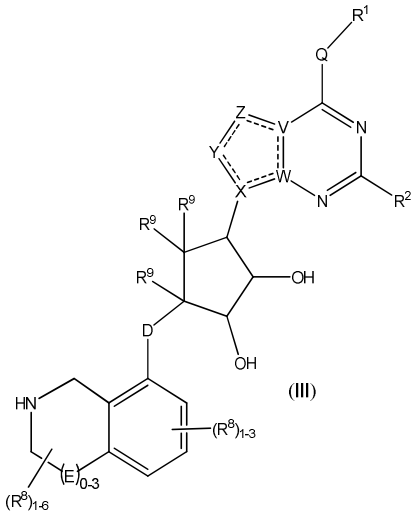
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, o R^{12} se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, iodo, SH, S-(C^1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$ si Z es CR^{12}, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo

o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes,

siempre que D sea S(O)1-2 cuando G sea C_{10}arilo o un heteroarilo de 10 miembros.

3. Un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, hidroxi o NH_2; o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3 también se selecciona de flúor;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

D es $C(R^3)_2$, O o $S(O)_{1-2}$;

E es NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O o $–S(O)_2$;

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

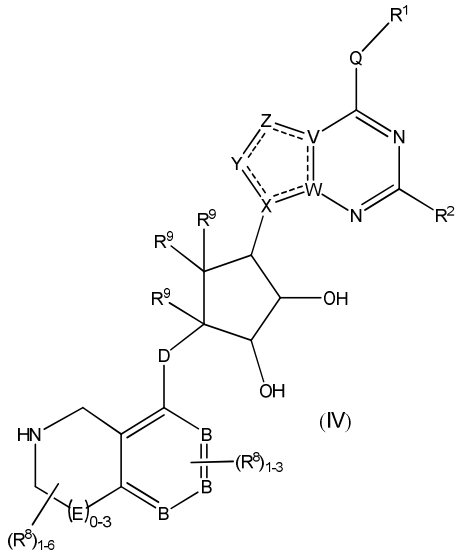
Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]* doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados

de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es $C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

4. Un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi o $N(R^5)_2$, en donde cada R^5 es independientemente hidrógeno o (C_1-C_8)alquilo, o dos R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, hidroxi o NH_2; o cuando D es $C(R^3)_2$, R^3

también se selecciona de flúor;

cada R^9 es independientemente hidrógeno o flúor;

B es N o C;

E es NR^1, CH_2, $C(R^1)_2$, O o $–S(O)_2$;

cada R^8 está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4, $N(R^4)_2$, CN, halógeno y $CON(R^4)^2$, en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar un anillo espiro-cicloalquilo de 4-6 miembros, un anillo fusionado a cicloalquilo o un puente alquileno que abarca G, y en donde dos R^8 se unen opcionalmente para formar carbonilo;

en donde cada R^4 es independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, es (C_1-C_3)alquilo, -C(O)- o -SO_2-, y R^{14} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo o heterociclilo de 3-12 miembros, o dos R^4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q está ausente o es una porción divalente seleccionada de O, S, NH y (C_1-C_8)alquileno;

V es N o C, en donde, si V forma un enlace doble, V es carbono;

W es N o C, en donde, si W forma un enlace doble, W es carbono;

X es N o C, en donde, si X forma un enlace doble, X es carbono;

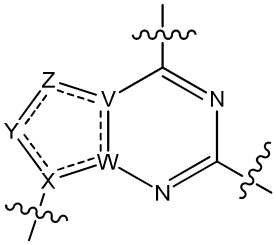
Y es CR^{10}, N, NR^{10}, O o S, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un *[omisión de texto fuente]* doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CR^{10} o N, y en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{11} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o Y es $C(R^{10})_2$, y los dos R^{10} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo;

Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, o dos R^{13} se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde Z no es NR^{12} si X es N, V es C, W es C, e Y es CR^{10}, o Z es

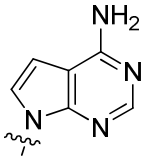
$C(R^{12})_2$, y los dos R^{12} y el carbono al que están asociados forman un carbonilo o un tiocarbonilo; y

cada ----- es un enlace opcional, en donde no más de dos ----- no adyacentes pueden estar presentes.

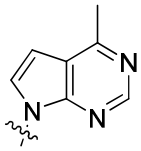
5. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde

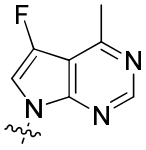


se selecciona de:

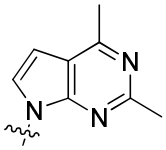


,

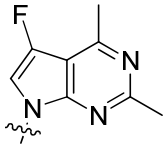




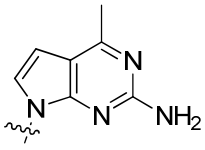
,



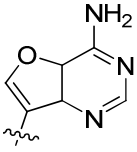
,



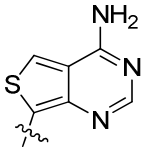
,



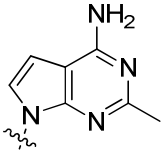
,



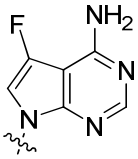
,



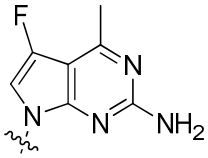
,



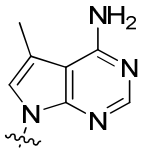
,



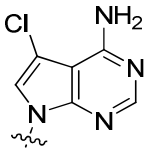
,



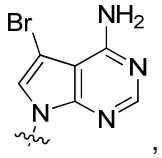
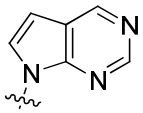
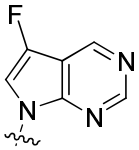
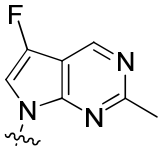
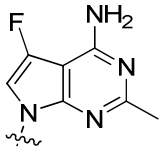
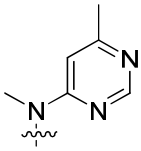
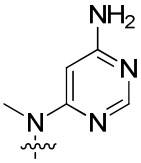
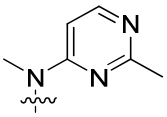
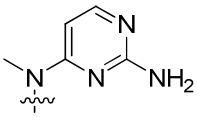
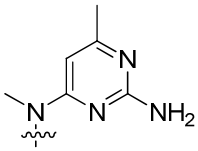
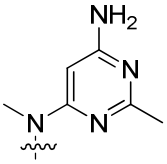
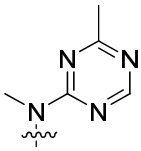
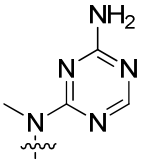
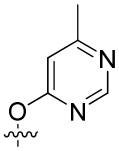
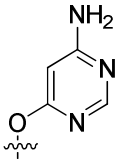
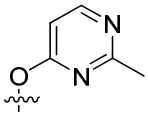
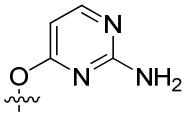
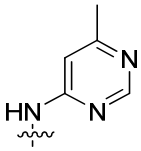
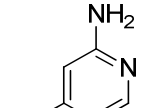
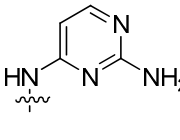
,



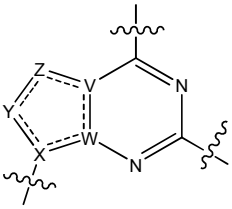
,



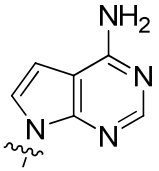
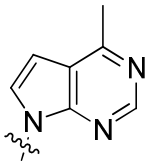
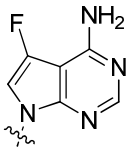
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

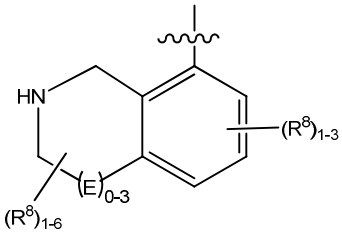
6. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 5, en donde



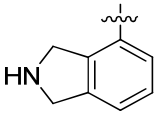
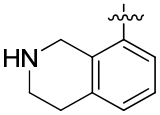
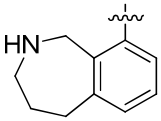
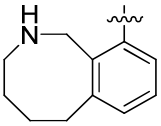
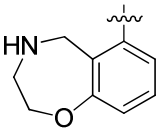
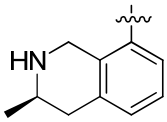
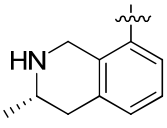
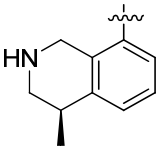
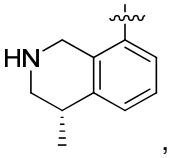
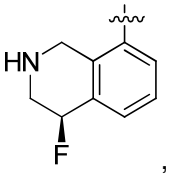
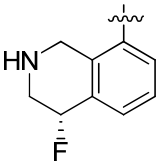
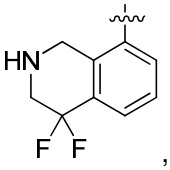
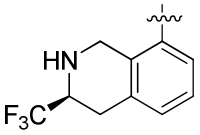
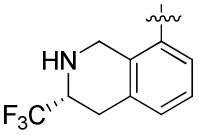
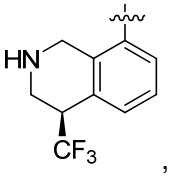
se selecciona de:

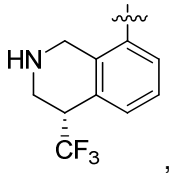
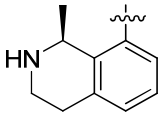
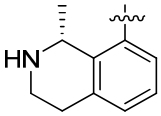
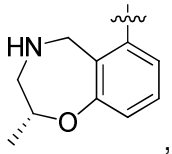
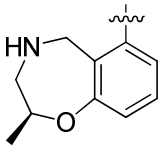
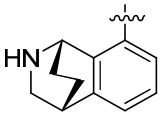
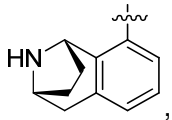
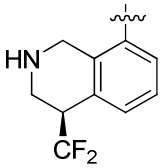
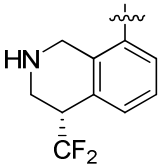
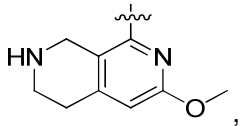
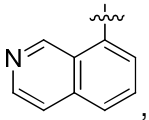
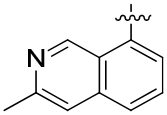
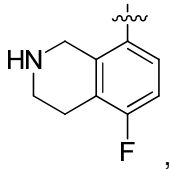
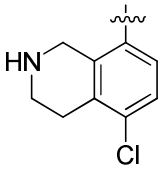
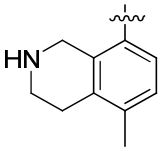
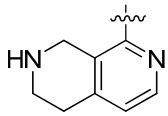
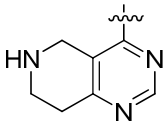
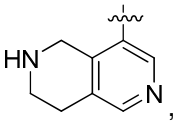
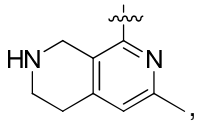
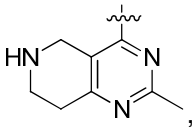
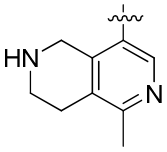
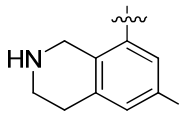
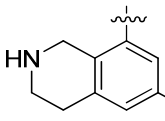
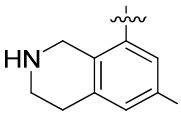
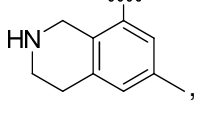
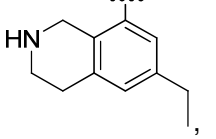
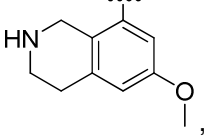

,

y

.

7. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:



se selecciona de:

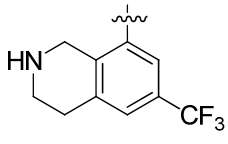
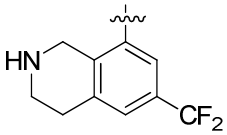
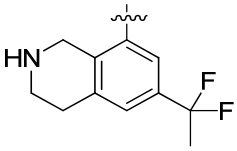
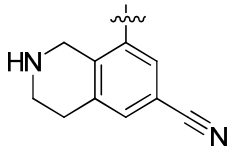
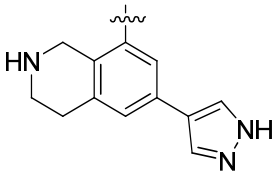
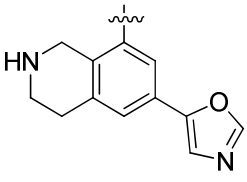
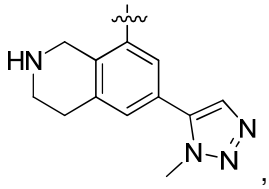
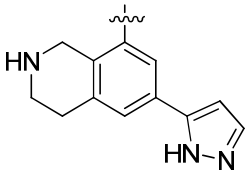
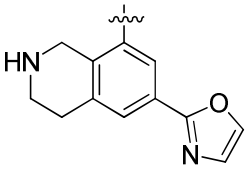
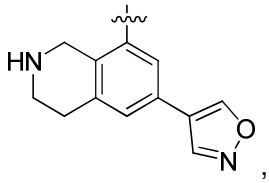
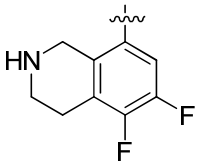
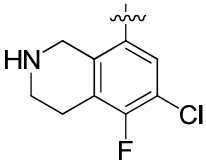
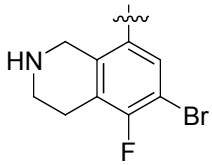
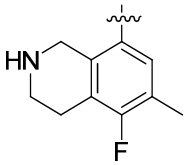
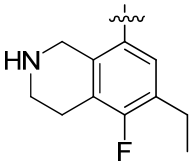
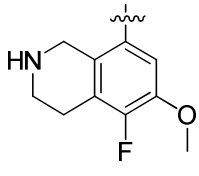
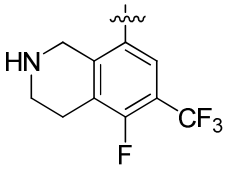
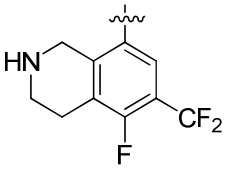
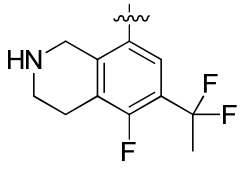
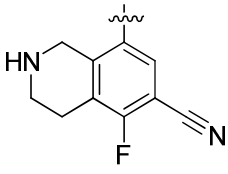
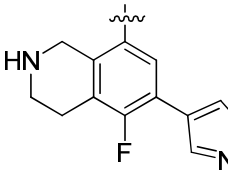

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

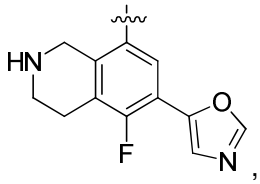
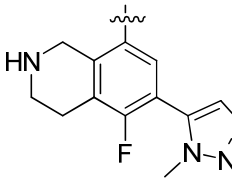
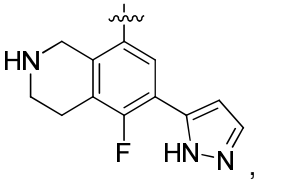

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

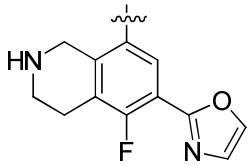
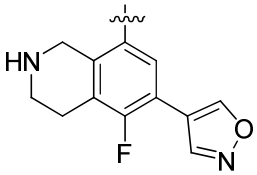
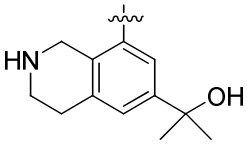
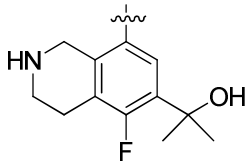
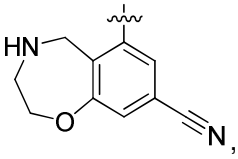
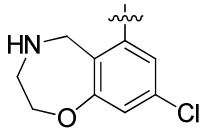
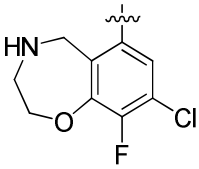
,

,

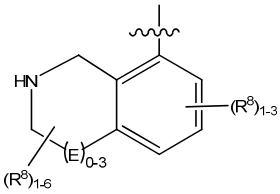
,

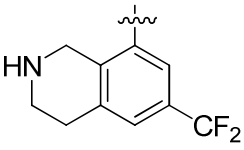
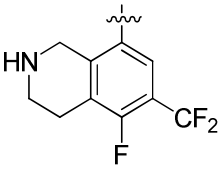





,

,

,

,

,

y

.

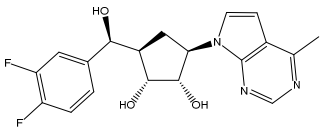
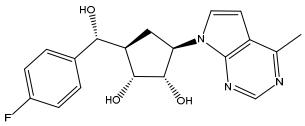
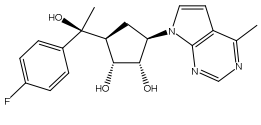
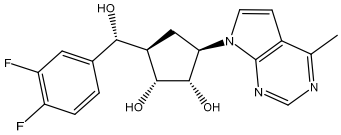
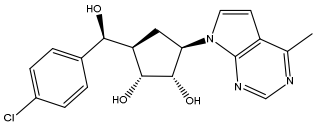
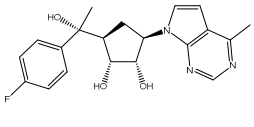
8. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

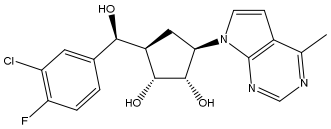
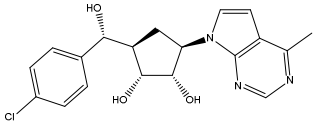
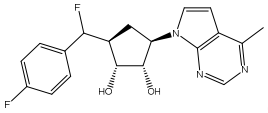
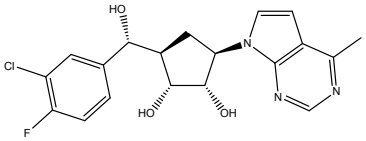
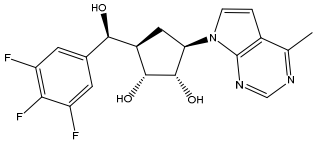
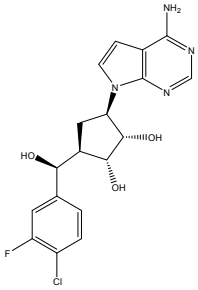
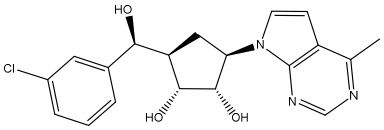
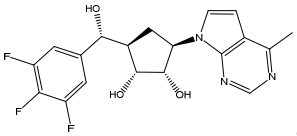
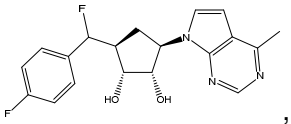
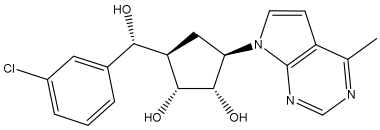
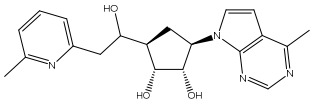
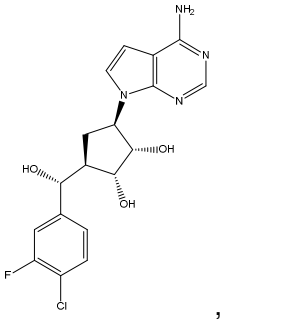
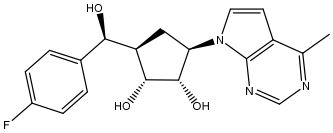
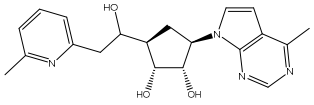
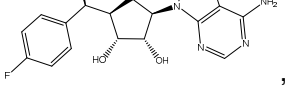


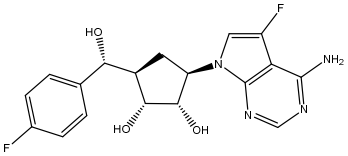
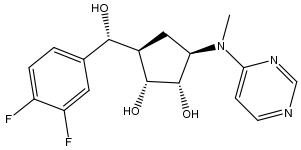
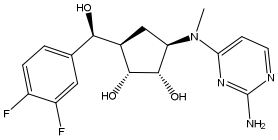
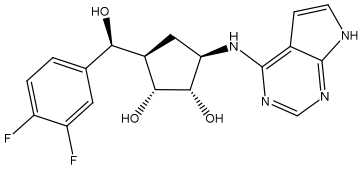
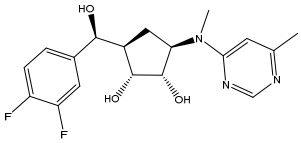
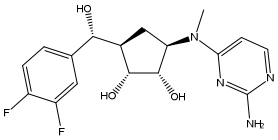
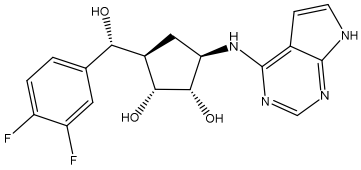
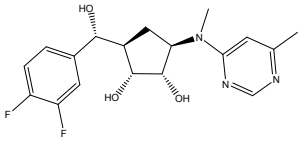
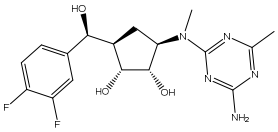
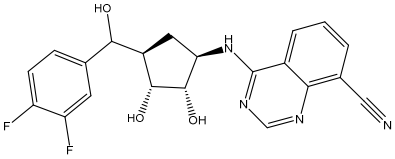
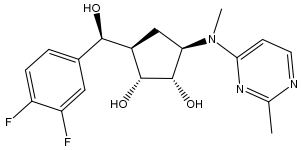
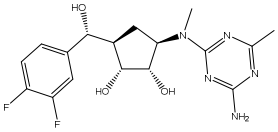
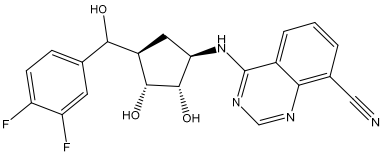
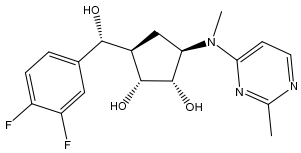
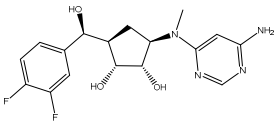
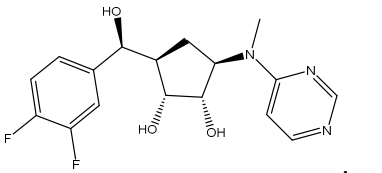
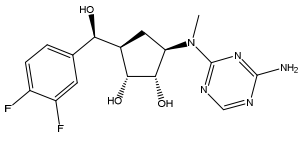
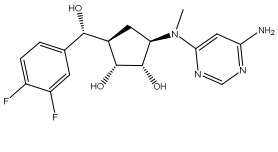
es:


o

.

9. Un compuesto seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

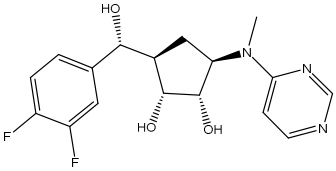
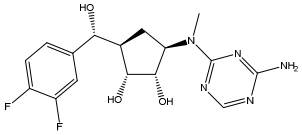
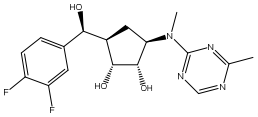
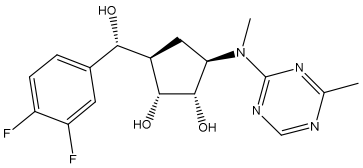
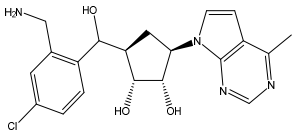
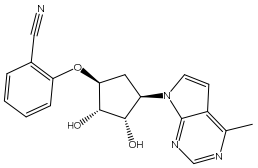
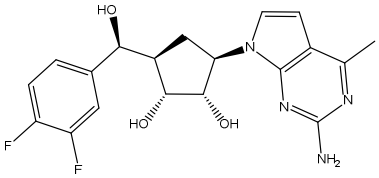
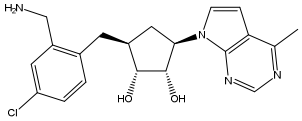
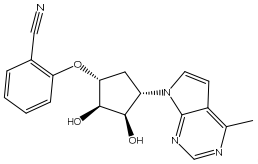
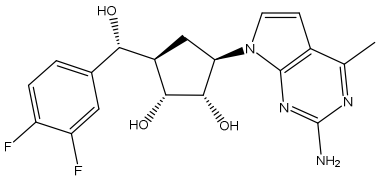
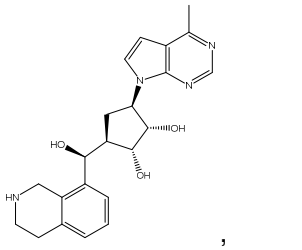
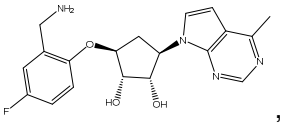
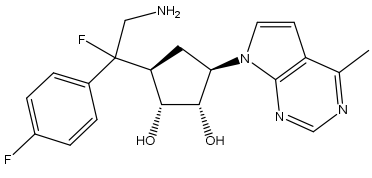
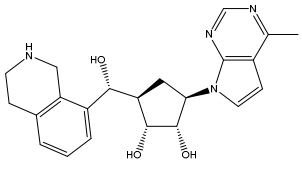
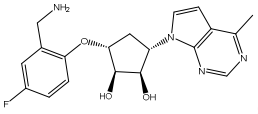
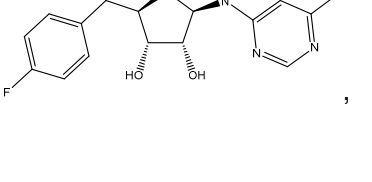
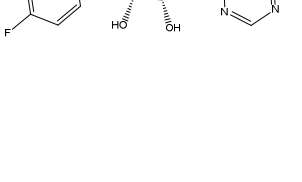
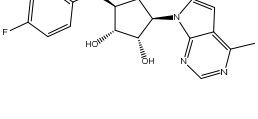

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

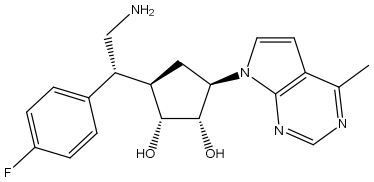
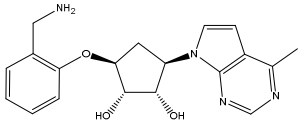
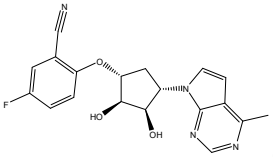
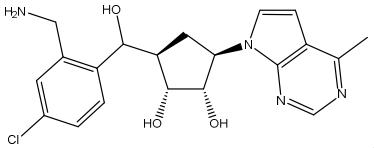
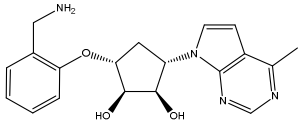
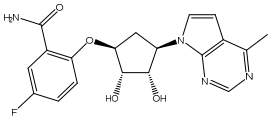
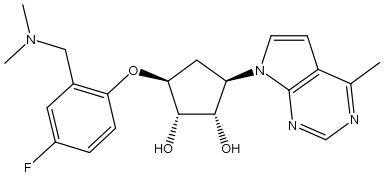
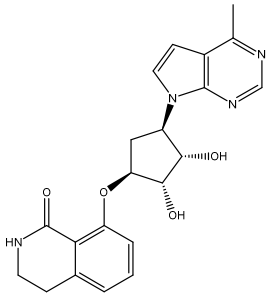
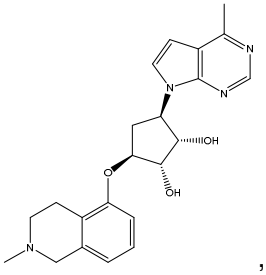
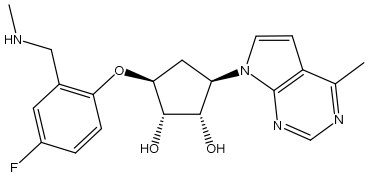
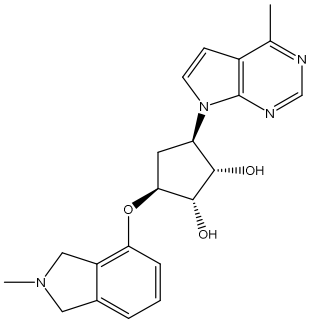
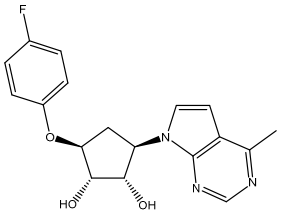
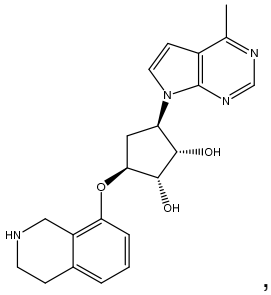
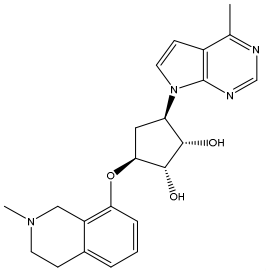
,

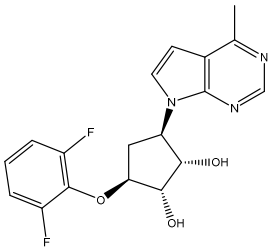

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

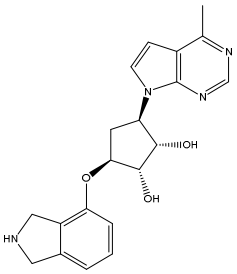
,

,

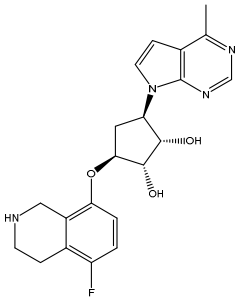

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,



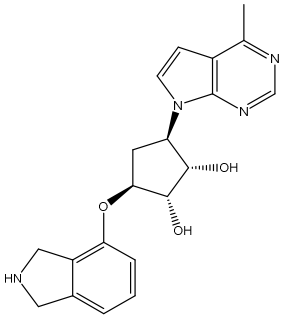
,



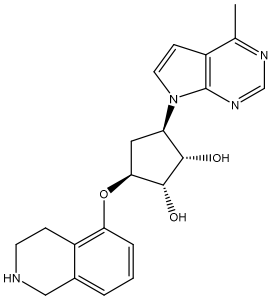
,



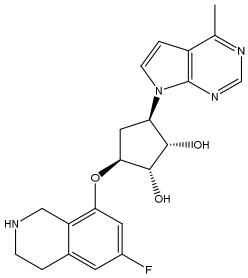
,



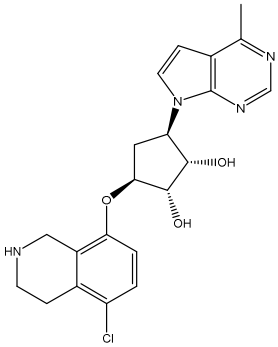
,



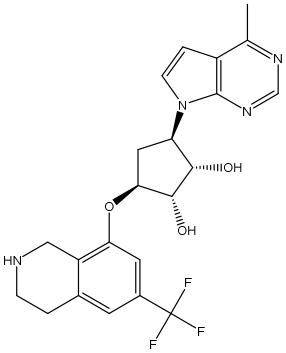
,



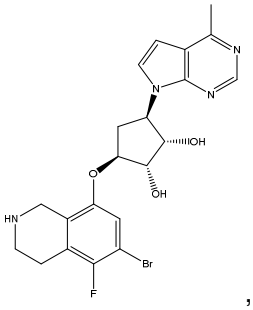
,



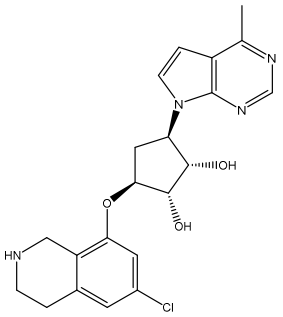
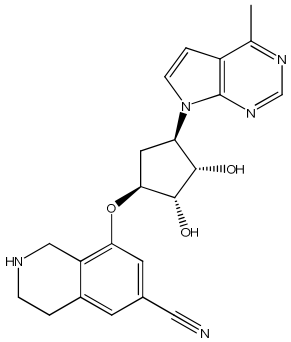
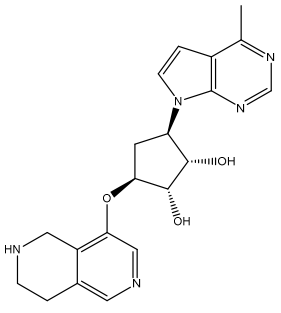
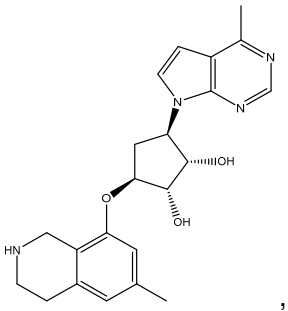
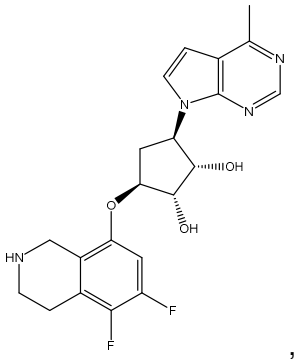
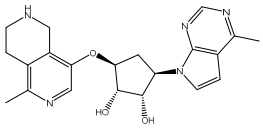
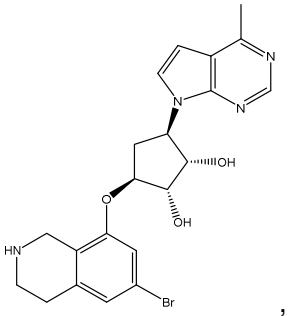
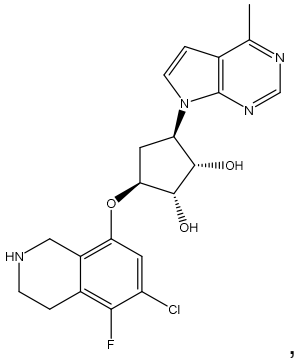
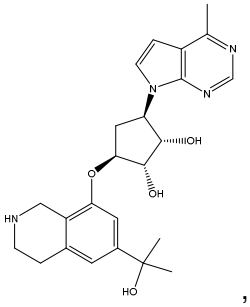
,

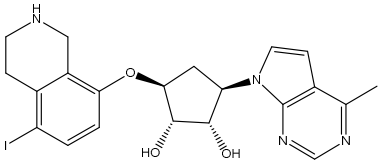
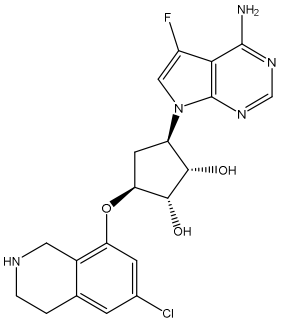
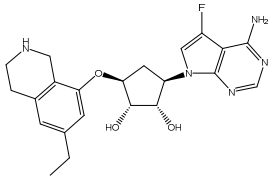
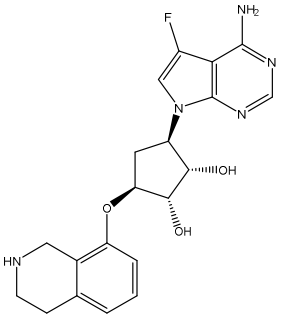
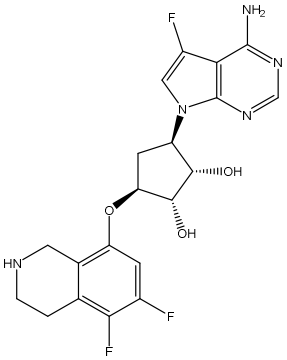
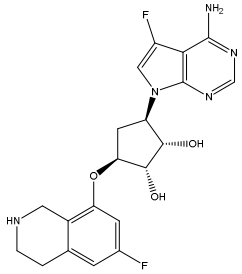
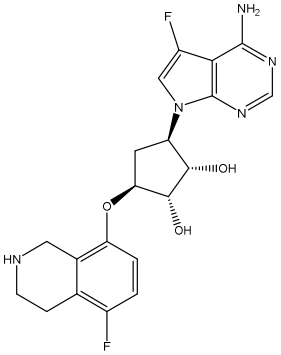
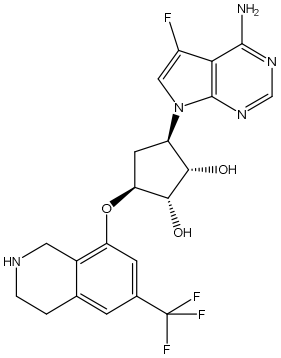
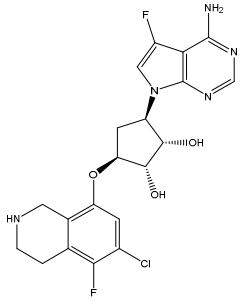
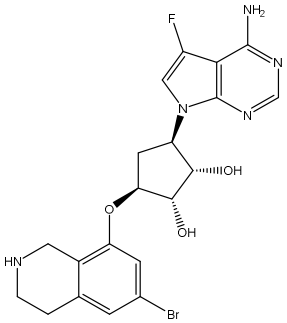
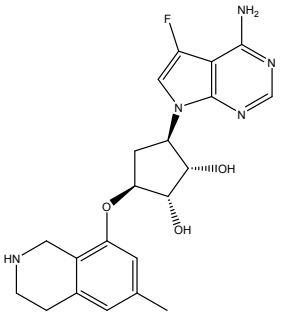
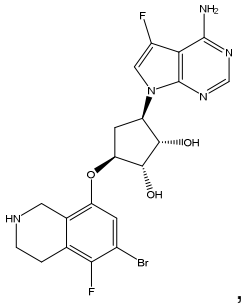


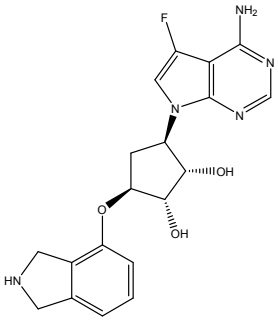
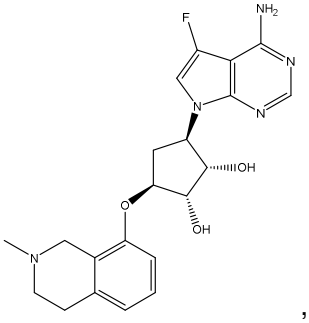
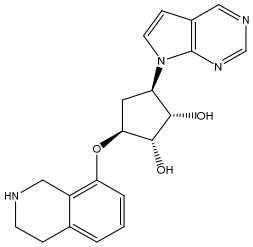
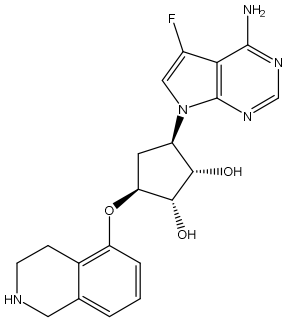
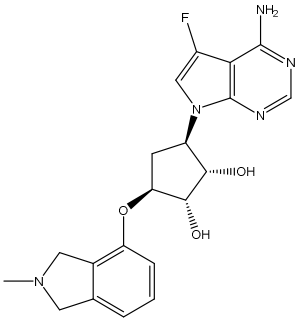
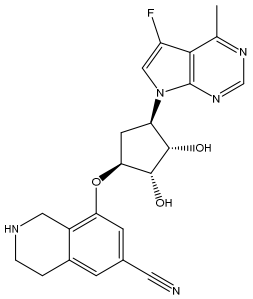
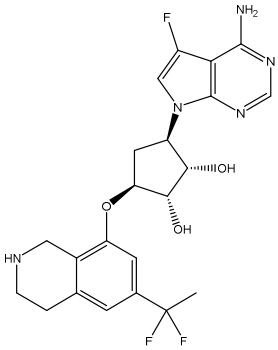
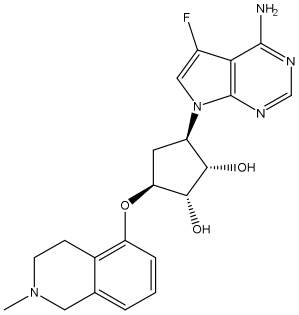
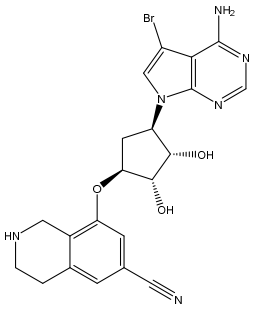
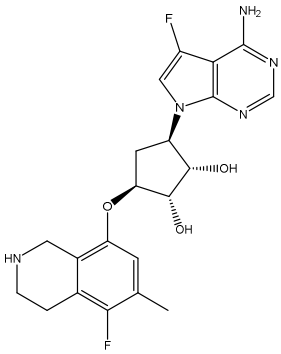
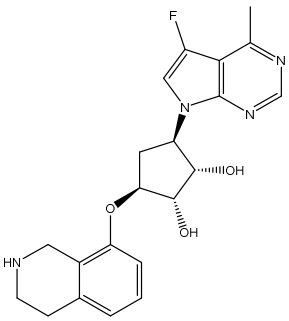
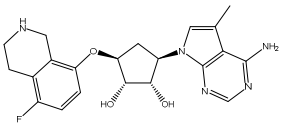
,

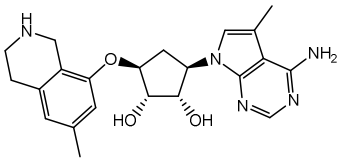
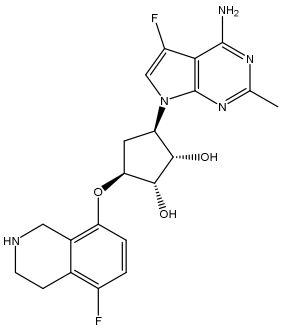
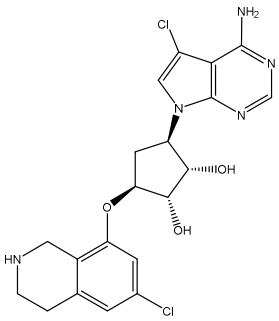
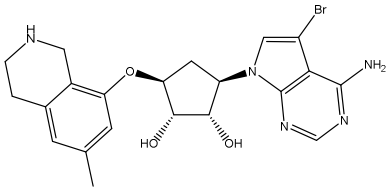
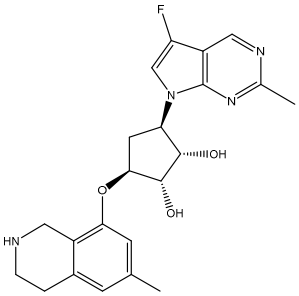
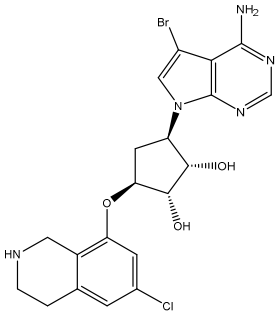
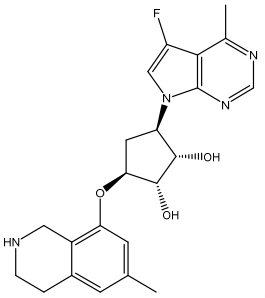
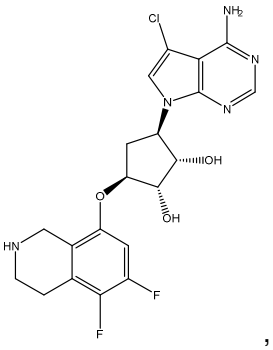
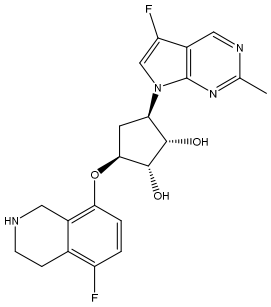
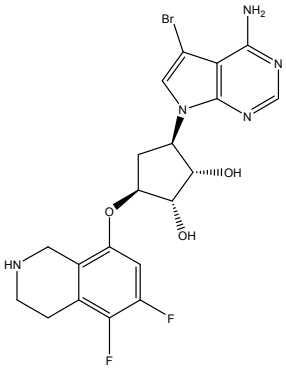
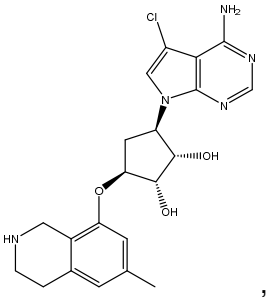
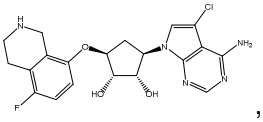


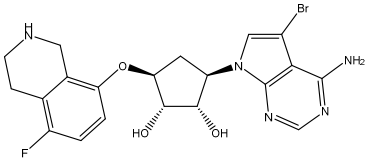
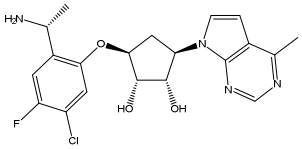
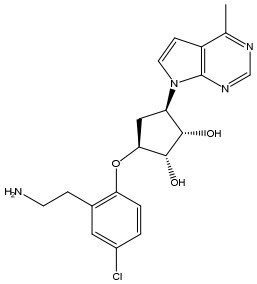
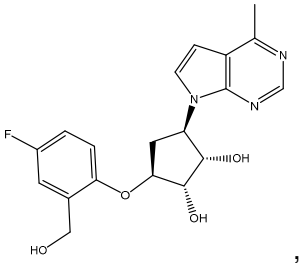
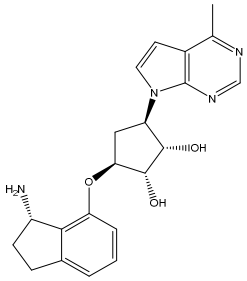
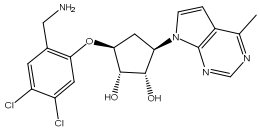
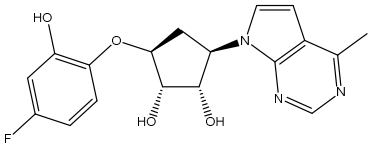
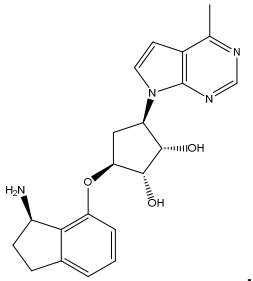
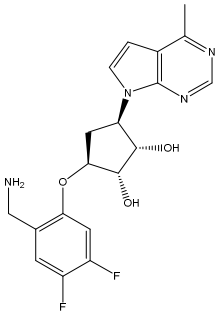
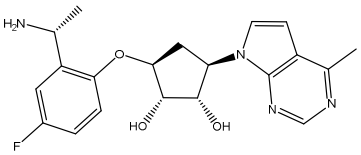
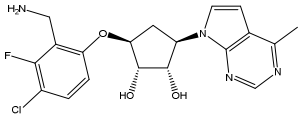
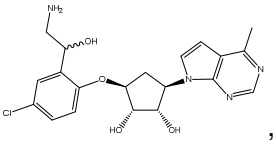
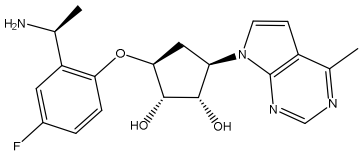
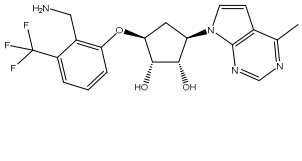
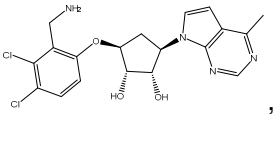
,

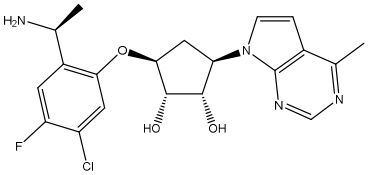
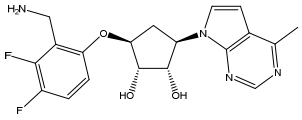
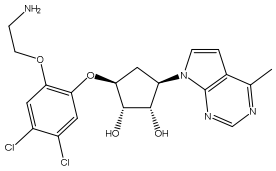
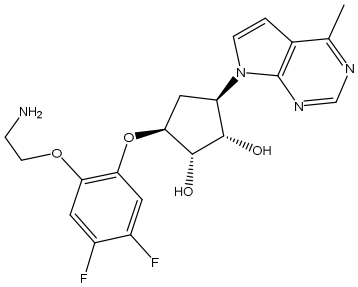
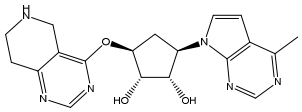
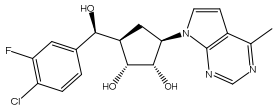
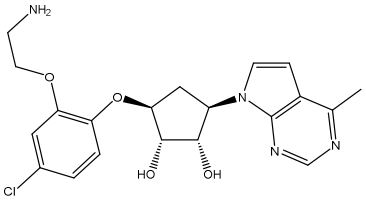
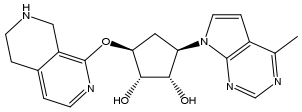
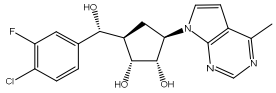
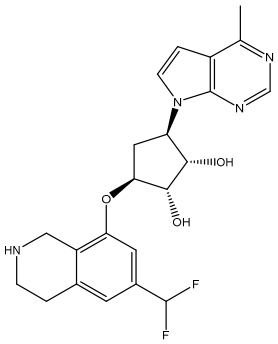
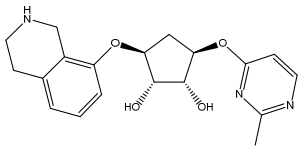
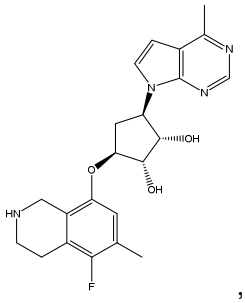
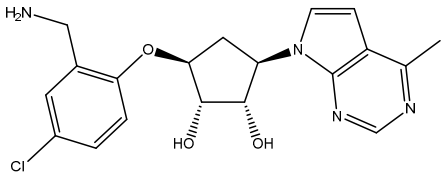

,

,

,

,

,

,

,

,

,

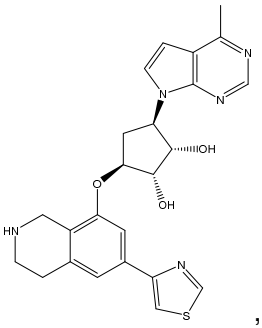
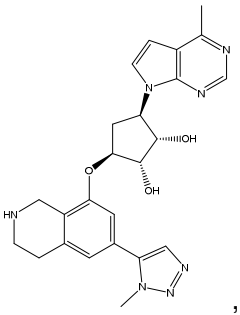
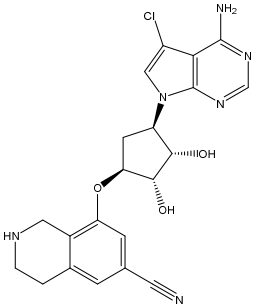
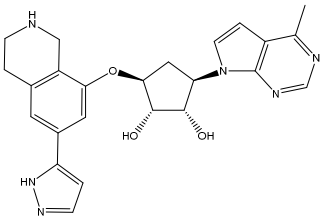
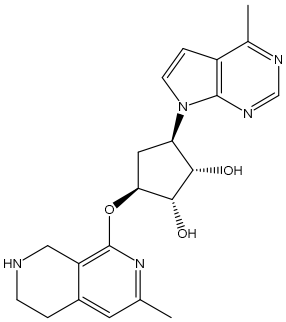
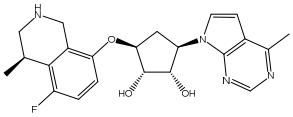
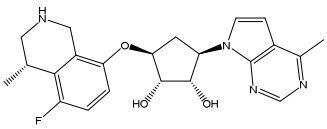
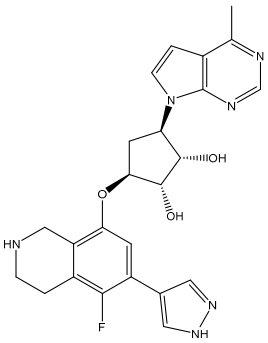
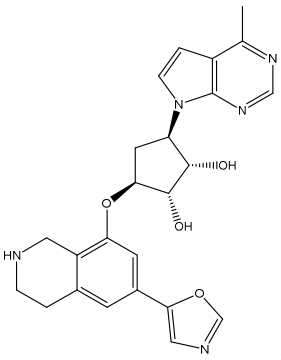
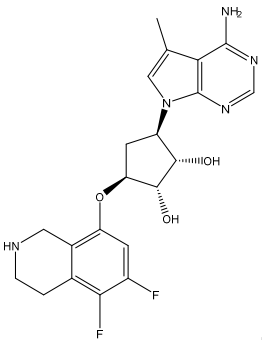
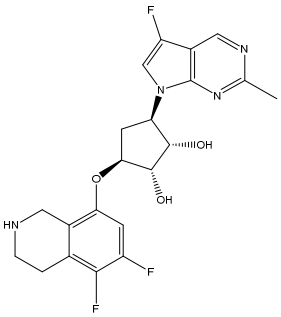
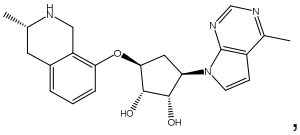
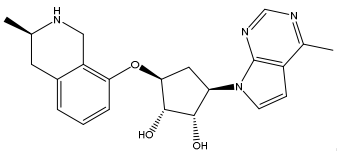
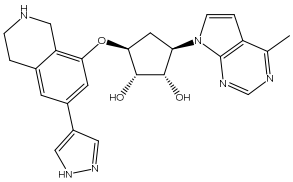

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

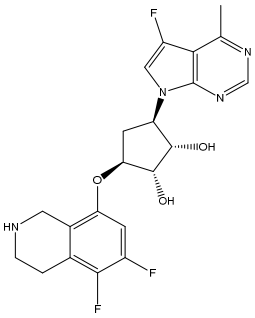

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

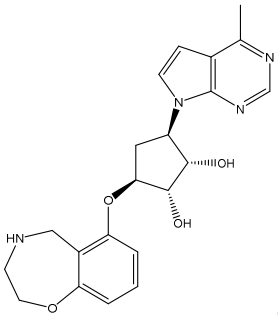

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

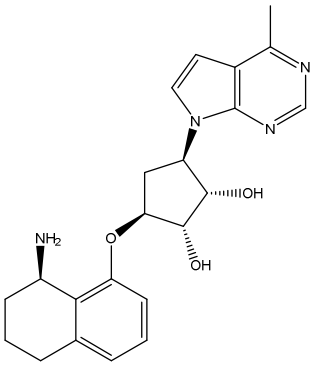

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



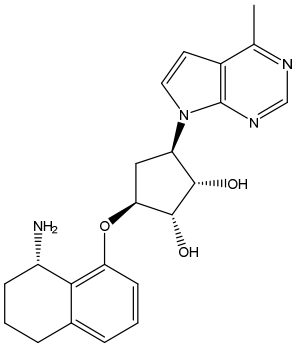
,



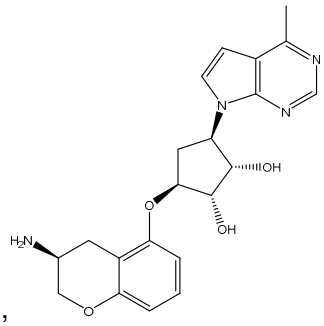
,



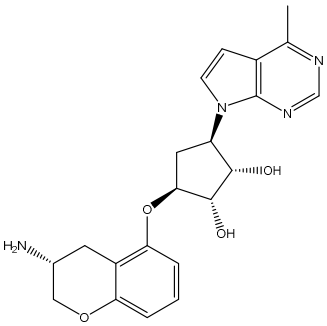
,



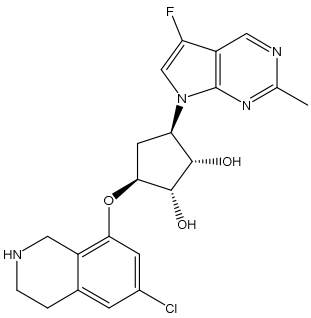
,



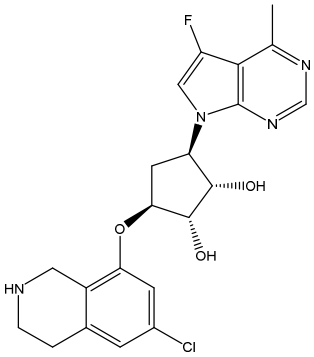
,



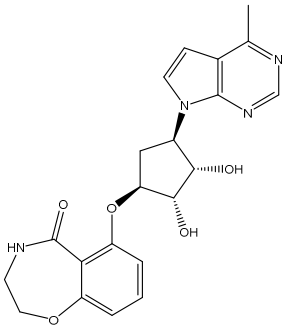
,



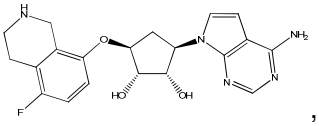
,



,

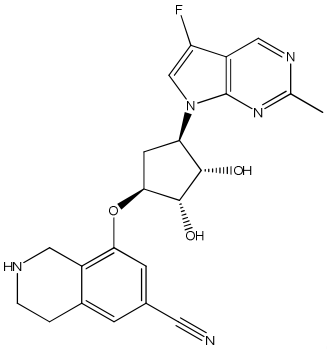


,

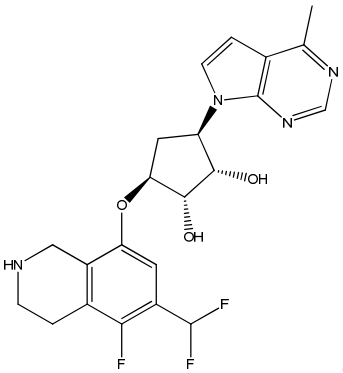


,

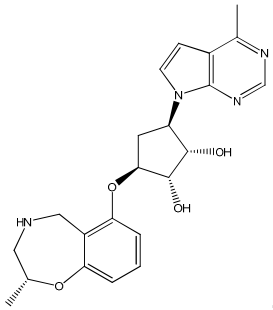
,



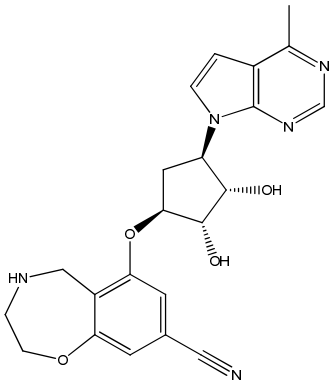
,



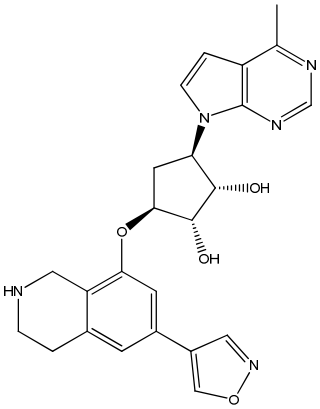
,



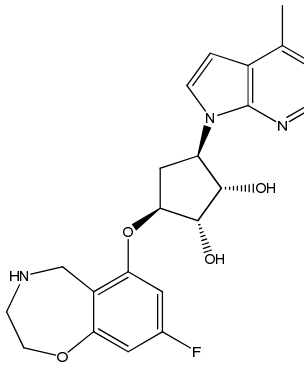
,



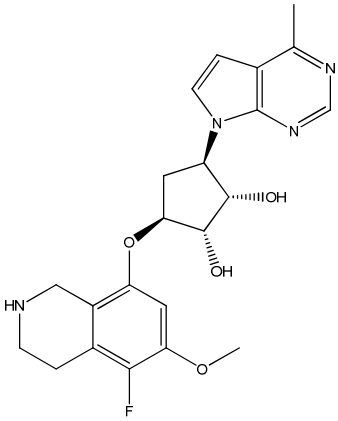
,



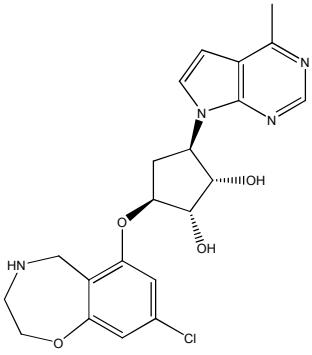
,



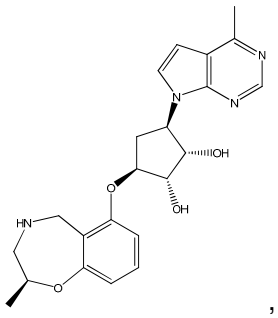
,



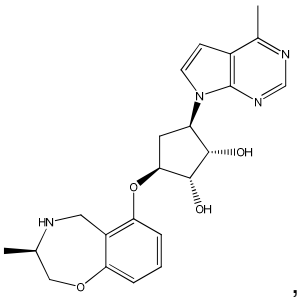
,



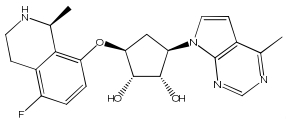
,



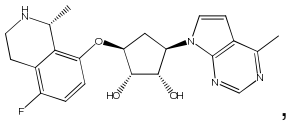
,



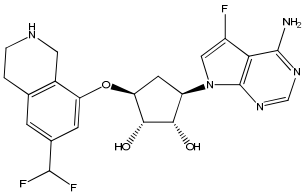
,



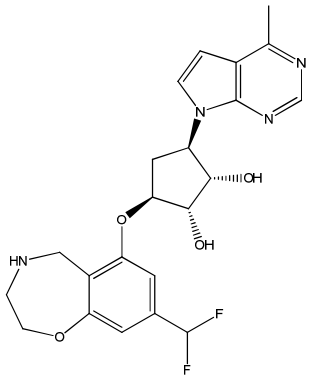
,



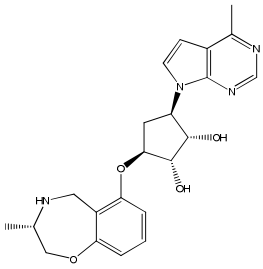
,



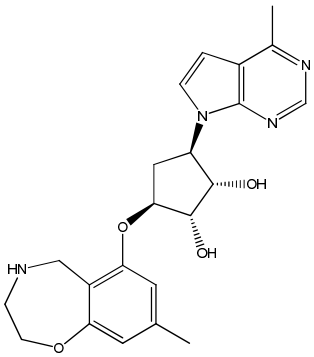
,



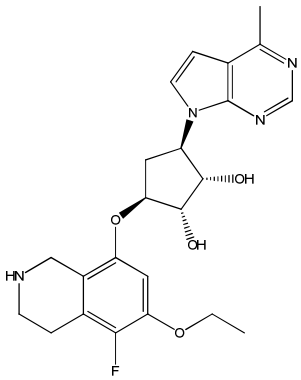
,



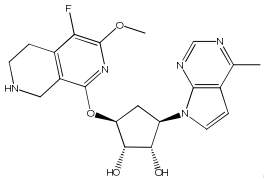
,



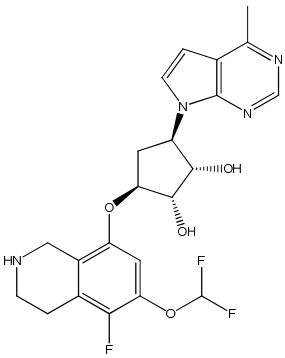
,



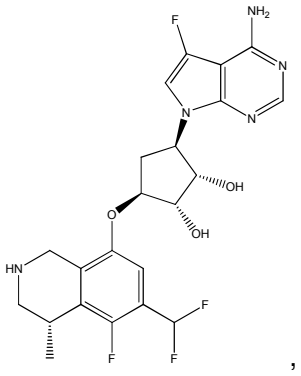
,



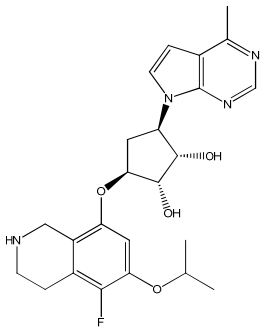
,



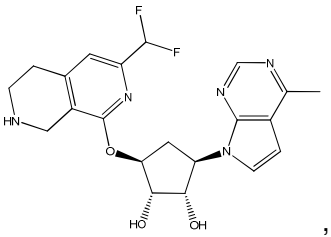
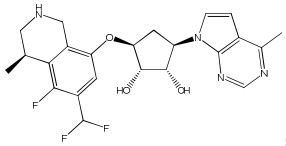
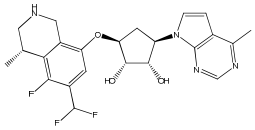
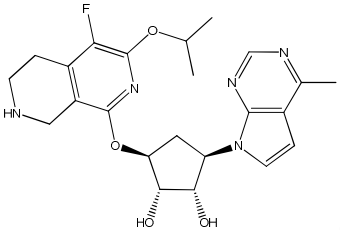
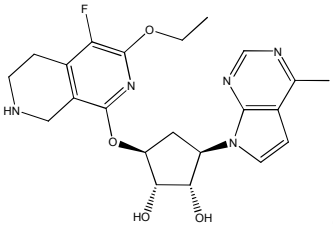
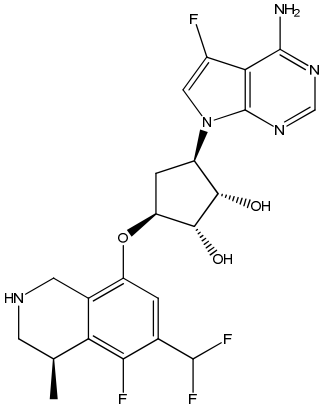
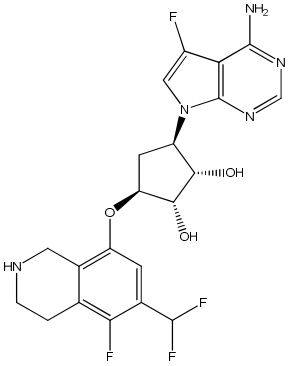
,



,

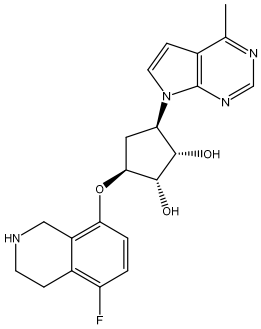
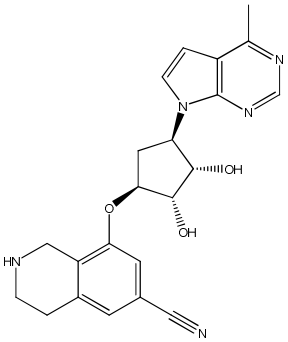
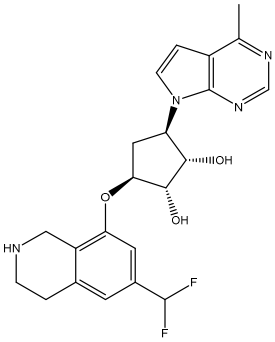


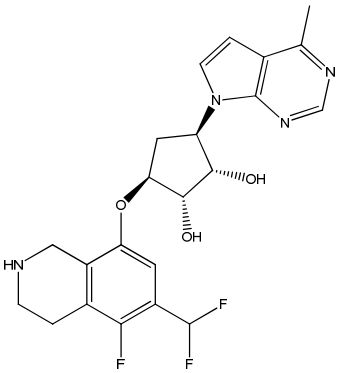
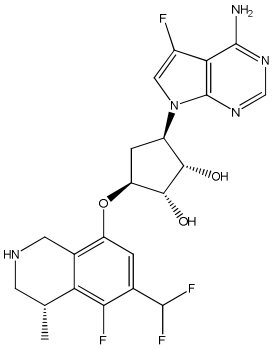
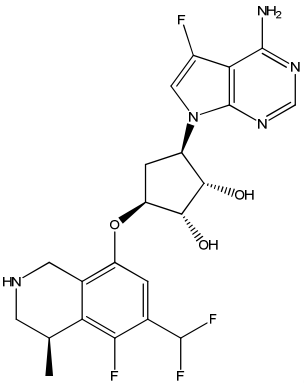
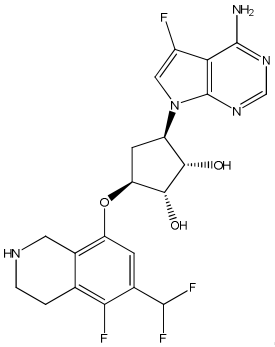
,


,

,

,

,

,

y

,

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

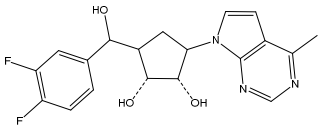
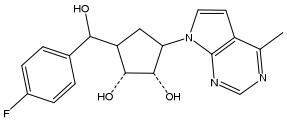
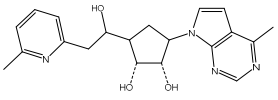
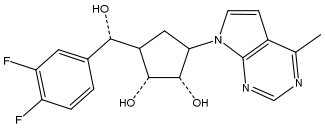
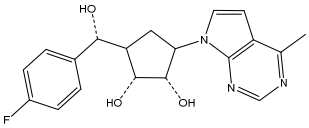
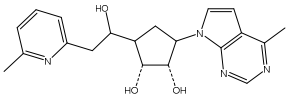
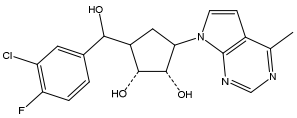
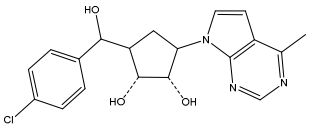
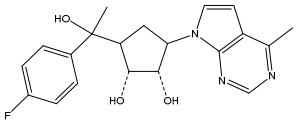
10. Un compuesto seleccionado de:

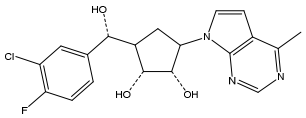

,

,

,

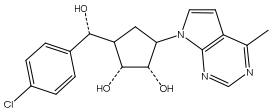

,

,

,

,

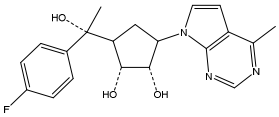
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

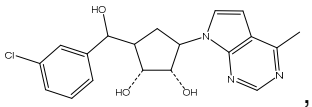
11. Un compuesto seleccionado de:

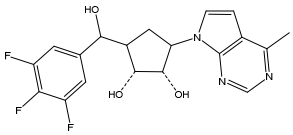

,

,

,

,

,

,

,

,

,

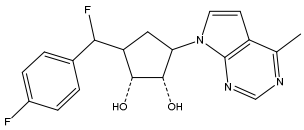


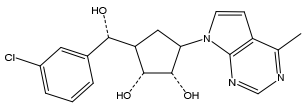


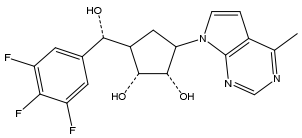


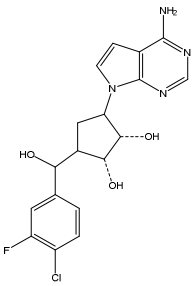


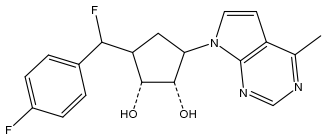


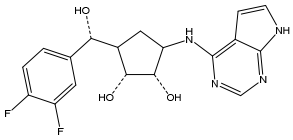


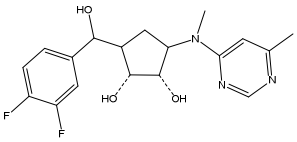


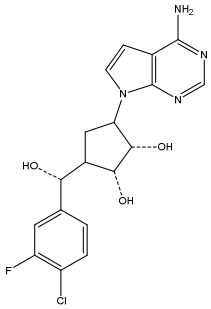


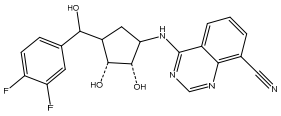


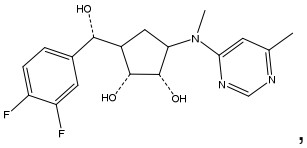


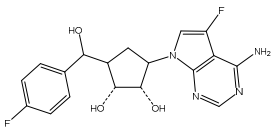


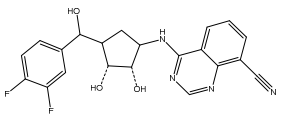


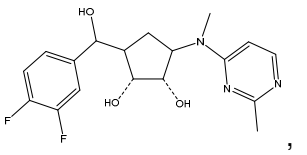


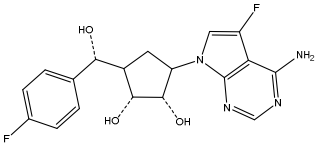
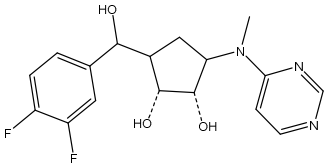
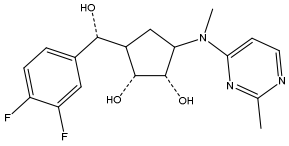
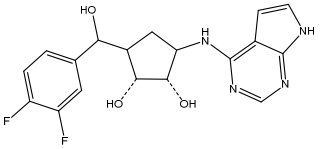
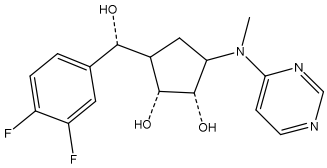
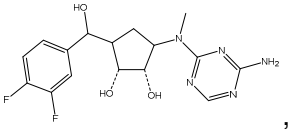
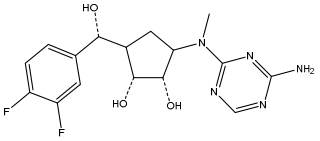
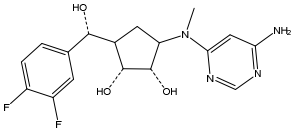
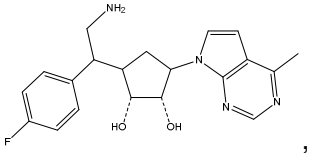
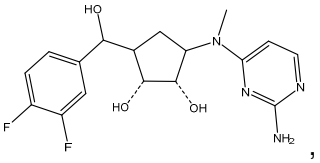
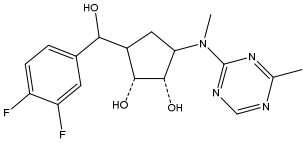
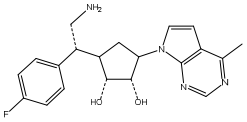
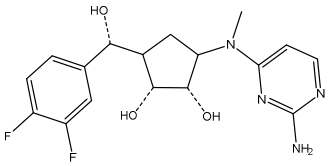
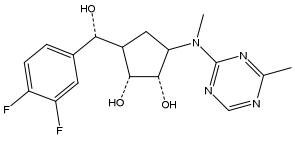
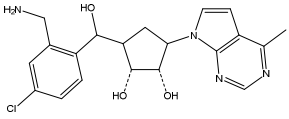
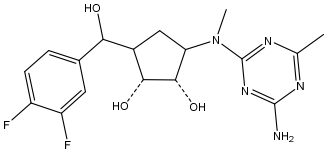
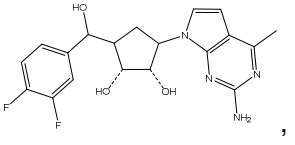
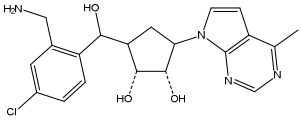
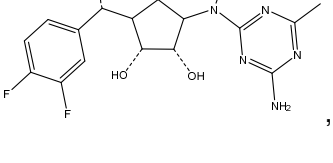
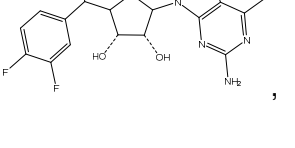
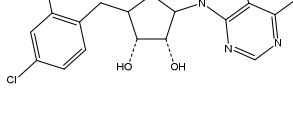








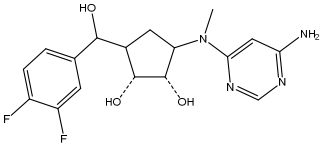
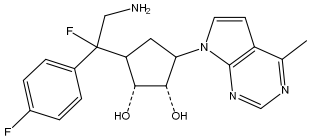
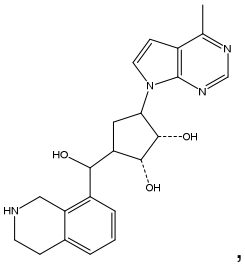
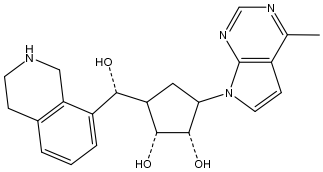
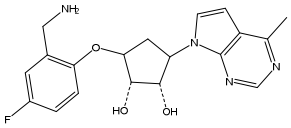
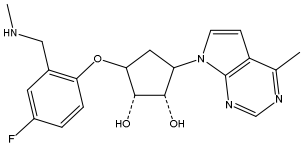
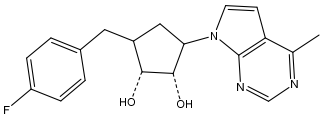
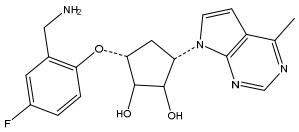
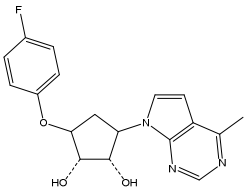
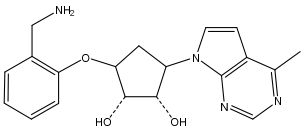
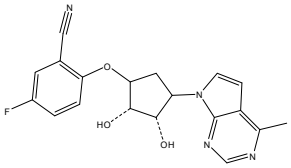
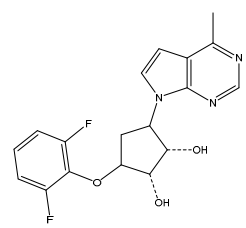
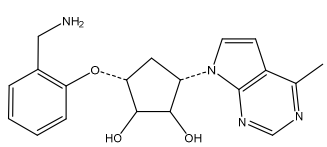
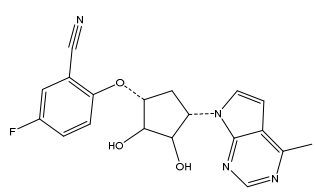
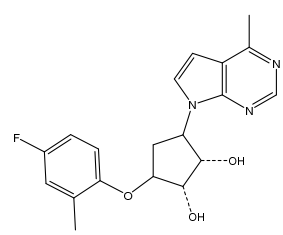
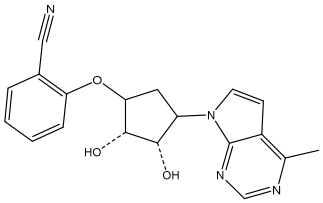
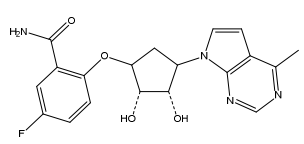
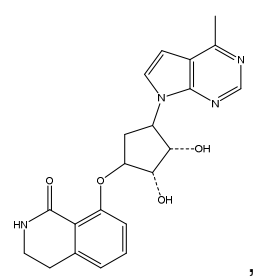


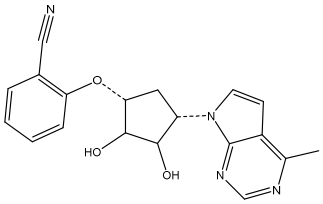

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

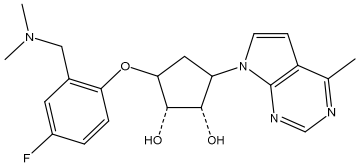
,

,

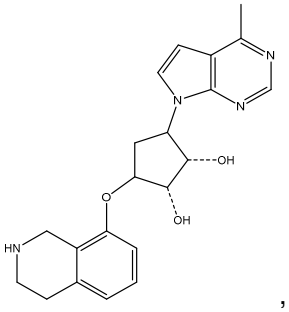

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



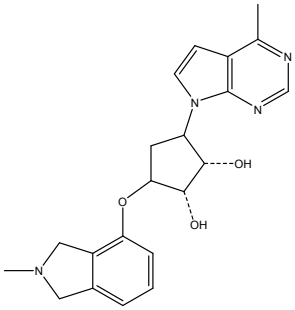
,



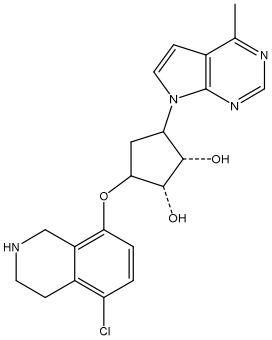
,



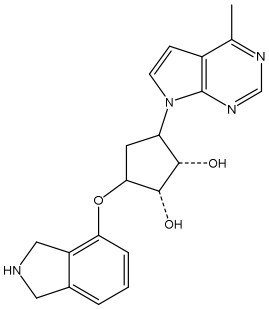
,



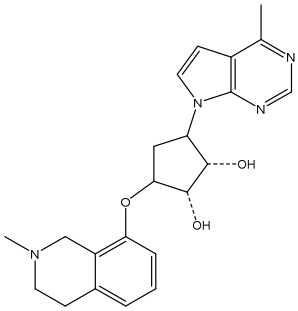
,



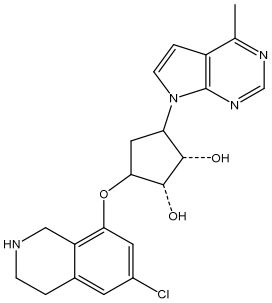
,



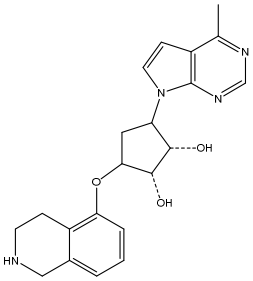
,



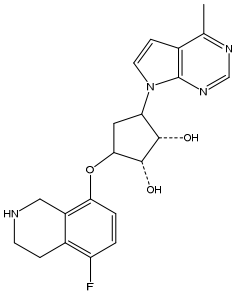
,



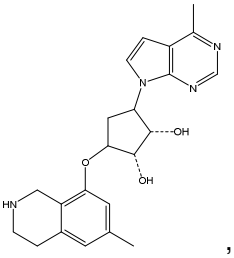
,



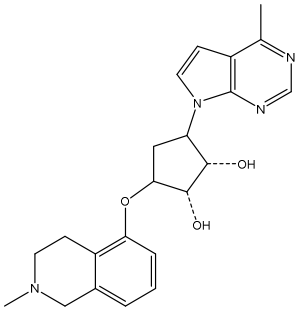
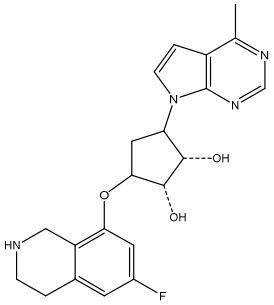
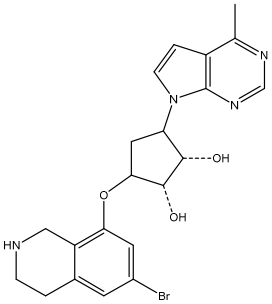
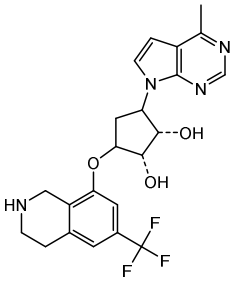
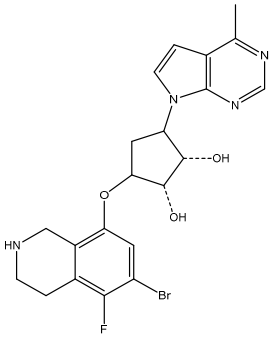
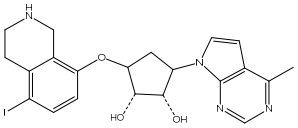
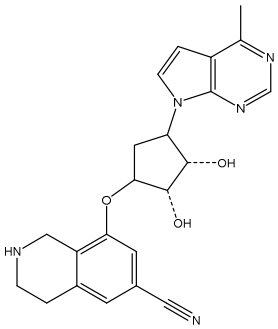
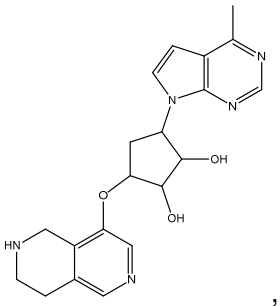
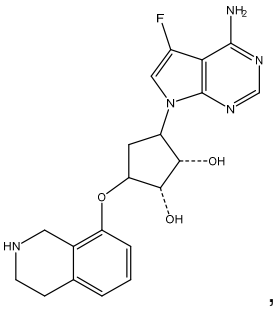
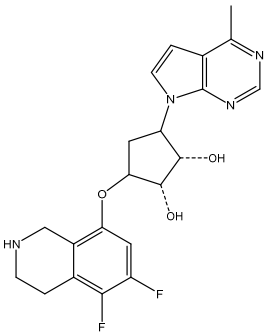
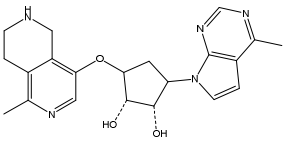
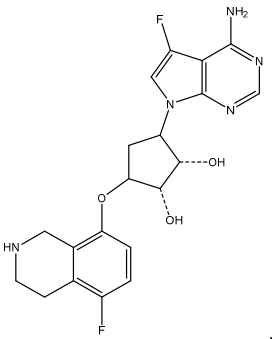
,

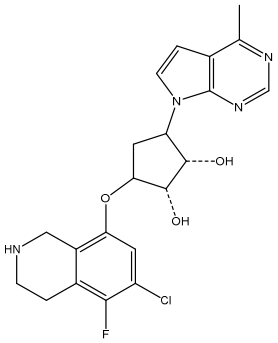
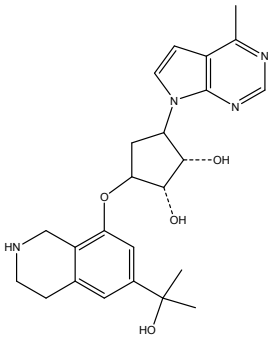
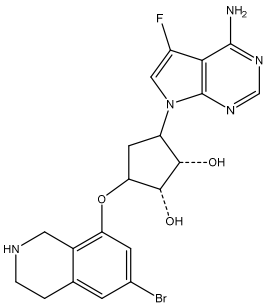
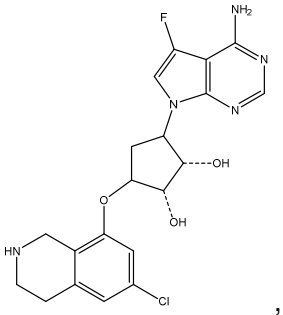
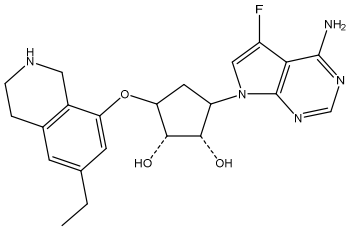
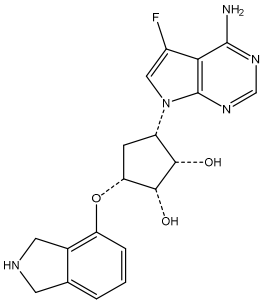
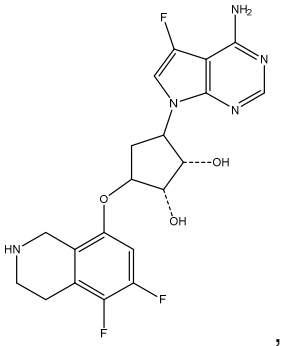
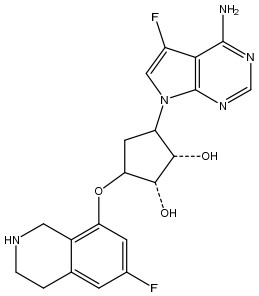
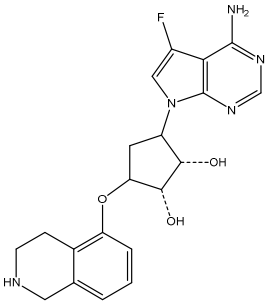
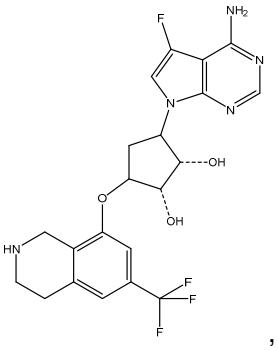
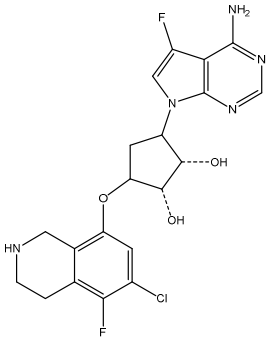
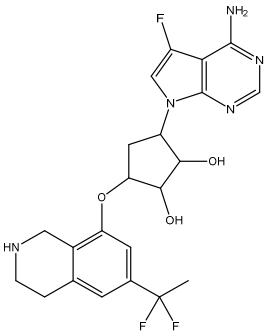


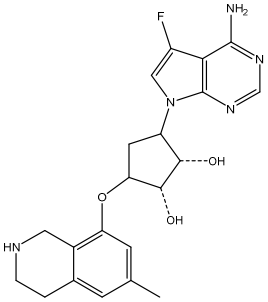
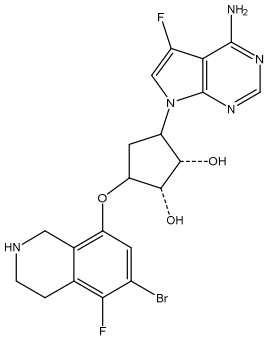
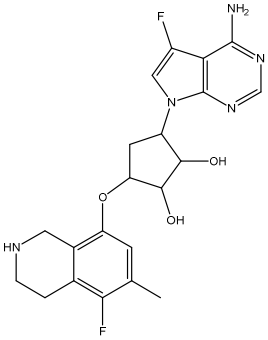
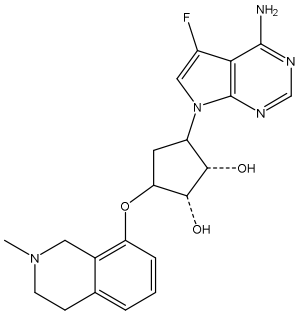
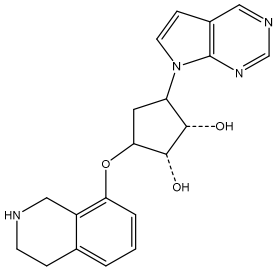
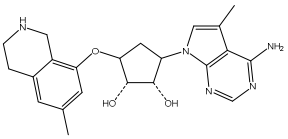
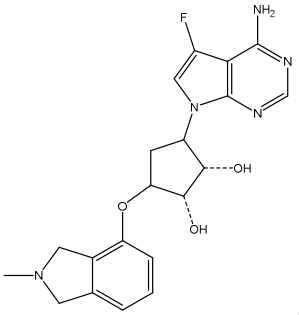
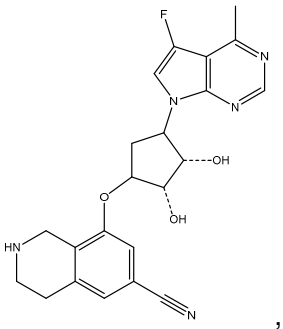
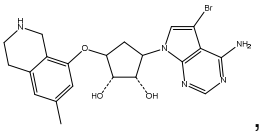
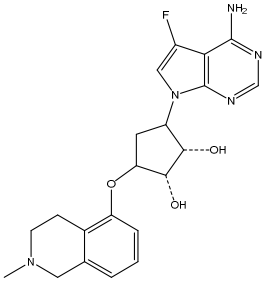
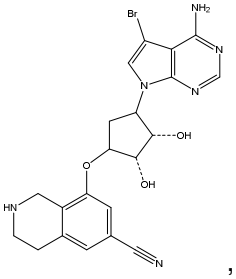
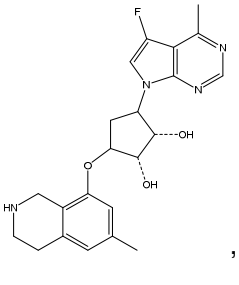
,

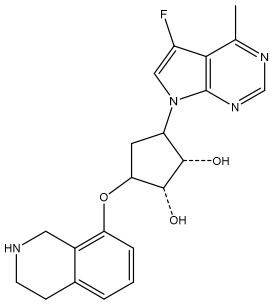


,

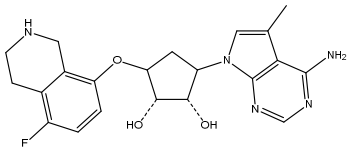

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

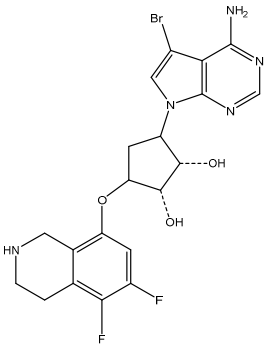

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



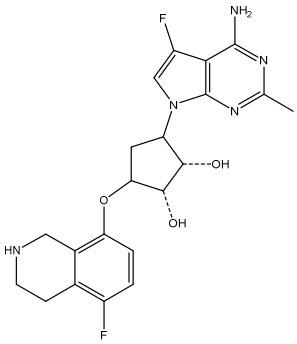
,



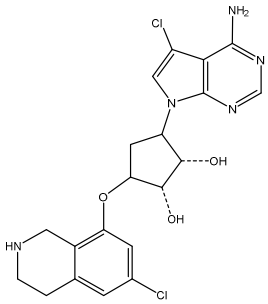
,



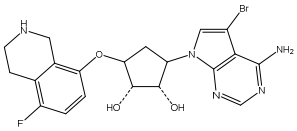
,



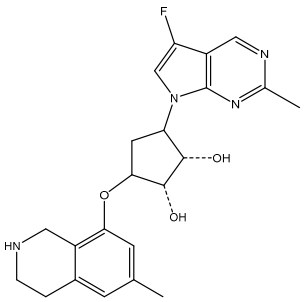
,



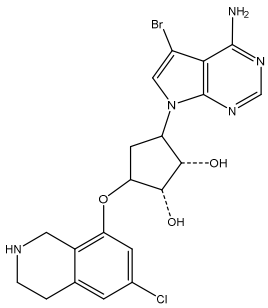
,



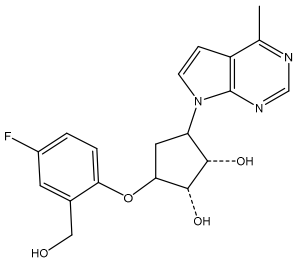
,



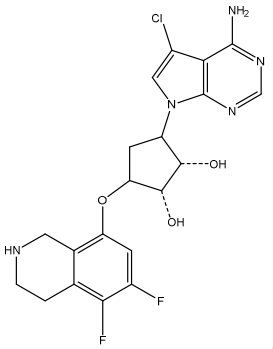
,



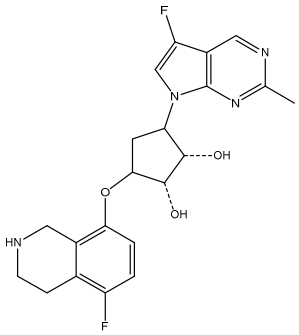
,



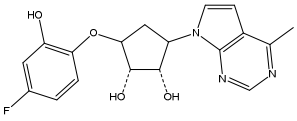
,



,



,

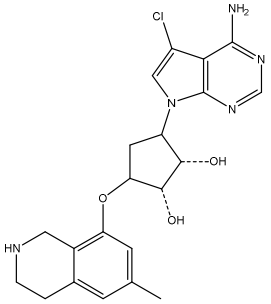


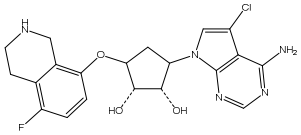
,

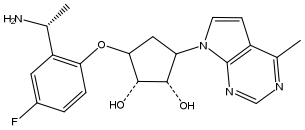
,

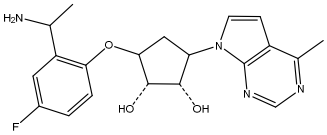
,

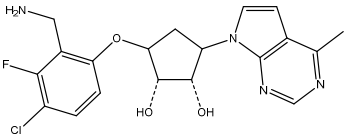
,

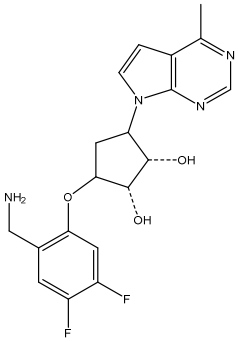


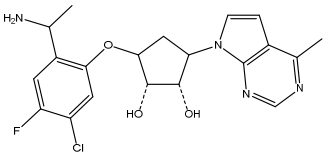


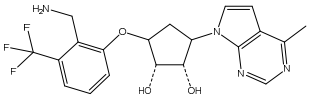


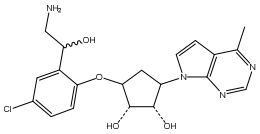


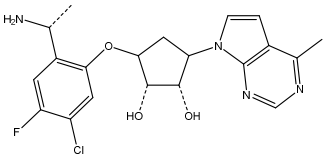


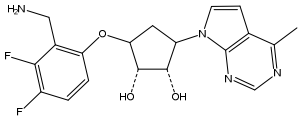


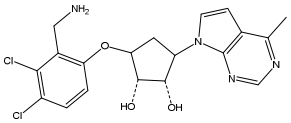


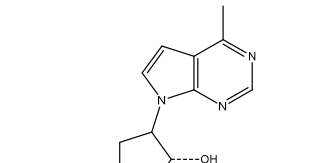


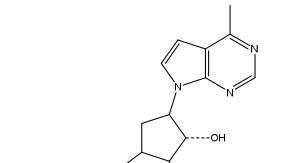


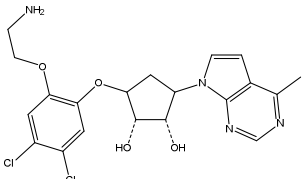


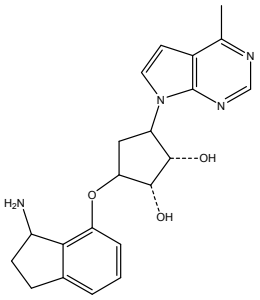
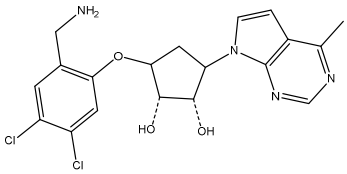
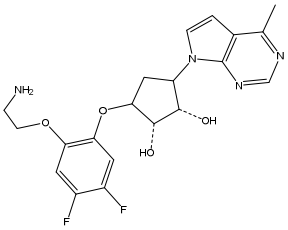
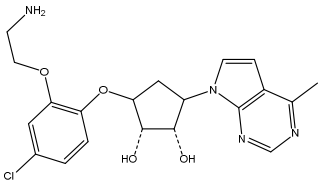
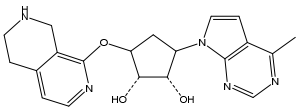
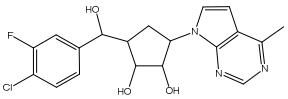
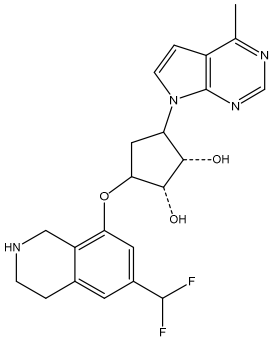
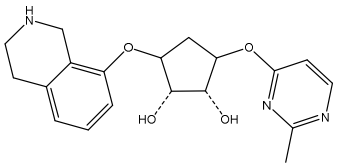
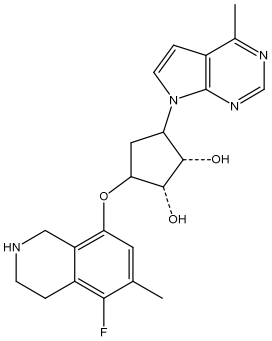
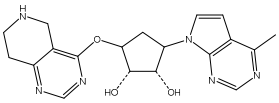
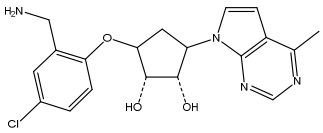
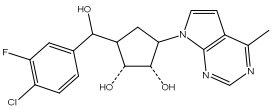
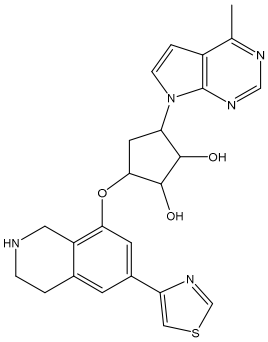
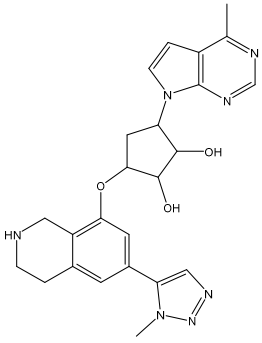
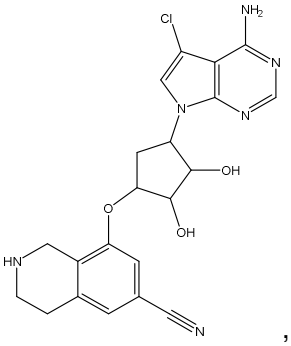


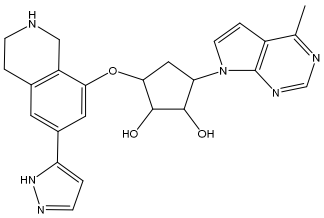
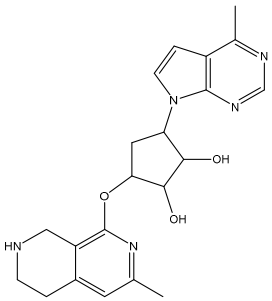
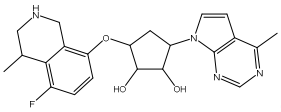
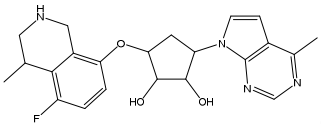
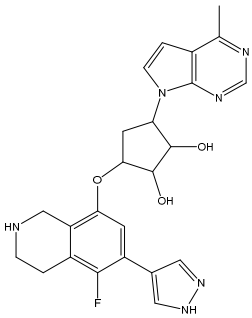
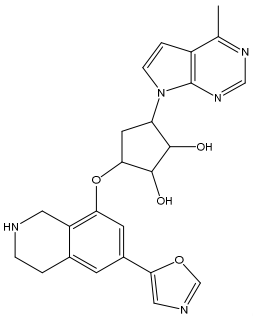
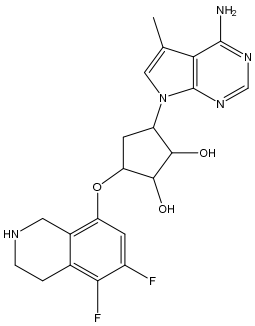
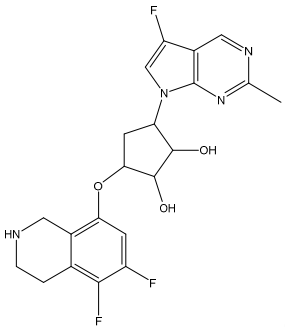
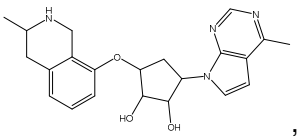
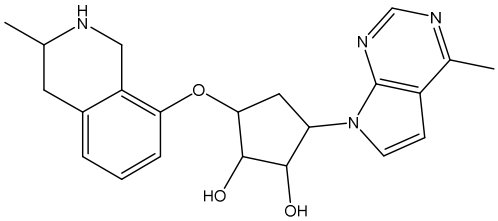
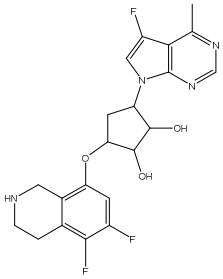
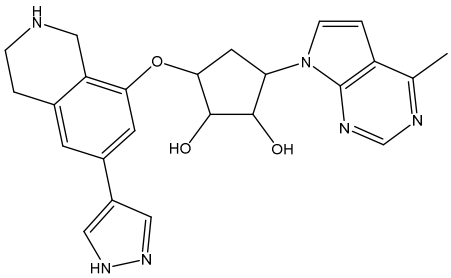
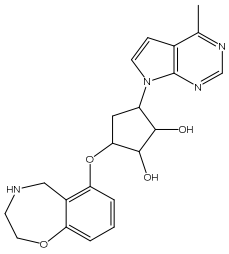


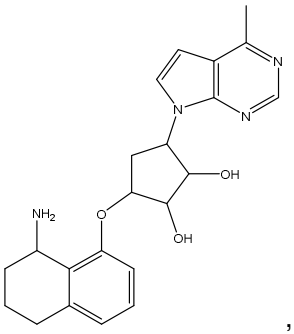
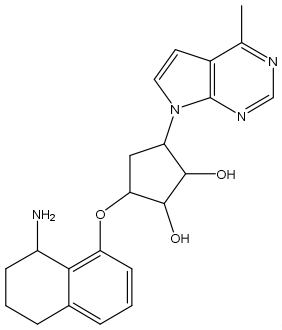
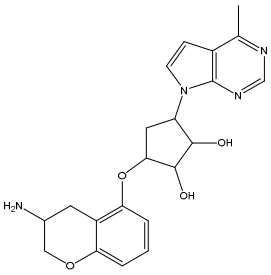
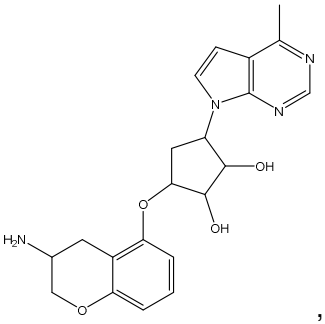
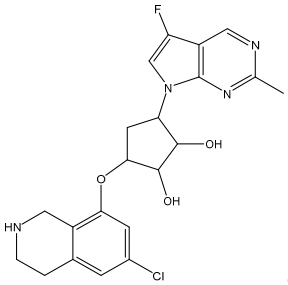
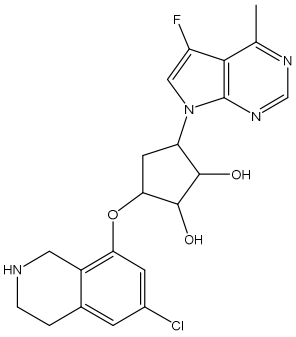
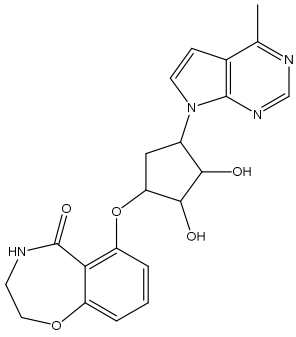
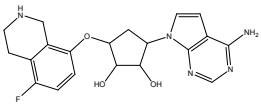
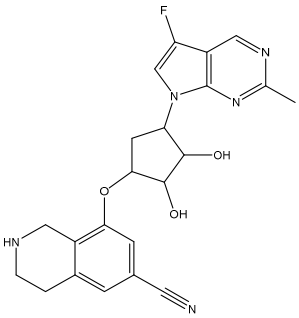
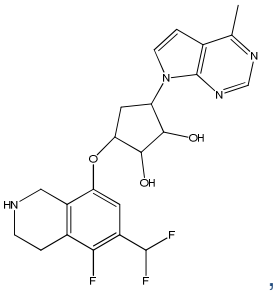
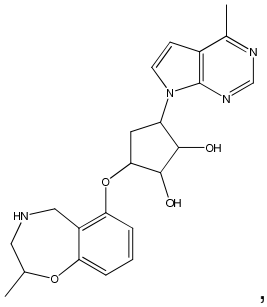


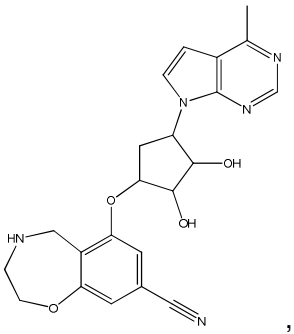




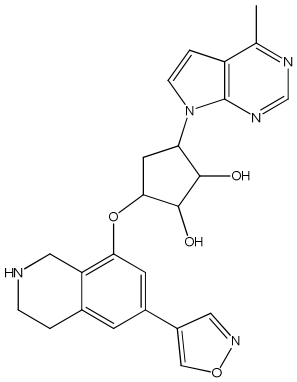

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

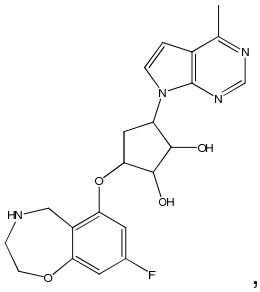

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



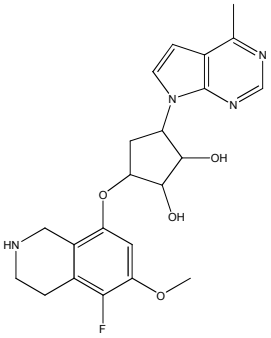
,



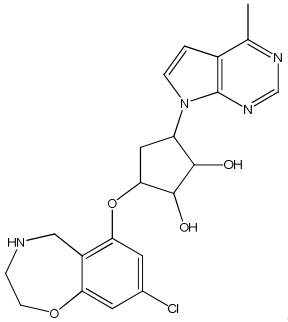
,



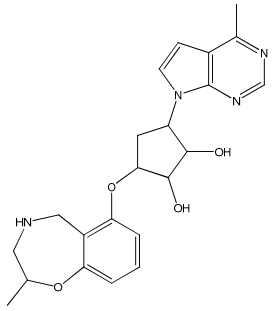
,



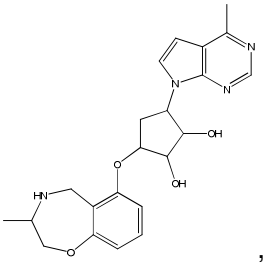
,



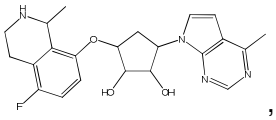
,



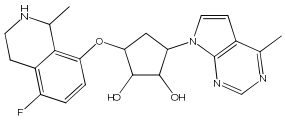
,



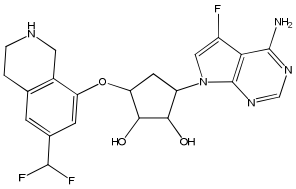
,



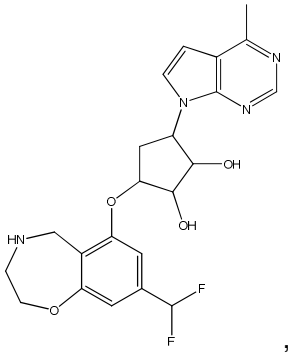
,



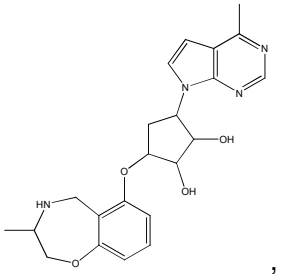
,



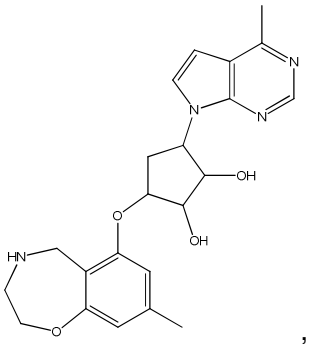
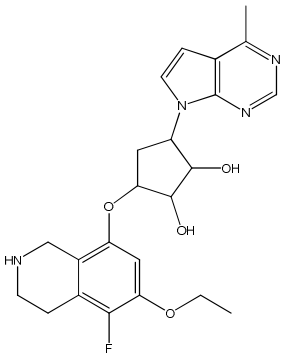
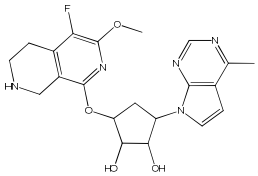
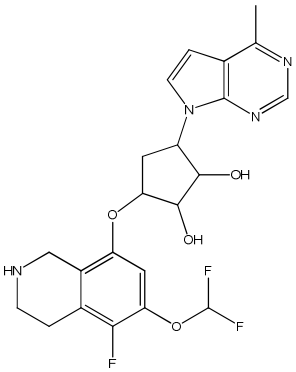
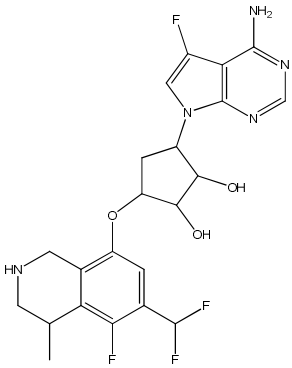
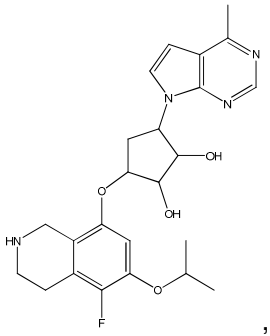
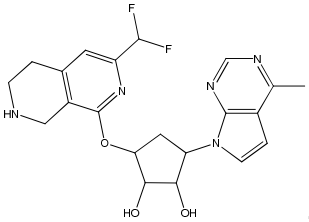
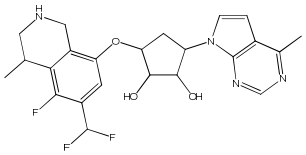
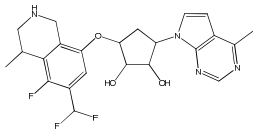
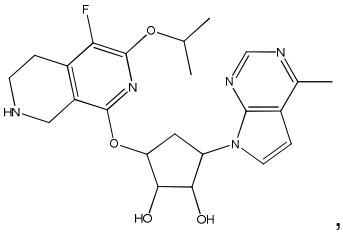
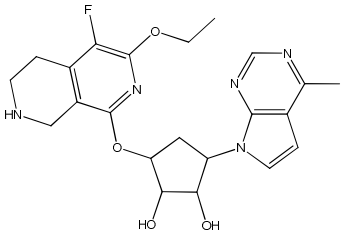
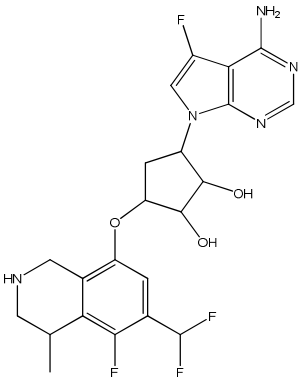
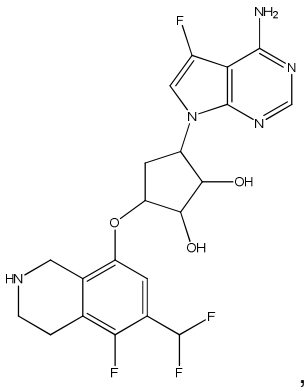
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

,

o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la sal se selecciona de sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la sal se selecciona de sales de clorhidrato, tosilato y mesolato.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15. Un método para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

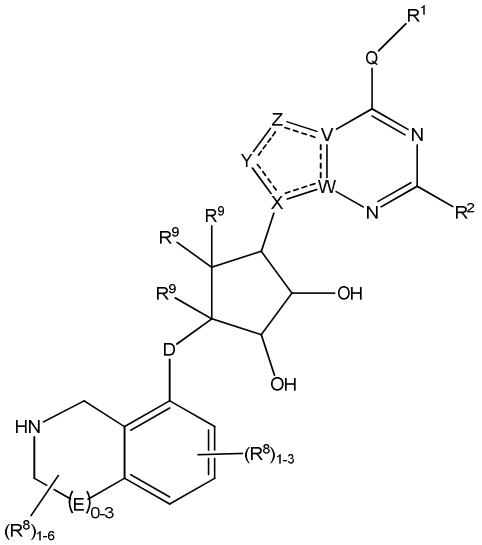
18. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

RESUMEN

Los compuestos de la Fórmula general):



procesos para la preparación de estos compuestos, composiciones que contienen estos compuestos y los usos de estos compuestos.

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.
Tatlock, John H.
McAlpine, Indrawan J
Tran-Dube, Michelle B
Rui, Eugene Y
Wythes, Martin J
Kumpf, Robert A
McTigue, Michele A
Patman, Ryan

<120> DERIVADOS DE CARBONUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

<130> PC72307A

<140> 62/506,076
<141> 2017-05-15

<150> 62/346,226
<151> 2016-06-06

<150> 62/376,856
<151> 2016-08-18

<150> 62/431,714
<151> 2016-12-08

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 649
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Arg Ala Thr Ala Ala Met
1 5 10 15

Ala Val Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Val Ser Ser Gly Arg Asp Leu
20 25 30

Asn Cys Val Pro Glu Ile Ala Asp Thr Leu Gly Ala Val Ala Lys Gln
35 40 45

Gly Phe Asp Phe Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro Arg Phe Lys Arg
50 55 60

Glu Phe Ile Gln Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly Pro Gln Thr Arg
65 70 75 80

Ser Asp Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr Leu Ile Val Gly
85 90 95

Lys Leu Ser Pro Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val Glu Lys Ile Arg
100 105 110

Arg Asn Ser Glu Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn Phe Gly Ala Tyr
115 120 125

Leu Gly Leu Pro Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln Glu Asp Asn Thr
130 135 140

Asn Leu Ala Arg Val Leu Thr Asn His Ile His Thr Gly His His Ser
145 150 155 160

Ser Met Phe Trp Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro Glu Asp Leu Arg
165 170 175

Asp Asp Ile Ile Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr Glu Glu Tyr Ser
180 185 190

Gly Glu Glu Lys Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe Arg Thr Leu Cys
195 200 205

Asp Tyr Ser Lys Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile Gly Ala Asp Leu
210 215 220

Pro Ser Asn His Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu Pro Ile Lys Ala
225 230 235 240

Ala Ile Leu Pro Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys Lys Gly Phe Pro
245 250 255

Val Leu Ser Lys Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg Leu Leu Lys Leu
260 265 270

Glu Val Gln Phe Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His Ser Glu Lys Glu
275 280 285

Phe Cys Ser Tyr Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser Gln Asn Arg Pro
290 295 300

Pro Pro Asn Ala Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr Glu Asp Tyr Leu
305 310 315 320

Gln Ser Pro Leu Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu Ser Gln Thr Tyr
325 330 335

Glu Val Phe Glu Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln Tyr Gln Gln Ala
340 345 350

Ile Tyr Lys Cys Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu Glu Lys Asp Thr
355 360 365

Asn Val Gln Val Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg Gly Pro Leu Val
370 375 380

Asn Ala Ser Leu Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg Arg Ile Lys Leu
385 390 395 400

Tyr Ala Val Glu Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr Leu Glu Asn Trp
405 410 415

Gln Phe Glu Glu Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val Ser Ser Asp Met
420 425 430

Arg Glu Trp Val Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile Val Ser Glu Leu
435 440 445

Leu Gly Ser Phe Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu Cys Leu Asp Gly
450 455 460

Ala Gln His Phe Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile Pro Gly Glu Tyr
465 470 475 480

Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu Tyr Asn Glu Val
485 490 495

Arg Ala Cys Arg Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala Gln Phe Glu Met
500 505 510

Pro Tyr Val Val Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu Ser Ala Pro Gln
515 520 525

Pro Cys Phe Thr Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro Met Ile Asp Asn
530 535 540

Asn Arg Tyr Cys Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val Asn Thr Val Leu
545 550 555 560

His Gly Phe Ala Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr Gln Asp Ile Thr
565 570 575

Leu Ser Ile Arg Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met Phe Ser Trp Phe
580 585 590

Pro Ile Leu Phe Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val Arg Glu Gly Gln

595 600 605

Thr Ile Cys Val Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser Lys Lys Val Trp
610 615 620

Tyr Glu Trp Ala Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala Ile His Asn Pro
625 630 635 640

Thr Gly Arg Ser Tyr Thr Ile Gly Leu
645

<210> 2
<211> 342
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Lys Glu Thr Pro Pro Pro Leu Val Pro Pro Ala Ala Arg Glu
1 5 10 15

Trp Asn Leu Pro Pro Asn Ala Pro Ala Cys Met Glu Arg Gln Leu Glu
20 25 30

Ala Ala Arg Tyr Arg Ser Asp Gly Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Cys Trp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Phe Lys Asp Pro
50 55 60

Cys Ala Ala Pro Asn Glu Gly Phe Cys Ser Ala Gly Val Gln Thr Glu
65 70 75 80

Ala Gly Val Ala Asp Leu Thr Trp Val Gly Glu Arg Gly Ile Leu Val
85 90 95

Ala Ser Asp Ser Gly Ala Val Glu Leu Trp Glu Leu Asp Glu Asn Glu
100 105 110

Thr Leu Ile Val Ser Lys Phe Cys Lys Tyr Glu His Asp Asp Ile Val
115 120 125

Ser Thr Val Ser Val Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ala Val Ser Gly Ser
130 135 140

Lys Asp Ile Cys Ile Lys Val Trp Asp Leu Ala Gln Gln Val Val Leu
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Arg Ala His Ala Ala Gln Val Thr Cys Val Ala Ala Ser

165 170 175

Pro His Lys Asp Ser Val Phe Leu Ser Cys Ser Glu Asp Asn Arg Ile
180 185 190

Leu Leu Trp Asp Thr Arg Cys Pro Lys Pro Ala Ser Gln Ile Gly Cys
195 200 205

Ser Ala Pro Gly Tyr Leu Pro Thr Ser Leu Ala Trp His Pro Gln Gln
210 215 220

Ser Glu Val Phe Val Phe Gly Asp Glu Asn Gly Thr Val Ser Leu Val
225 230 235 240

Asp Thr Lys Ser Thr Ser Cys Val Leu Ser Ser Ala Val His Ser Gln
245 250 255

Cys Val Thr Gly Leu Val Phe Ser Pro His Ser Val Pro Phe Leu Ala
260 265 270

Ser Leu Ser Glu Asp Cys Ser Leu Ala Val Leu Asp Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Glu Leu Phe Arg Ser Gln Ala His Arg Asp Phe Val Arg Asp Ala Thr
290 295 300

Trp Ser Pro Leu Asn His Ser Leu Leu Thr Thr Val Gly Trp Asp His
305 310 315 320

Gln Val Val His His Val Val Pro Thr Glu Pro Leu Pro Ala Pro Gly
325 330 335

Pro Ala Ser Val Thr Glu
340

<210> 3
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys
1 5 10 15

Arg His Arg Lys Val
20

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/053295	03.06.2017	06.06.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/42 C07D239/84 C07D251/18 C07D487/04 C07D491/048 C07D519/00 A61K31/519 A61K31/505 A61K31/53 A61P35/00

Applicant
PFIZER INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Gavriliu, Daniela Telephone No. +49 89 2399-0

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2-20
	No:	Claims	1
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	2-20
	No:	Claims	1
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 **Reference is made to the following documents:**

D1 SUBHA R. DAS ET AL: "The 5'-Nor Aristeromycin Analogues of 5'-Deoxy-5'-Methylthioadenosine and 5'-Deoxy-5'-Thiophenyladenosine", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS., vol. 33, no. 10, 3 October 2014 (2014-10-03), pages 668-677, XP055404805, US ISSN: 1525-7770, DOI: 10.1080/15257770.2014.917671

D2 WO 2015/200680 A2 (EPIZYME INC [US]) 30 December 2015 (2015-12-30)

D3 WO 2014/100719 A2 (EPIZYME INC [US]) 26 June 2014 (2014-06-26)

D4 WO 2015/013256 A1 (BAYLOR COLLEGE MEDICINE [US]) 29 January 2015 (2015-01-29)

2 For the assessment of the present claims 15-17 on the question whether they are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

3 **Novelty** (Article 33(1) and (2) PCT)

Compound 3 disclosed in figure 1 of D1 represents a novelty destroying embodiment for the subject-matter claimed by current claim 1.

The requirements of Article 33(1) and (2) PCT appear not to be fulfilled by the current claimed subject-matter.

4 **Inventive step** (Article 33(1) and (3) PCT)

For the potential novel subject-matter, e.g. the compounds claimed by the independent claims 2-4, the following observations are put forward:

The potential novel compounds claimed by the current application are useful as PRMT5 inhibitors for treating cancer. D2, which is considered as being the closest prior art discloses compounds with the same use as the present ones. D2 compounds differ from the present ones on account of the fact that they do not contain the present -D-G substituent. In the absence of any comparative data demonstrating an unexpective/ improved activity for the present compounds over the compounds disclosed in D2, the technical problem underlying the present application is to be seen in the provision of further nucleosides useful as anticancer due to their PRMT5 inhibition. D3 and D4 disclose anticancer compounds as PRMT inhibitors (in particular D4 discloses the inhibition of PRMT5). The compounds according to D3 could contain a cyclopentyl moiety , but they do not contain the present D-G substituent. The ones of D4 are PRMT5 inhibitors and contain a moiety corresponding to the present G (the one as defined in claims 3 or 4), but all the other structural features are too different from the ones presently claimed. The present application discloses in table 1 the PRMT5 inhibition for some compounds encompassed by the general formulae of to claims 1-4. Starting from D2 and in view of the teaching of D3-D4, the skilled person would not arrive to the present compounds without inventiveness.

Thus, the potential novel compounds appear to fulfill the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

D5 WO 2017/032840 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 2 March 2017 (2017-03-02)

It is pointed out that D5 could become a very relevant document for assessing novelty and inventive step for the current claimed subject-matter, in particular if the present priority is not valid.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

4.1 Claims 3 and 4 as well as claims 9-11 appear to be directed to specific embodiments covered by claims 1 and 2. Thus, the claims should not be formulated as independent claims.

4.2 The definition of substituent D in claim 4 (independent claim) appears to be absent.

4.3 Several specific embodiments, disclosed as examples in the description (see e.g. examples 1, 2, 15, 16) do not fall under the general structures claimed by claims 1-8. These compounds should be marked as reference, in particular since they do not contain the element -**D**-G on which an inventive step is recognised for the potential novel compounds.