PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC72171A	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB2016/050803	International filing date *(day/month/year)* 15 February 2016 (15-02-2016)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 24 February 2015 (24-02-2015)
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. [ ] 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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] 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/IB2016/050803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/14 C07H19/167 C07H19/24 A61K31/52 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)
C07H

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATTHIJS VAN HAREN ET AL: "Synthesis and evaluation of protein arginine N-methyltransferase inhibitors designed to simultaneously occupy both substrate binding sites", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 13, no. 2, 23 October 2014 (2014-10-23), pages 549-560, XP055271873, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C4OB01734J the whole document schemes 1-5; figure 3; table 1 ----- -/--	1-25

[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
12 May 2016	23/05/2016

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	Ladenburger, Claude

2

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

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DONGHANG CHENG ET AL: "Small Molecule Regulators of Protein Arginine Methyltransferases", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 23, 2004, pages 23892-23899, XP002647699, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M401853200 [retrieved on 2004-03-31] the whole document figure 1; table 1	1-25
X,P	DAVID SMIL ET AL: "Discovery of a Dual PRMT5-PRMT7 Inhibitor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 4, 2 March 2015 (2015-03-02), pages 408-412, XP055271830, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml500467h	1-3
A,P	the whole document supporting information; figure 1	4-25
X,P	WO 2015/200680 A2 (EPIZYME INC [US]; KENNETH W DUNCAN [US]) 30 December 2015 (2015-12-30)	1-4
A,P	pages 171-178; claims 1-15,56,57,79,86-89; tables 1A,10	5-25
X	US 6 492 348 B1 (BAYS DAVID EDMUND [GB] ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10) claims 1,2,16; examples 2,3,6,7,11,13-18,...	1-4
X	CHRISTA E MÜLLER ET AL: "Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES, vol. 1808, no. 5, 2010, pages 1290-1308, XP028157805, ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/J.BBAMEM.2010.12.017 [retrieved on 2010-12-23] figure 1; compound 7	1-4
X	US 2004/043960 A1 (ZABLOCKI JEFF [US] ET AL) 4 March 2004 (2004-03-04) claim 1; example 9	1-4

-/--

2

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KANCHAN DEVKOTA ET AL: "Analogues of the Natural Product Sinefungin as Inhibitors of EHMT1 and EHMT2", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 4, 2014, pages 293-297, XP055271475, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml4002503 figure 1; compounds 3,4 -----	1-4
X	RITESH KUMAR ET AL: "Activation and inhibition of DNA methyltransferases by S-adenosyl-l-homocysteine analogues", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 5, 2007, pages 2276-2285, XP022526127, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2007.11.075 table 1; compounds 5,9 -----	1-3
X	PEI-PEI KUNG ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 2829-2833, XP027801098, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-06-02] tables 1-4; compounds 1,2,9-34 -----	1-3
X	ERICA W VAN TILBURG ET AL: "5'-O-ALKYL ETHERS OF N,2-SUBSTITUTED ADENOSINE DERIVATIVES: PARTIAL AGONISTS FOR THE ADENOSINE A1 AND A3 RECEPTORS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 18, 2001, pages 2966-2975, XP002197488, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0011140 table 1; compounds 18-29 -----	1-3

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/050803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015200680 A2	30-12-2015	NONE	
US 6492348 B1	10-12-2002	AR 018917 A1	12-12-2001
		AT 277941 T	15-10-2004
		AU 758018 B2	13-03-2003
		AU 4514699 A	10-01-2000
		BG 65064 B1	31-01-2007
		BG 105155 A	28-09-2001
		BR 9911498 A	20-03-2001
		CA 2335520 A1	29-12-1999
		CN 1314910 A	26-09-2001
		CN 1616459 A	18-05-2005
		CO 5040216 A1	29-05-2001
		DE 69920697 D1	04-11-2004
		DE 69920697 T2	24-02-2005
		EE 200000784 A	15-04-2002
		EP 1090019 A1	11-04-2001
		EP 1447407 A1	18-08-2004
		ES 2226399 T3	16-03-2005
		GE P20032958 B	11-11-2002
		HK 1034978 A1	08-04-2005
		HR P20000896 A2	31-12-2001
		HU 0102453 A2	29-04-2002
		ID 27484 A	12-04-2001
		IL 140284 A	10-04-2006
		IS 5773 A	15-12-2000
		JP 3378240 B2	17-02-2003
		JP 2002518509 A	25-06-2002
		JP 2003040891 A	13-02-2003
		MY 122481 A	29-04-2006
		NO 20006520 A	14-02-2001
		NZ 508915 A	26-09-2003
		OA 11574 A	21-07-2004
		PE 07042000 A1	03-08-2000
		PL 345089 A1	03-12-2001
		PT 1090019 E	31-01-2005
		SK 19582000 A3	06-11-2001
		TR 200100449 T2	21-08-2001
		TW 541312 B	11-07-2003
		UA 64794 C2	17-09-2001
		US 6492348 B1	10-12-2002
		US 2003096788 A1	22-05-2003
		WO 9967262 A1	29-12-1999
		YU 82800 A	30-04-2003
		ZA 200007514 A	23-01-2002
US 2004043960 A1	04-03-2004	AT 368048 T	15-08-2007
		AU 2003263846 A1	03-03-2004
		CA 2495370 A1	26-02-2004
		CN 1675235 A	28-09-2005
		DE 60315164 T2	30-04-2008
		EP 1537133 A2	08-06-2005
		ES 2288632 T3	16-01-2008
		JP 4596913 B2	15-12-2010
		JP 2006505525 A	16-02-2006
		KR 20050067384 A	01-07-2005
		MX PA05001844 A	19-04-2005
		NZ 538590 A	27-10-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/050803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2340623 C2	10-12-2008
		US 2004043960 A1	04-03-2004
		US 2006135467 A1	22-06-2006
		WO 2004016635 A2	26-02-2004

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/IB2016/050803	15.02.2016	24.02.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/14 C07H19/167 C07H19/24 A61K31/52 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	Ladenburger, Claude 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. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-4, 9-25(all partially)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ the claims, or said claims Nos. 1-4, 9-25(all partially) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

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	5-8(completely); 9-25(partially)
	No:	Claims	1-4(partially)
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	5-8(completely); 9-25(partially)
	No:	Claims	1-4(partially)
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	5-8(completely); 1-4, 9-25(partially)
	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 III

Non-establishment of opinion

Claims 1-4 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Articles 6 and 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, see the examples in the description.

Moreover, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty (a small selection of such documents is cited in the ISR, see docs cited as only relevant to claims 1-4 or 1-3). So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1-4 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Articles 6 and 33(2) PCT).

Non-compliance with the substantive provisions of the PCT is such that a meaningful search of the whole claimed subject-matter of claims 1-4 could not be carried out. Consequently, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19, 9.23).

The search was restricted to the compounds of formula II of claim 5, i.e. those claimed compounds which appear to be widely novel and supported, and to the pharmaceutical compositions and therapeutical uses of these compounds.

The present opinion is limited to the above mentioned searched matter.

Re Item V

Reasoned statement; citations and explanations

1. Reference is made to the following prior art documents cited in the search report:

D1= Org. Biomol. Chem. (2015), vol.13, p.549-560

D2= J. Biol. Chem. (2004), vol.279, p.23892-23898

2. D1 and D2, considered to represent the most relevant state of the art, disclose some adenosine derivatives which are protein arginine methyltransferases (PRMTs) inhibitors and potentially useful for the treatment of cancer (see relevant passages indicated in the ISR).

The compounds of claim 5 exhibit the same properties and differ structurally from the active D1/D2-compounds at least in that the substituent at position 5' includes an aryl or heteroaryl residue (U) and in that the purine ring system is replaced by a pyrrolo-pyrimidine ring system (Z= CR12).

Having regard for the important structural modifications, the subject-matter of claims 5-8 and the subject-matter of claims 1-4,9-25 relating to the compounds of claim 5 could **in principle** be recognised as novel and inventive vis-à-vis this state of the art (Articles 33(1)(2)(3) PCT).

The person skilled in art, faced with the problem of providing new PRMT5 inhibitors useful for the treatment of cancer, would not have been led to the compounds of claim 5 by the teachings of D1/D2, and the obtention of the desired properties could not have been fairly predicted.

3. **However**, it is reminded that the breadth of the main claim should be such that it represents a reasonable generalisation over the examples provided, and such that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

In the present case, in view of the relatively limited structural variety of the compounds effectively prepared and tested, the scope of claim 5 does not appear to be reasonable and justified (see especially the options R1= $N(R4)_2$ where R4= aryl or heteroaryl; U is substituted with one or more aryl, heteroaryl or heterocyclyl; U is substituted with one or more alkyl-$N(R6)_2$, O-alkyl-$N(R6)_2$, OR6, $N(R6)_2$ and SO_2R6 where R6= alkyl-$N(R7)_2$ and R7= aryl, heteroaryl or heterocyclyl). Thus, the applicant should ensure that claim 1 covers only compounds which actually solve the given problem of providing new PRMT5 inhibitors useful for the treatment of cancer (Article 33(3) PCT).

Re Item VI

Certain documents cited

D3= ACS Med. Chem. Lett. (2015), vol.6, p.408-412, describes a dual PRMT5-PRMT7 inhibitor, DS-437, with similar structural differences to the compounds of claim 5 as the active D1/D2-compounds. The supporting information of this article discloses two intermediates which are adenosine analogs, wherein the residue corresponding to $-(CHR3)_m-(CH2)_n-U$ is $-CH_2Cl$ and $-CH_2-S-(CH_2)_2-NH_2$ and which also fall within the scope of claims 1-3.

D4= WO 2015/200680 A describes PRMT5 inhibitors useful for the treatment of cancer (see relevant passages indicated in the ISR), but does not disclose the compounds of claim 5 characterised by the presence of an aryl or heteroaryl residue U nor suggests the preparation of such compounds as alternative PRMT5 inhibitors.

Re Item VIII

Certain observations; Article 6 PCT

1. Claims 20-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Some of the embodiments of the invention described on pages 57-65, e.g. that a "cycloalkyl" group may be unsaturated and substituted, that groups like alkyl, aryl or heteroaryl may be substituted, *a priori* do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Article 6 PCT). It is noted that, e.g. in the definition of U in claim 5, alkyl-$N(R6)_2$ and haloalkyl are mentioned concomitantly with alkyl.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 September 2016 (01.09.2016)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2016/135582 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 19/14 (2006.01) *A61K 31/52* (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07H 19/24 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2016/050803

(22) International Filing Date:
15 February 2016 (15.02.2016)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

62/119,932	24 February 2015 (24.02.2015)	US
62/213,801	3 September 2015 (03.09.2015)	US
62/279,209	15 January 2016 (15.01.2016)	US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors: **TATLOCK, John Howard**; 10220 Camino San Thomas, San Diego, CA 92127 (US). **MCALPINE, Indrawan James**; 7190 Calabria Court, Unit C, San Diego, CA 92122 (US). **TRAN-DUBE, Michelle Bich**; 525 11th Avenue, Unit 1510, San Diego, CA 92101 (US). **RUI, Eugene Yuanjin**; 11254 Caminito Corriente, San Diego, CA 92128 (US). **WYTHES, Martin James**; 756 North Granados Avenue, Solana Beach, CA 92075 (US). **KUMPF, Robert Arnold**; 3280 Avenida Anacapa, Carlsbad, CA 92009 (US). **MCTIGUE, Michele Ann**; 515 Hermes Avenue, Encinitas, CA 92024 (US).

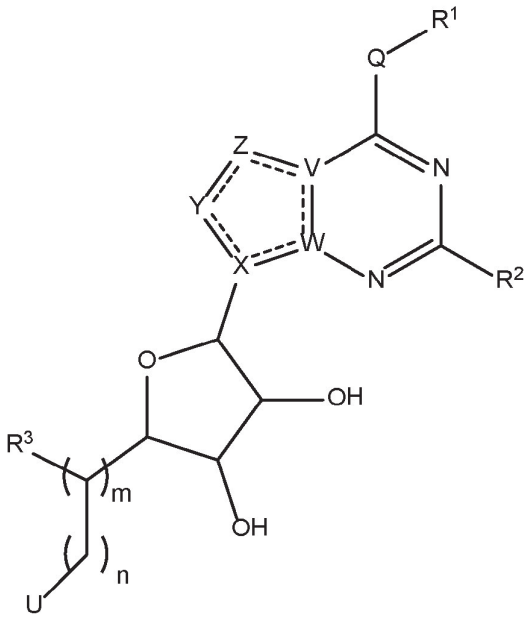
(74) Agent: **WALDRON, Roy F.**; PFIZER INC., 235 East 42nd Street, MS 235/9/S20, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICANCER AGENTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of the general Formula (I): processes for the preparation of these compounds, compositions containing these compounds, and the uses of these compounds.

WO 2016/135582 A1

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

SEQUENCE LISTING

<110> Tatlock, John
Tran-Dube, Michelle Bich
Rui, Eugene Yuanjin
Wythes, Martin James
Kumpf, Robert Arnold
McTigue, Michele Ann
McAlpine, Indrawan James

<120> DERIVADOS DE NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

<130> PC72171A

<140> 15/045,679
<141> 2016-02-17

<150> 62/119,932
<151> 2015-02-24

<150> 62/213,801
<151> 2015-09-03

<150> 62/279,209
<151> 2016-01-15

<160> 2

<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

PC72171A

DERIVADOS DE NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de nucleósido 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,

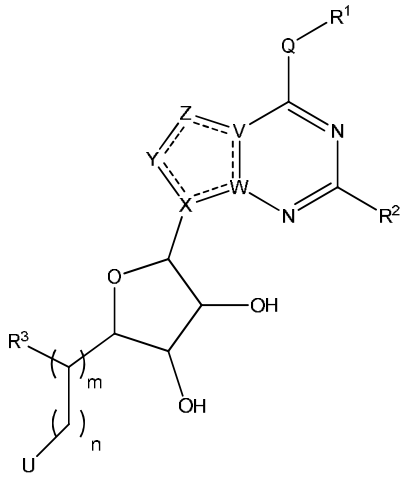
2012), melanoma (Nicholas 2012), de colon (Cho, 2012) y de ovario (Bao, 2013). En muchos de estos tipos de cáncer, la sobreexpresión de PRMT5 se relaciona con un mal pronóstico. La metilación aberrante de arginina de sustratos de PRMT5 se ha ligado a otras enfermedades además del cáncer, tales como trastornos 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 forma de realización de los compuestos de la presente invención descrita a continuación se puede combinar con cualquier otra forma de realización de los compuestos de la presente invención descrita en la presente en la medida que no sea inconsistente 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, las 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):



(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, (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;

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, SR^6, $N(R^6)_2$, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)heteroalquilo y (C_1-C_8)haloalquilo, en donde U no es CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 en el 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;

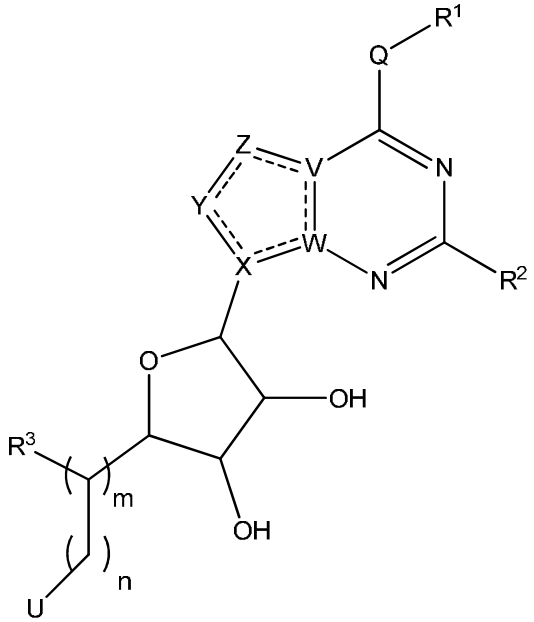
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si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

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

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

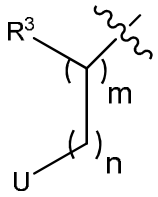
R^1 se selecciona del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada R^4 es

independientemente A-R^{14}, en donde A está ausente, (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;

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, SR^6, $N(R^6)_2$, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)heteroalquilo y (C_1-C_8)haloalquilo, en donde U no es CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, O(C_2-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde, si –Q-R^1 es NH_2 o H, 

no es -CH_2-SH, -CH_2-S-(C_1-C_8 alquilo), -CH_2-NH_2, -CH_2(H)(C_1-C_8alquilo o -CH_2-(C_1-C_8 alquilo)$_2$;

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-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{11})_2$ si Y es CR^{10}, en donde Y forma un [*omisión en el 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;

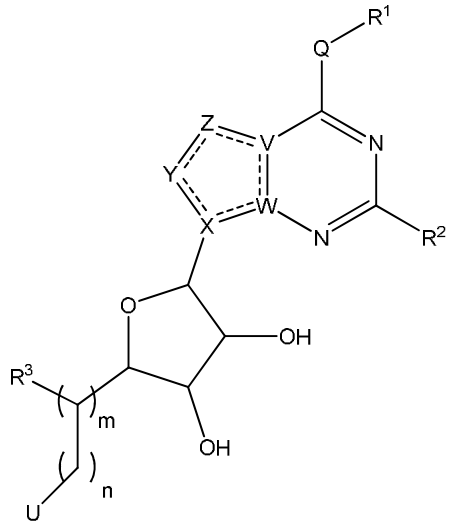
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si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

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

La invención también proporciona 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-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, (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;

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)heteroalquilo y (C_1-C_8)haloalquilo, en donde U no es CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 en el 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;

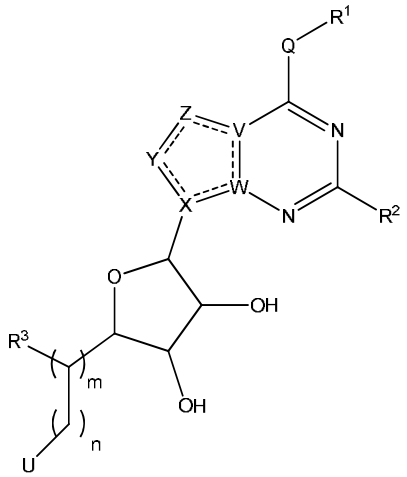
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si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

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

Además, la presente invención proporciona 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, $(C_1\text{-}C_3)$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;

R^2 es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo 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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U es $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 CH, C(O), C(S), N o NR^{10}, en donde R^{10} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, SH, S-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, y en donde Y forma un [*omisión en el texto fuente*] doble con un miembro del anillo adyacente cuando Y es CH o N;

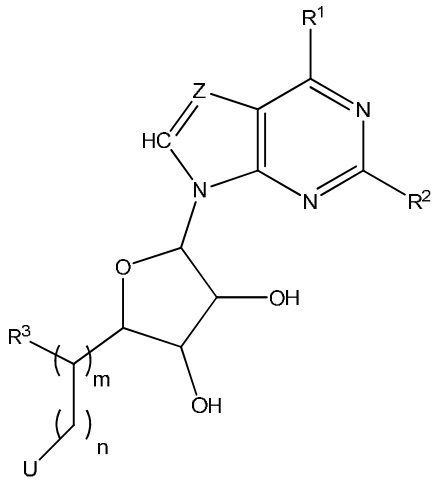
Z es CR^{12}, N, NR^{12} u O, en donde cada R^{12} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo o halógeno, y en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N;

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

La invención también proporciona 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 $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $N(R^4)_2$ o $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, en donde cada R^4 es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros;

R^2 es hidrógeno, metilo o NH_2;

R^3 es hidroxi o NH_2;

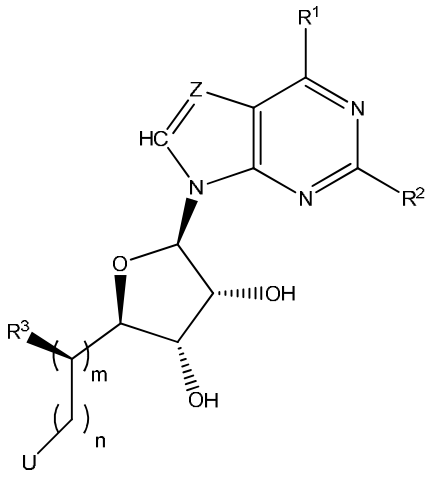
U es $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Z es CR^{12}, en donde cada R^{12} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo o halógeno;

m es 0-1; y

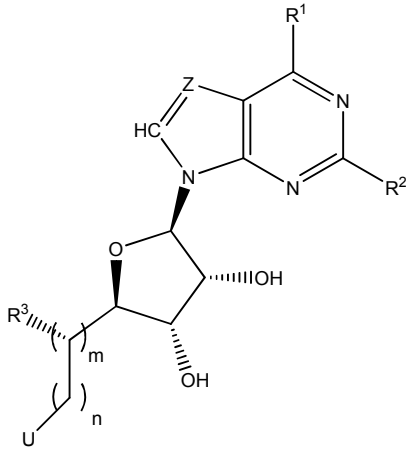
n es 0-1.

En algunas formas de realización, la Fórmula (II) es:



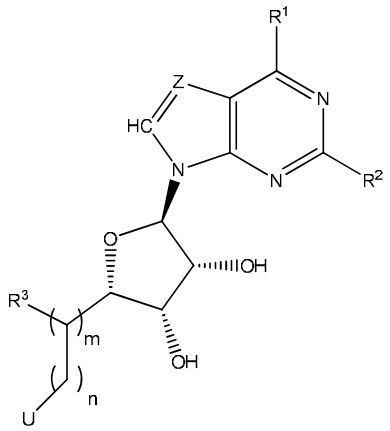
.

En algunas formas de realización, la Fórmula (II) es:



.

En algunas formas de realización, la Fórmula (II) es:



.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es NH_2, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es NH_2, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es CH_3, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es NH_2, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es CH_3, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es NH_2, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es NH_2, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es CH_3, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es NH_2, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es CH_3, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es NH_2, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es NH_2, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es CH_3, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es NH_2, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

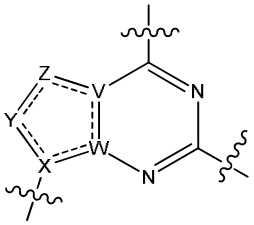
En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula III, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es CH_3, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I, en donde U se sustituye opcionalmente con (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros.

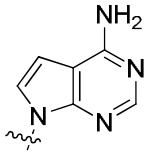
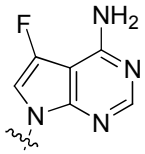
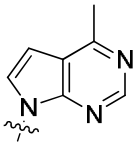
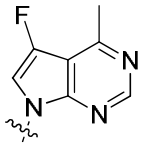
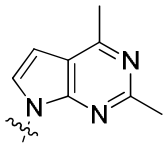
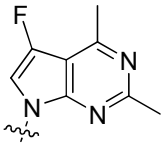
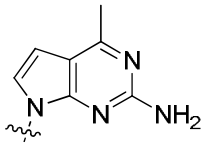
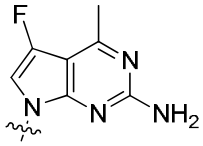
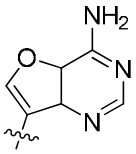
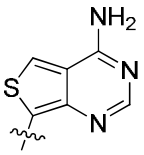
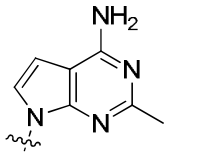
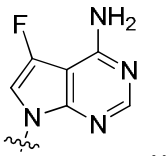
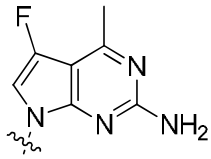
En algunas formas de realización de la invención, se proporciona un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula II, en donde U

se sustituye opcionalmente con (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros.

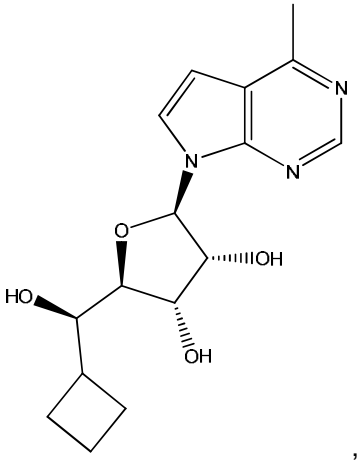
La invención también proporciona formas de realización en donde:



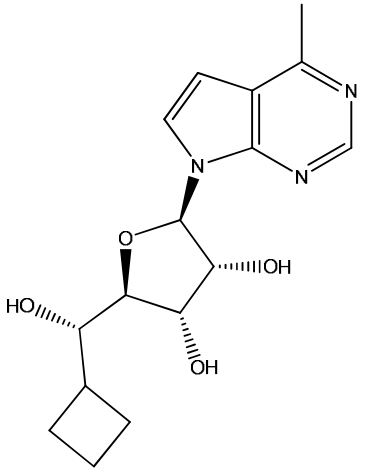
Como se encuentra en la Fórmula I o Fórmula II, se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

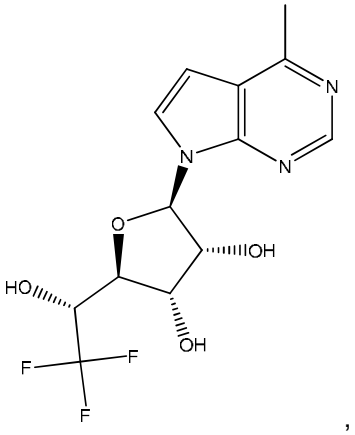
Otras formas de realización de la invención incluyen uno o más de los siguientes compuestos:


N
N
N
O
OH
HO
OH

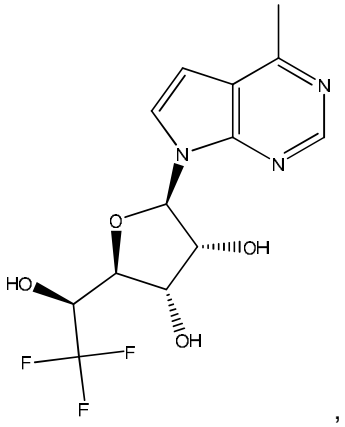
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

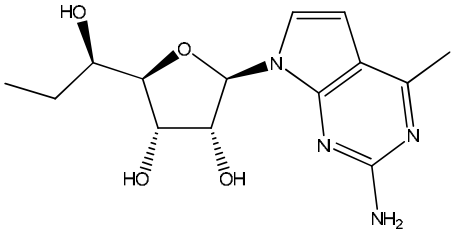
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

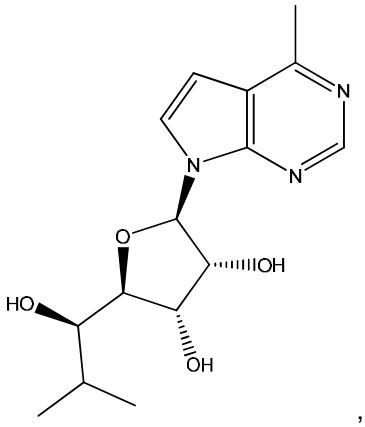
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

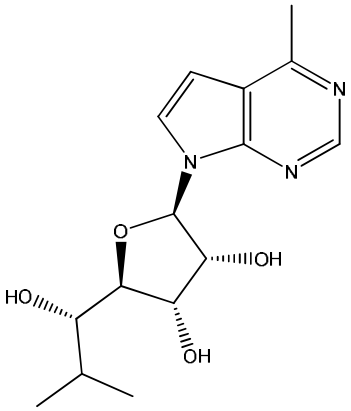
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2

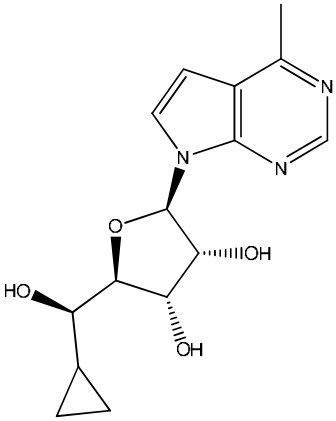
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

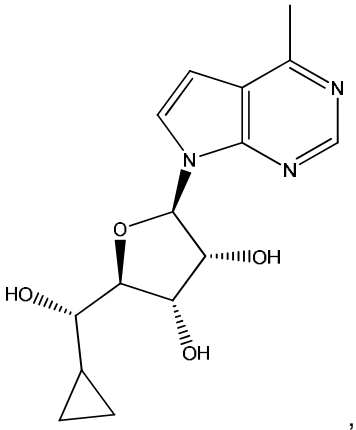
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

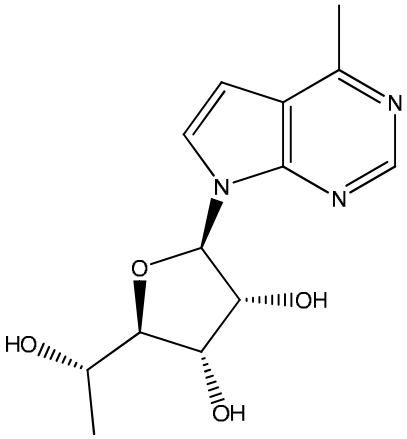
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

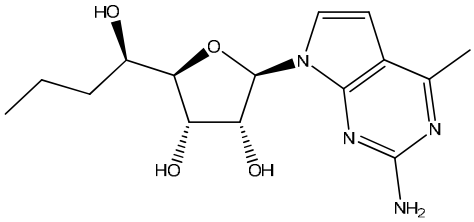
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

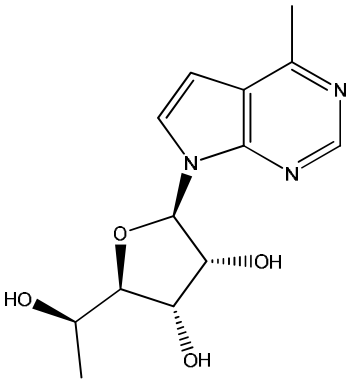
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

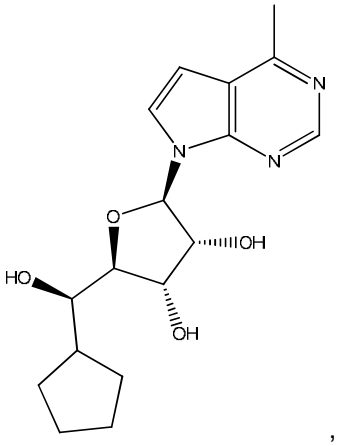
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2

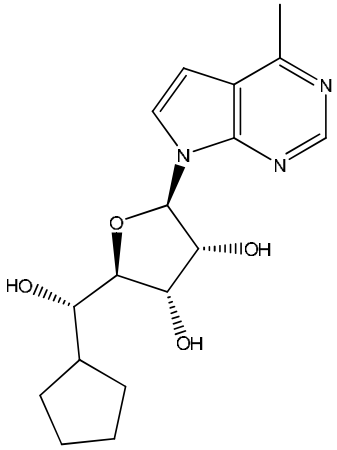
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

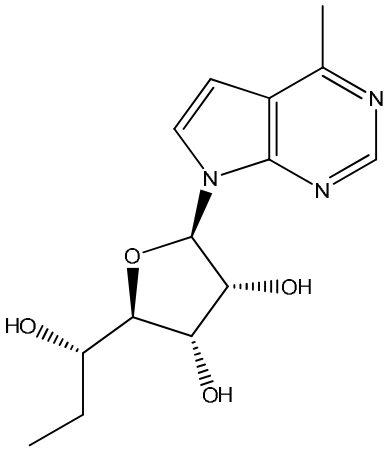
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

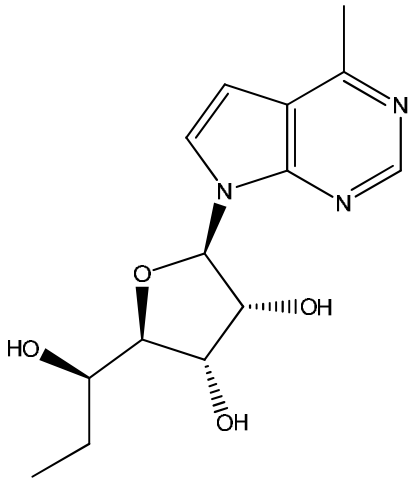
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

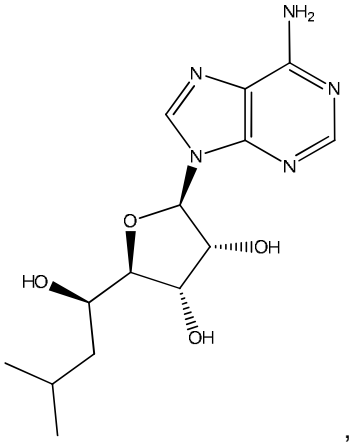
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

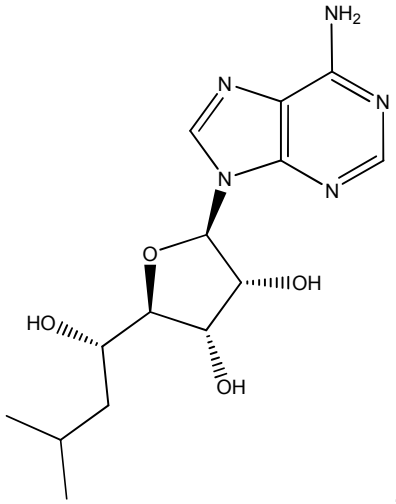
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

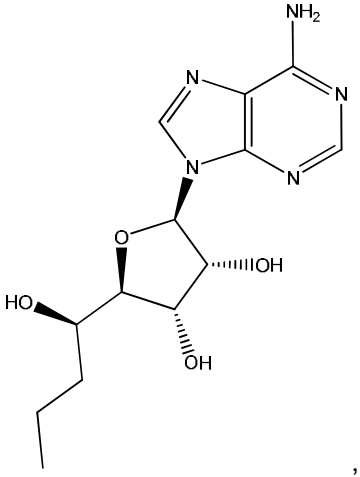
,

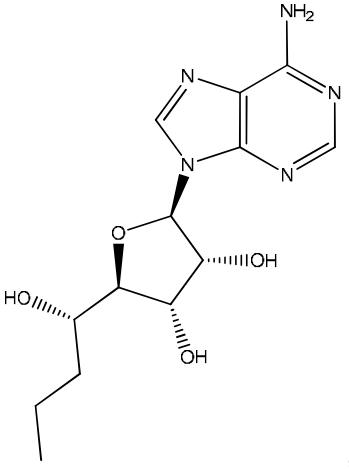

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

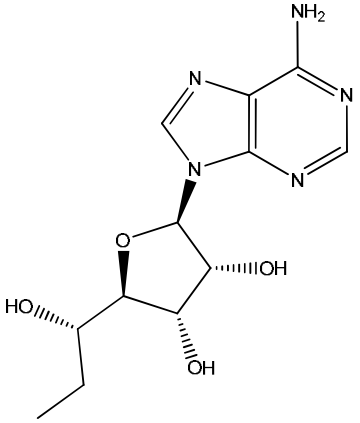
,

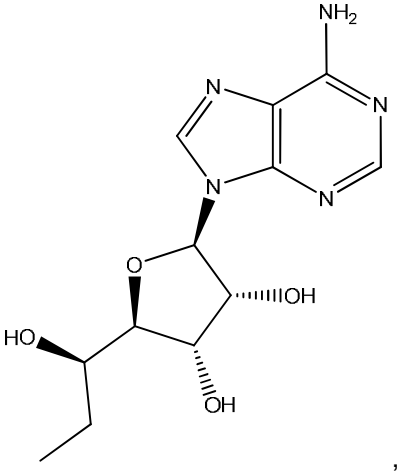

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

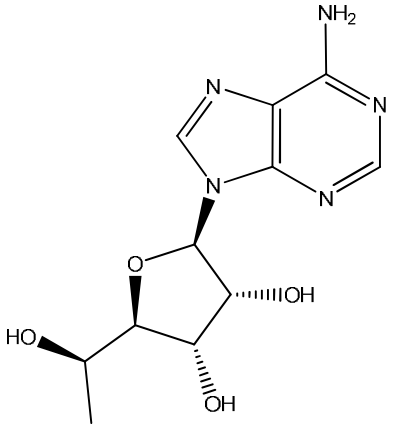
,

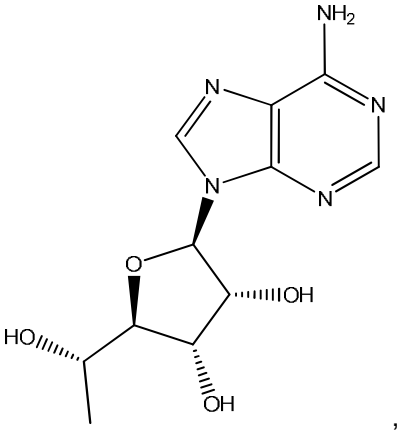

,

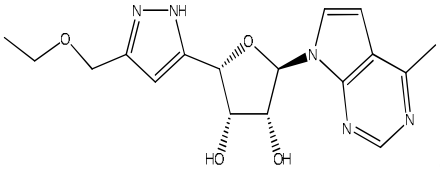

,

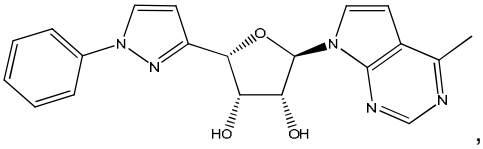

,

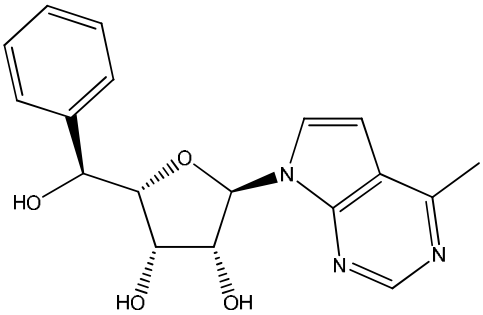
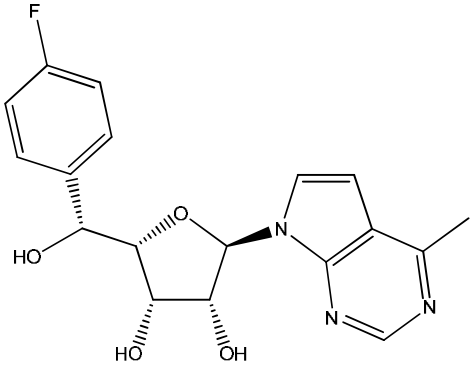
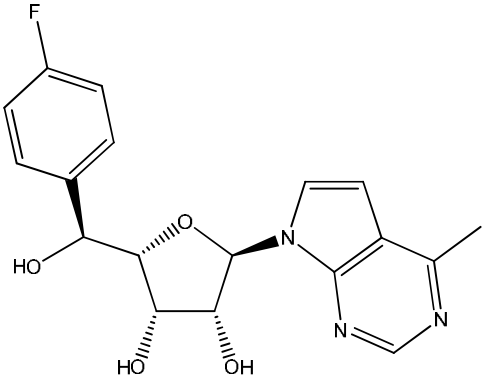
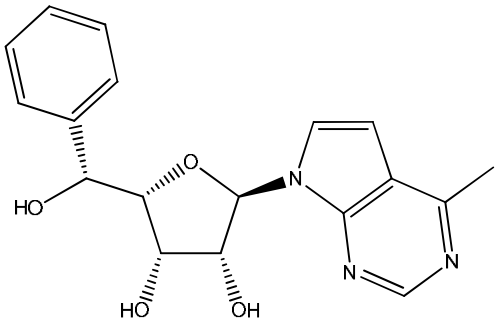
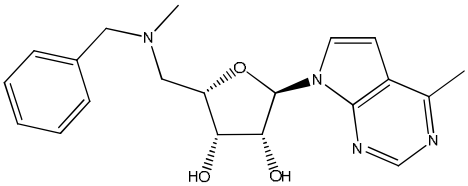
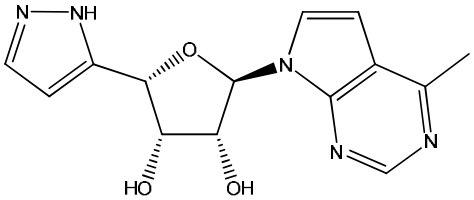
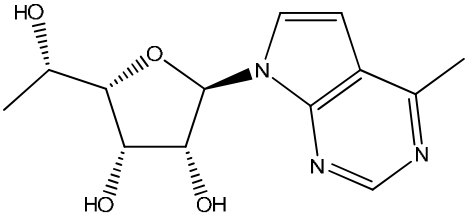
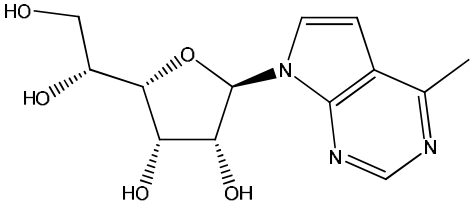
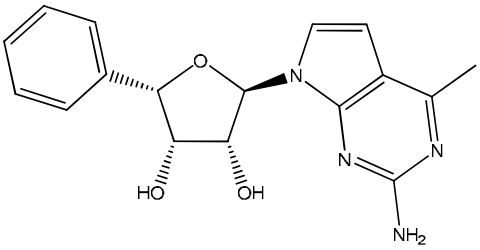
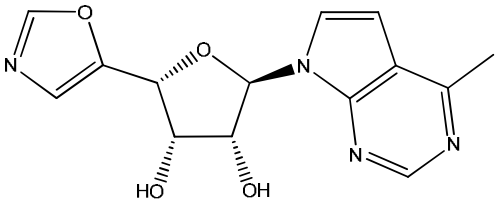

,

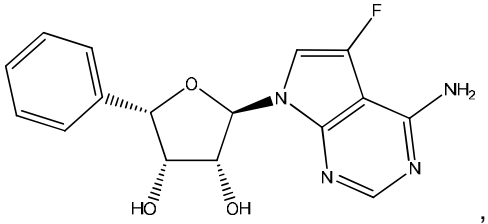

,

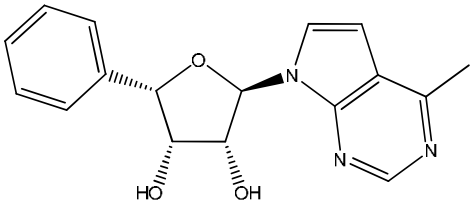

,

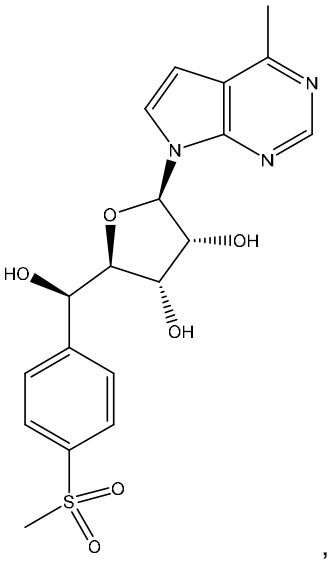

,

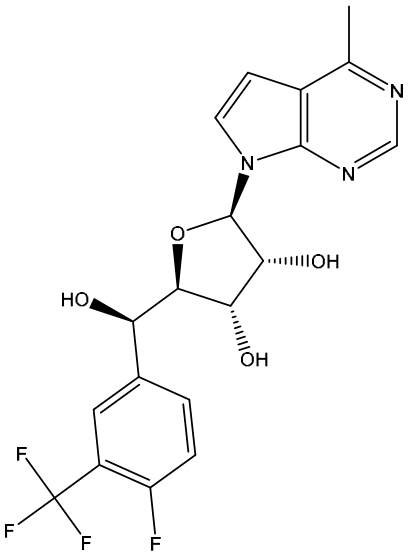

,

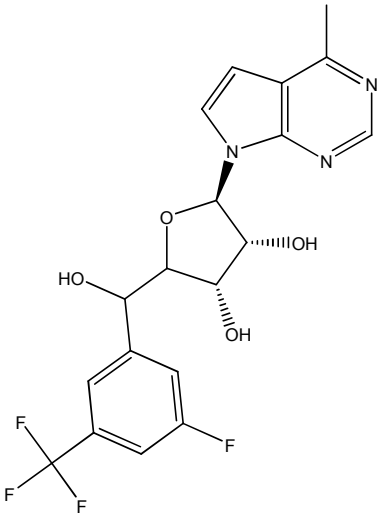

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

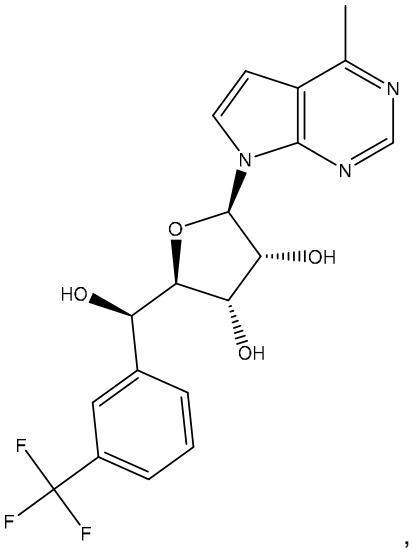

F
O
N
NH2
N
N
HO
OH
,

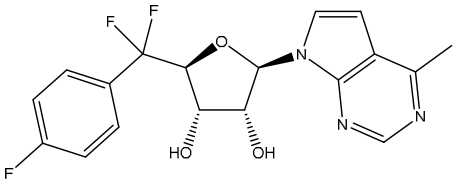

O
N
N
N
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
S
O
O
,

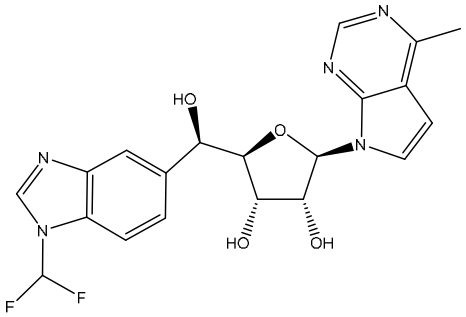

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
F
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
F
,

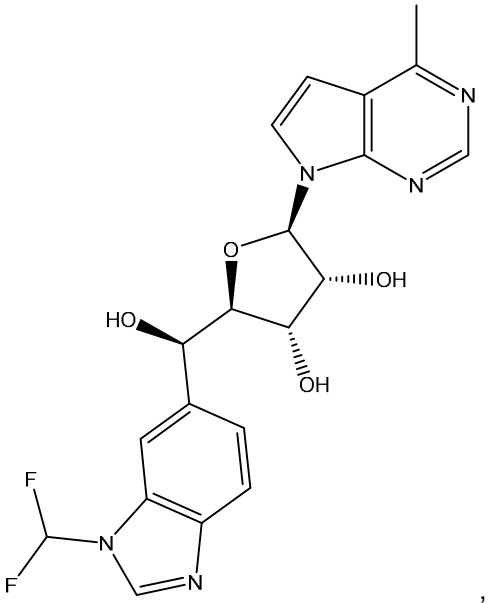

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
,



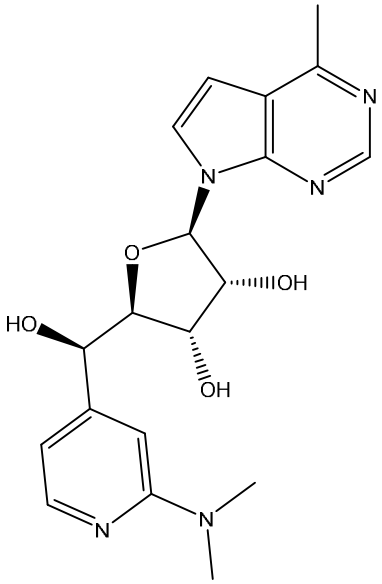
,



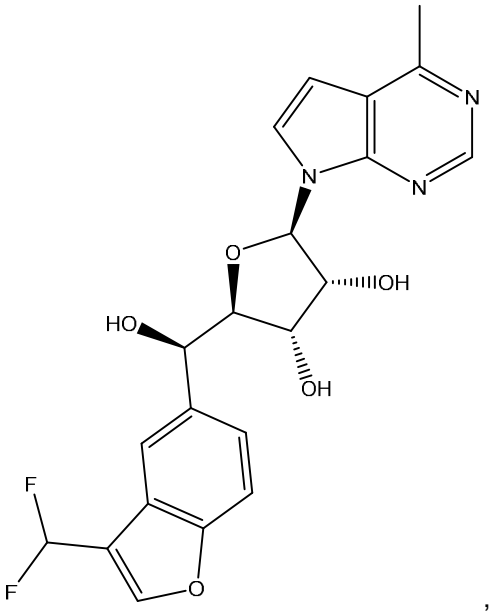
,



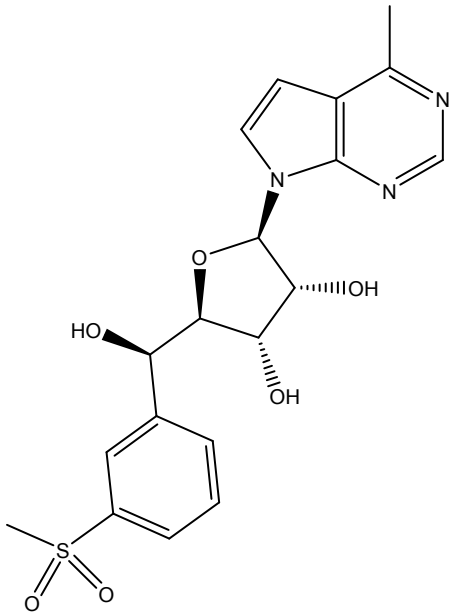
,



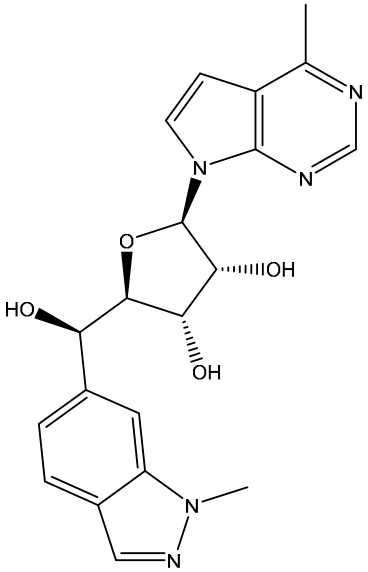
,

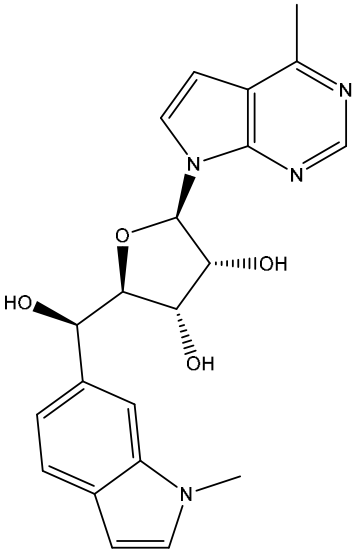


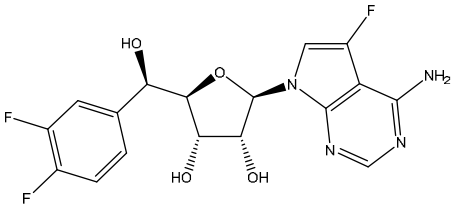
,

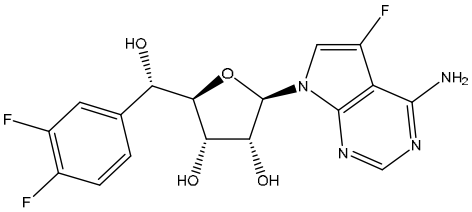


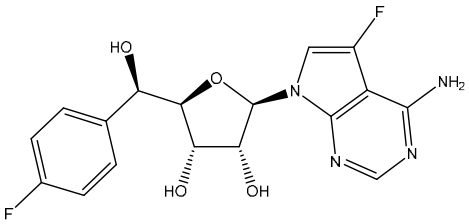
,

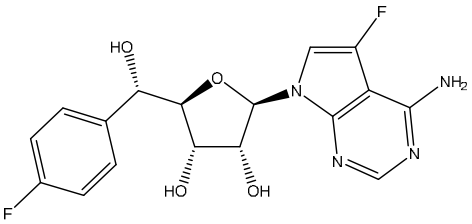

,

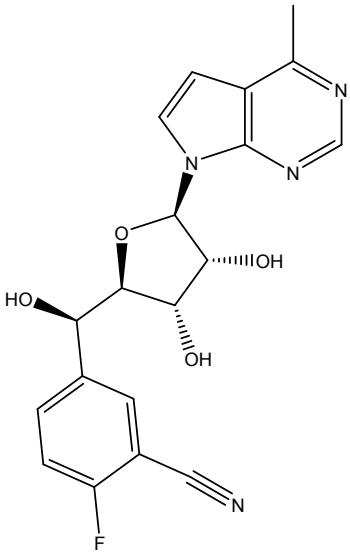

,

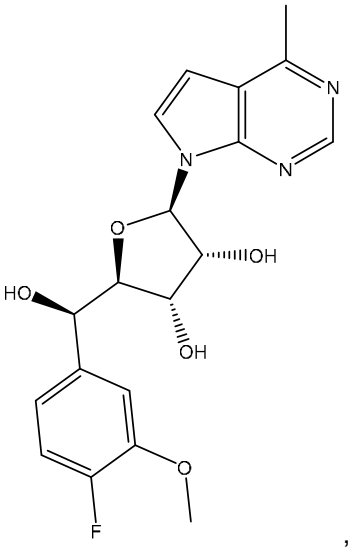

,

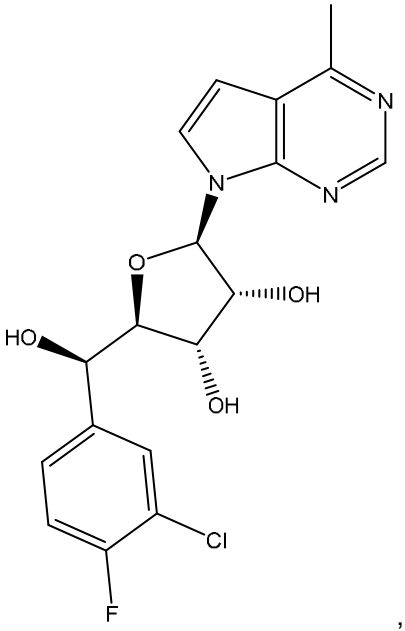

,


,

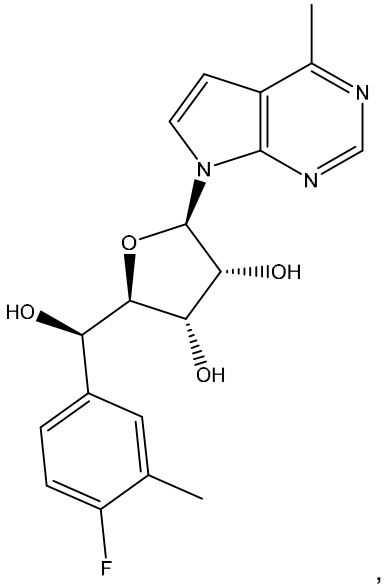

,


,

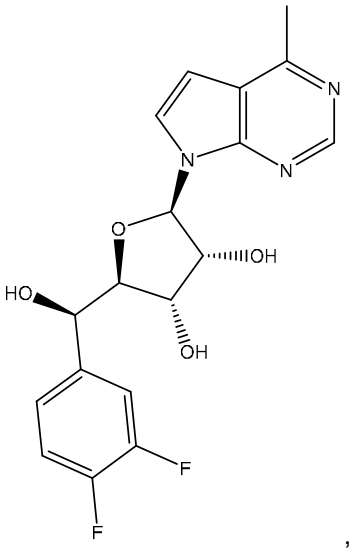

,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl
F

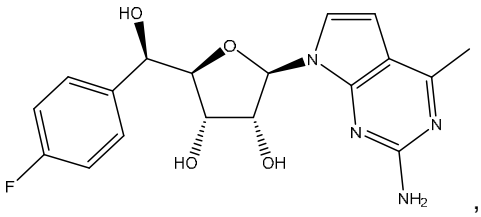
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

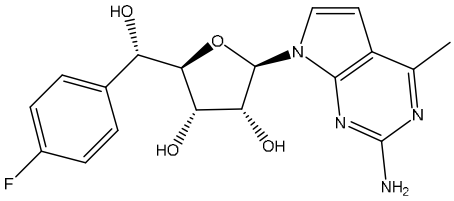
,

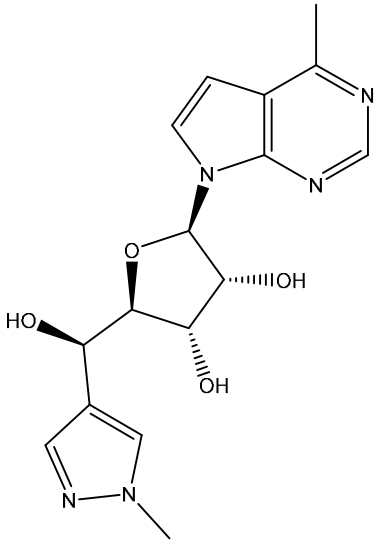

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

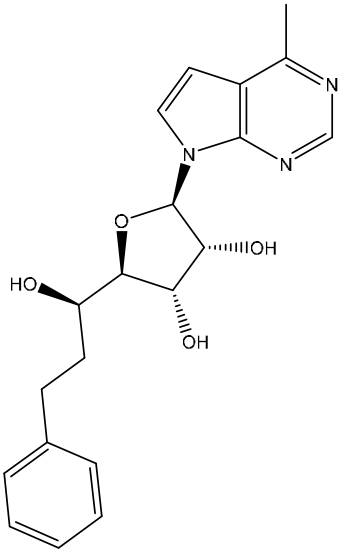
,

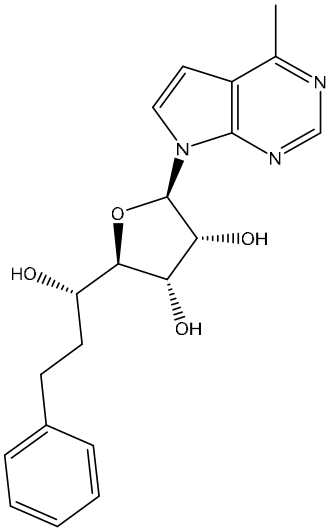

HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

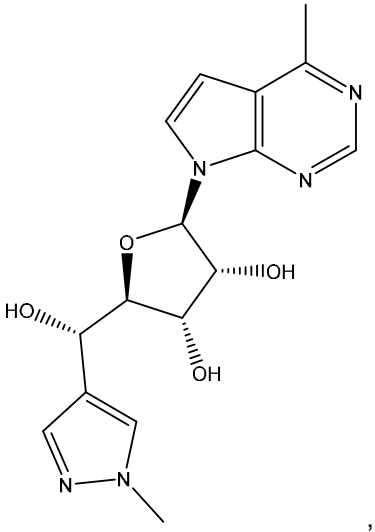
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2
F
,

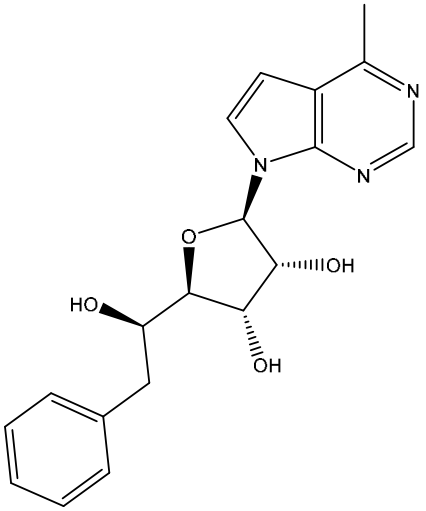

N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
,

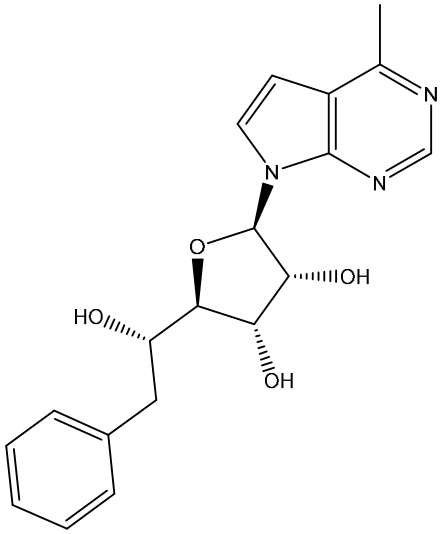

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

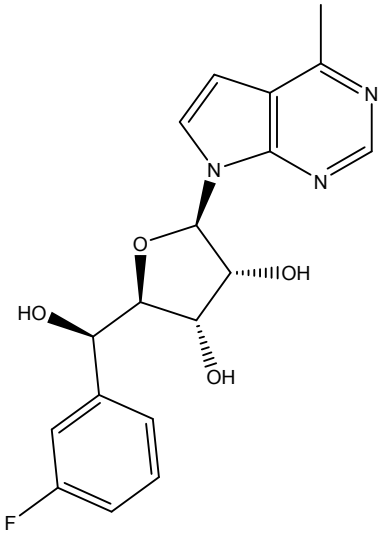
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

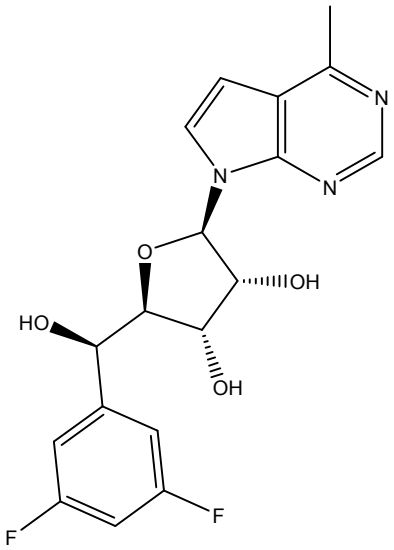
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

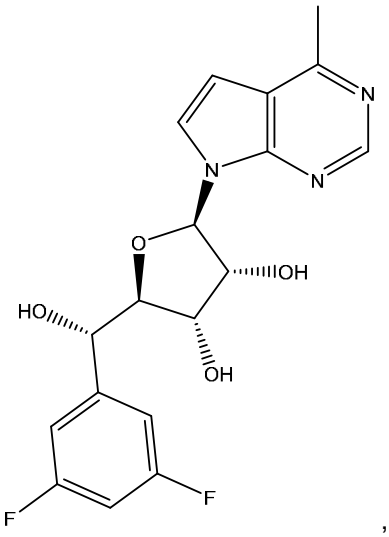
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

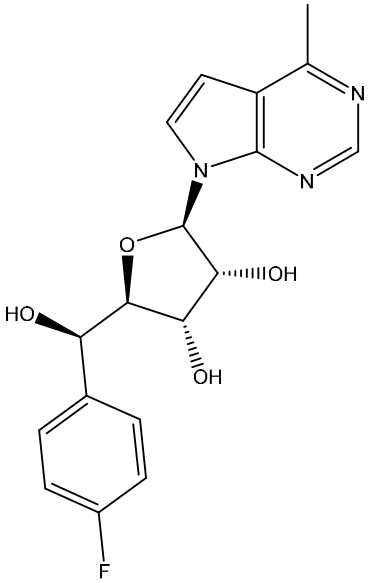
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

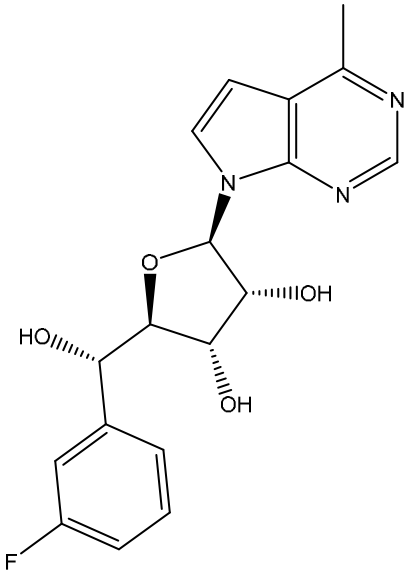
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

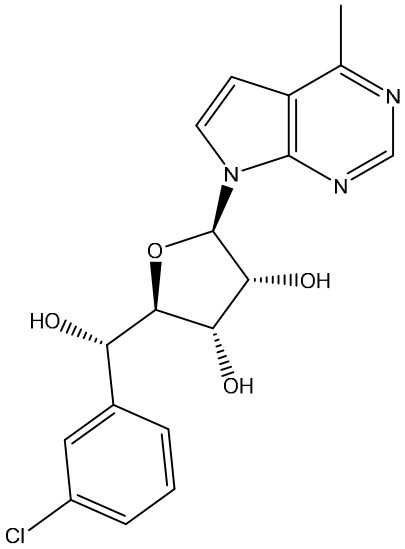
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

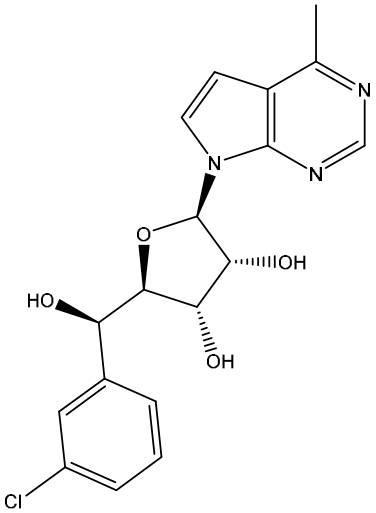
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

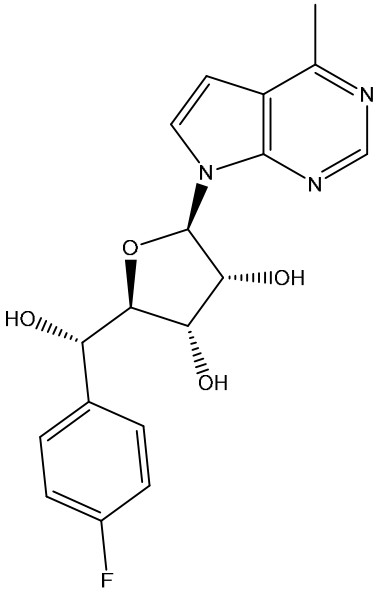
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

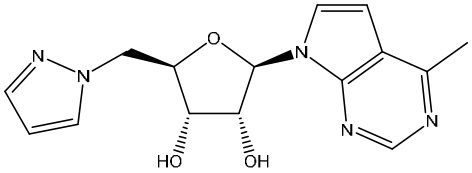
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

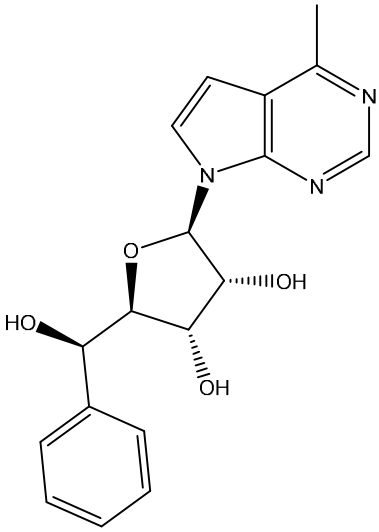
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

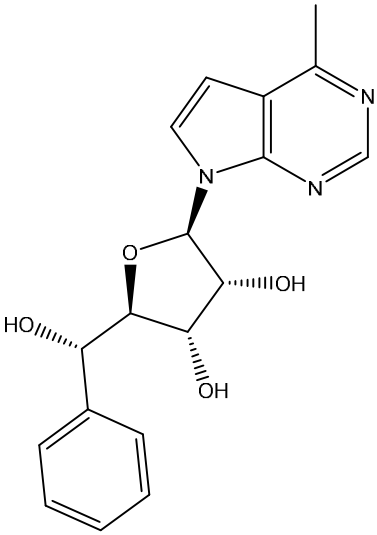
,


N
N
O
N
N
N
HO
OH

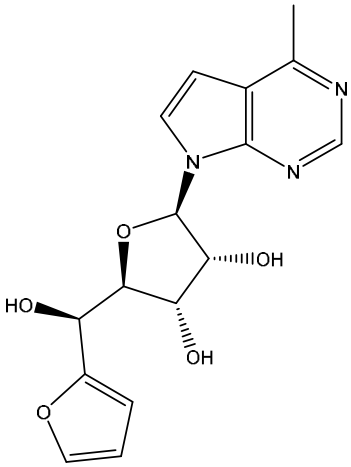
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

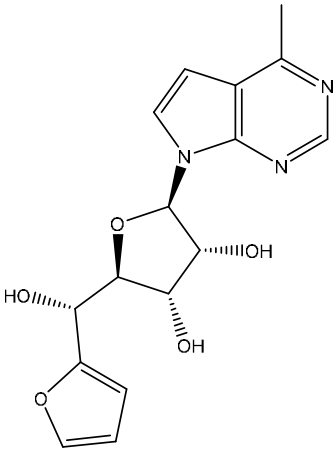
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

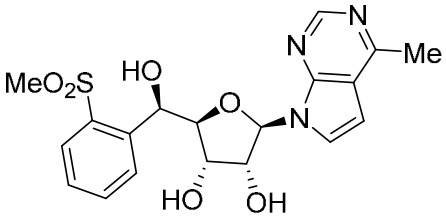
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O

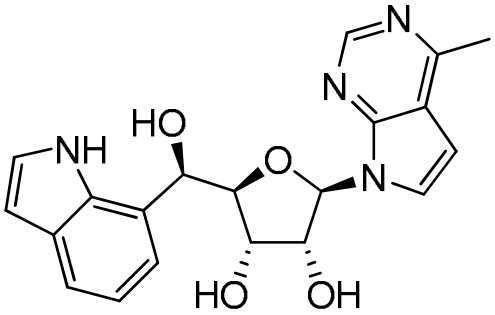
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O

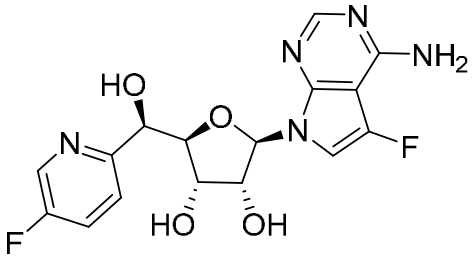
,


MeO2S
HO
N
N
Me
O
N
HO
OH

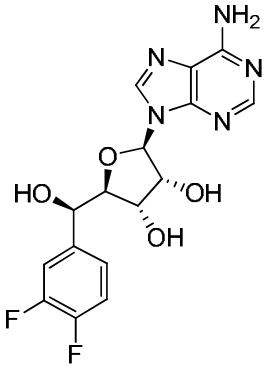
,


N
N
NH
HO
O
N
HO
OH

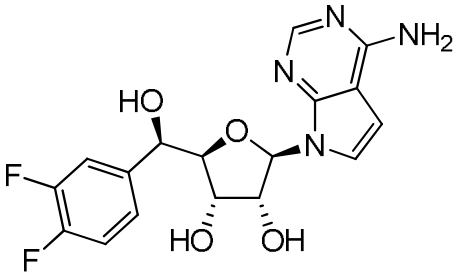
,


N
N
NH2
HO
O
N
F
N
F
HO
OH

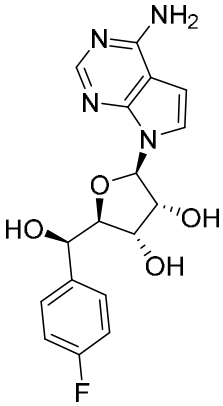
,


NH2
N
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
F

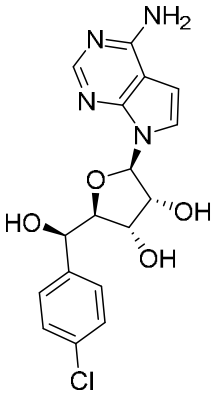
,


N
NH2
N
HO
O
N
F
F
HO
OH

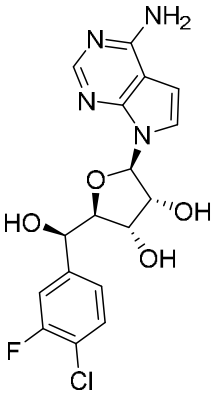
,


NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
F

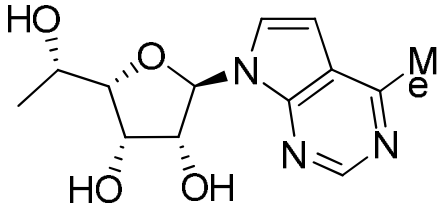
,

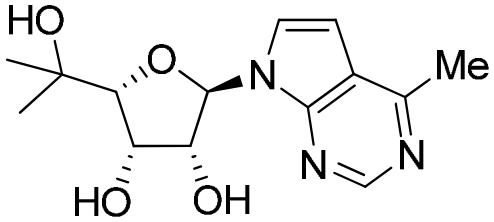

NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
Cl

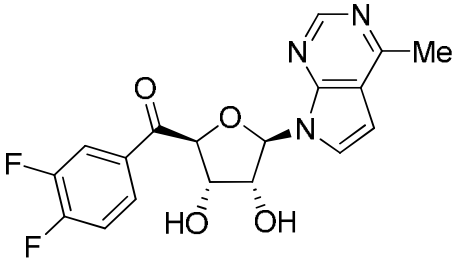
,

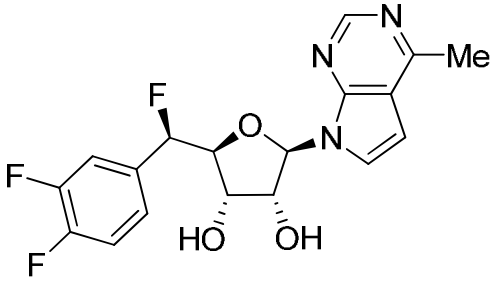

NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
Cl

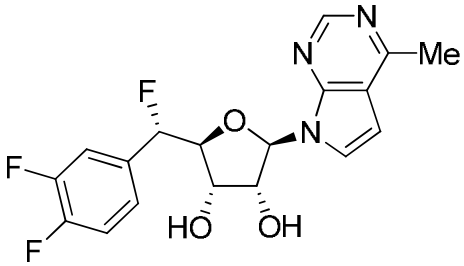
,

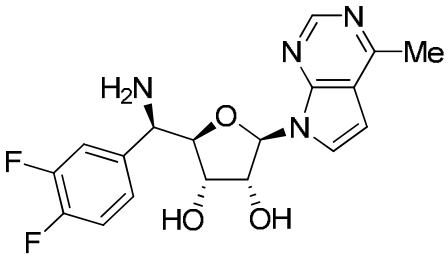

,

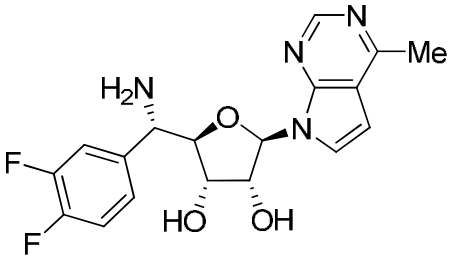

,

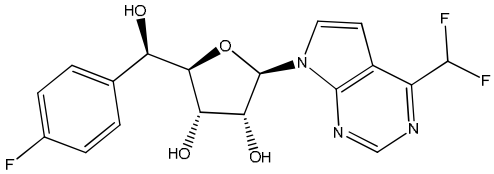

,

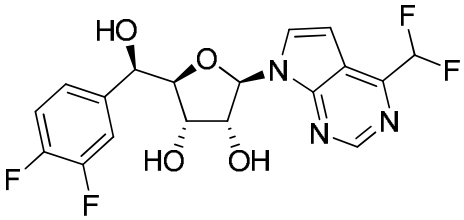

,

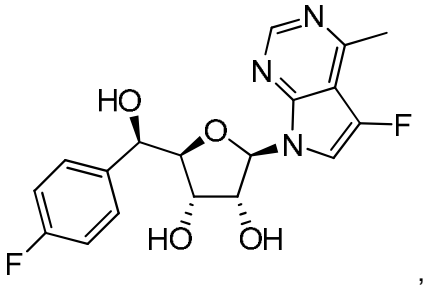

,

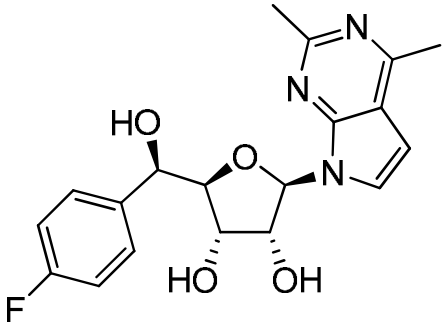

,

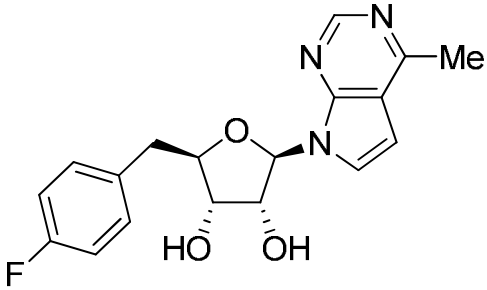

,

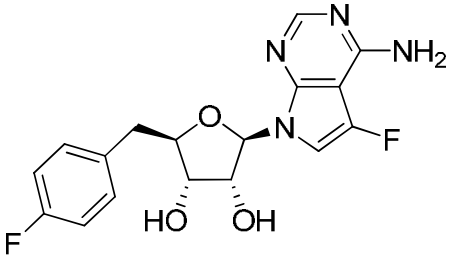

,

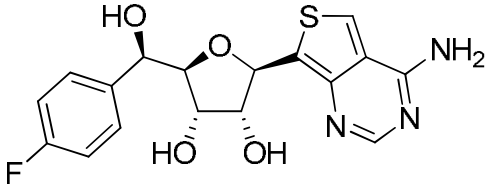

,

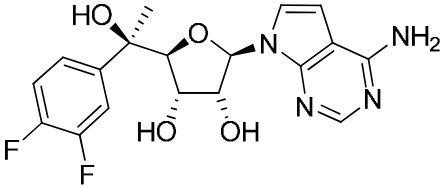

,

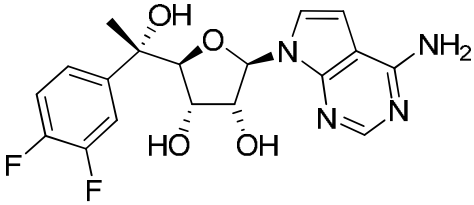

,

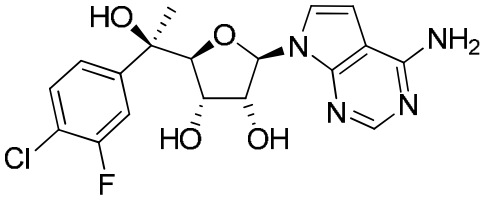

,

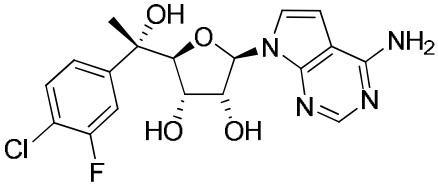

,

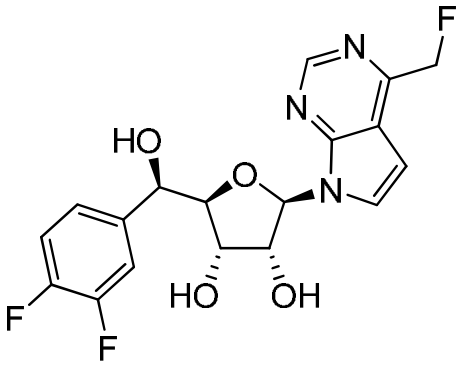

,

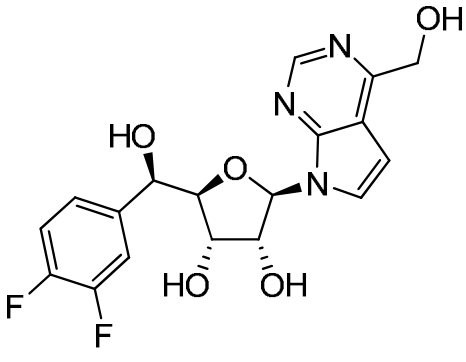

,

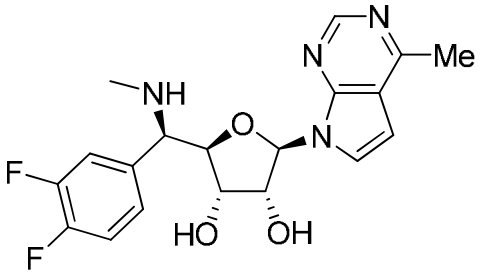
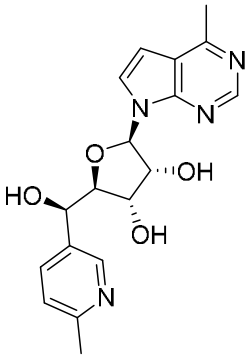
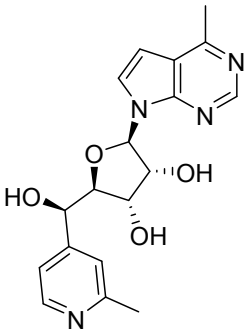
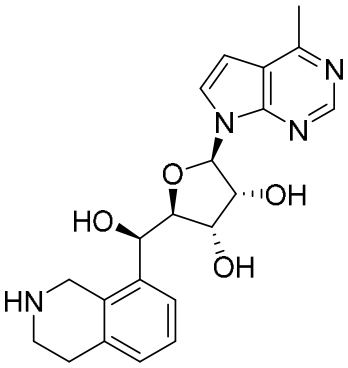
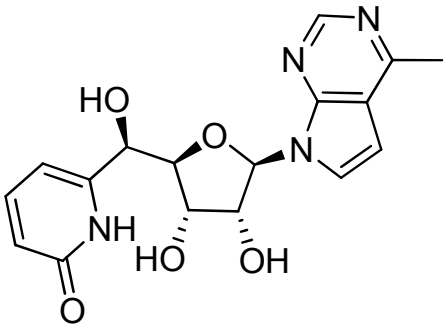
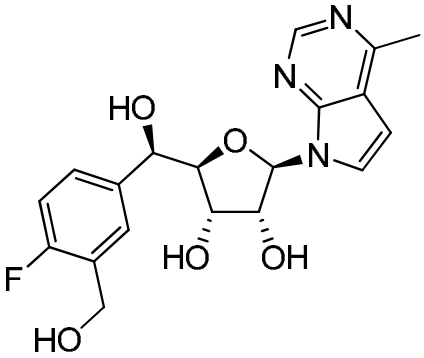
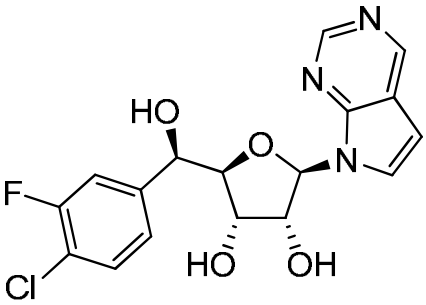
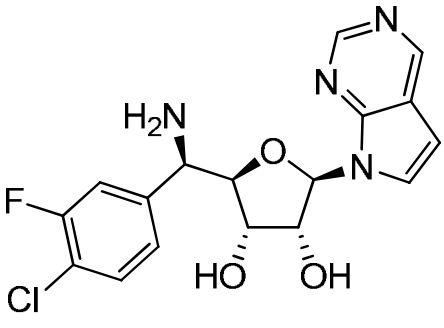

,

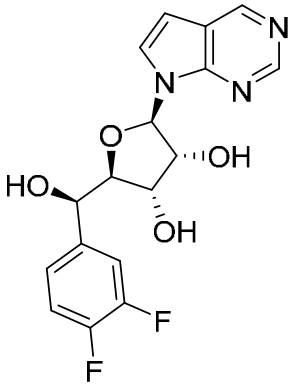

,


,

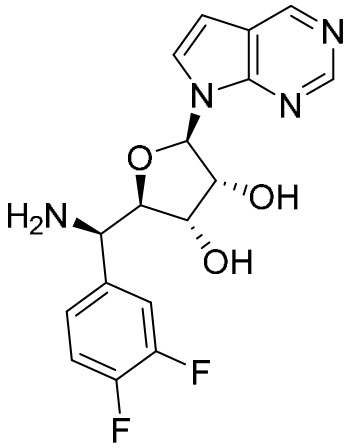

,


,

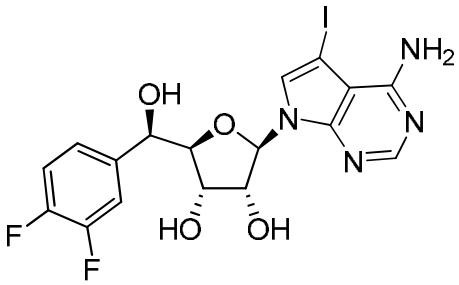

,

,

,

,

,

,

,

,



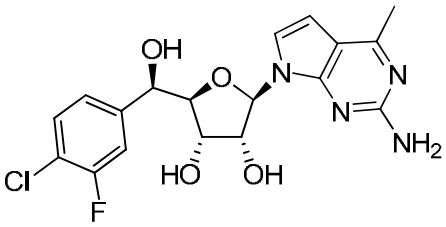
,



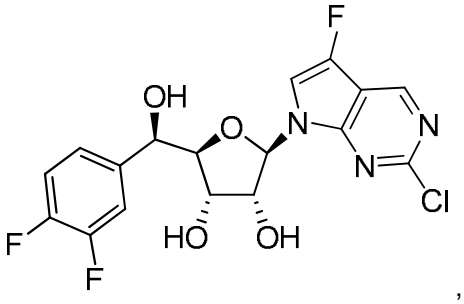
,



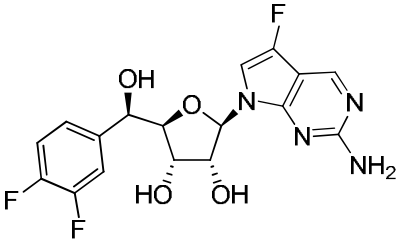
,



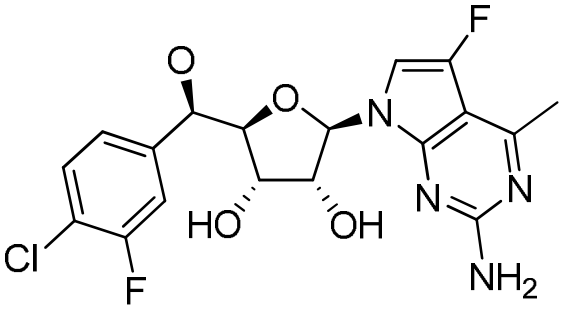
,



,



y

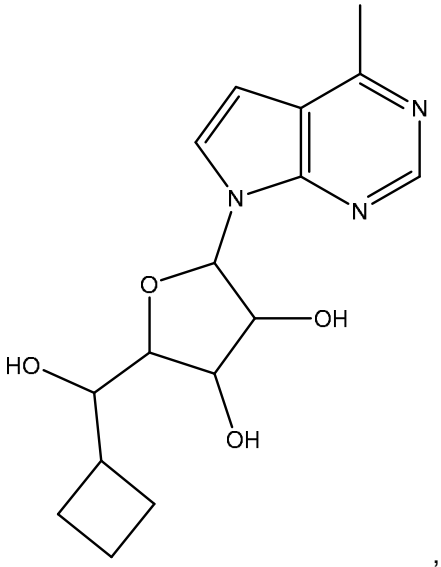


.

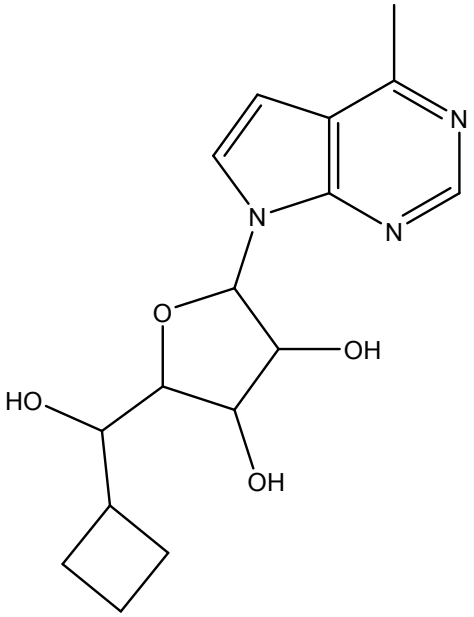
o una sal o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Otras formas de realización de la invención incluyen uno o más de los siguientes

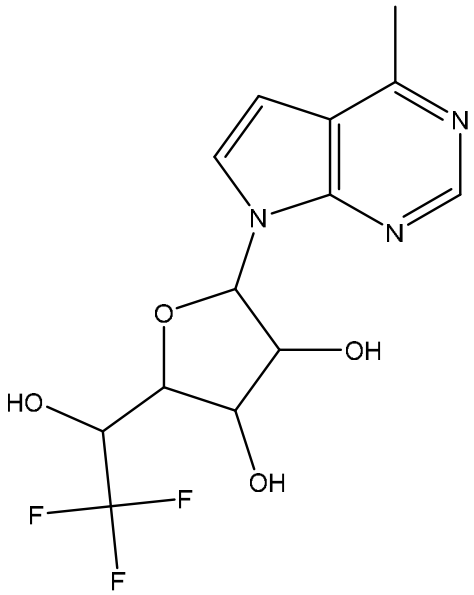
compuestos:



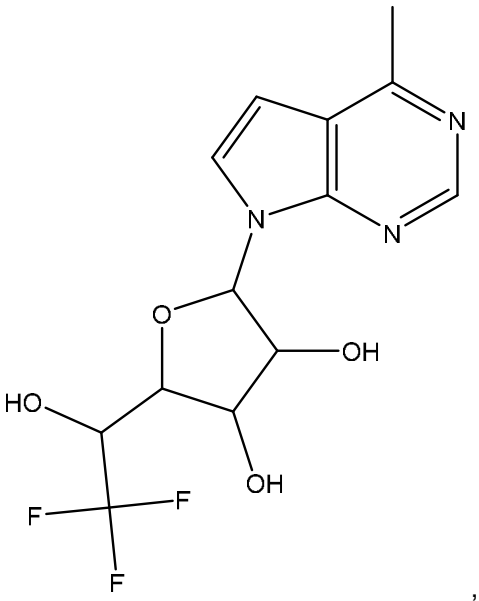
,



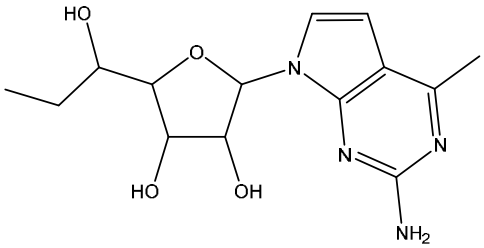
,

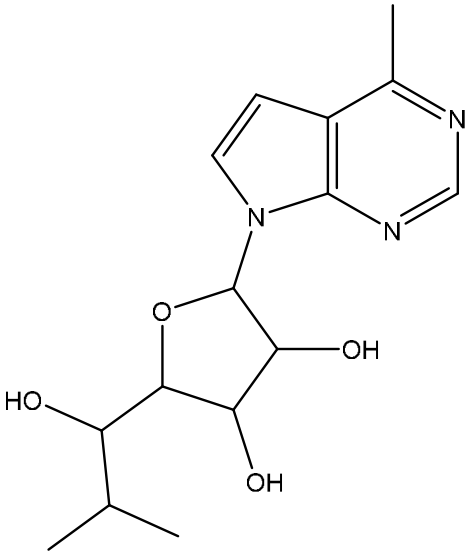


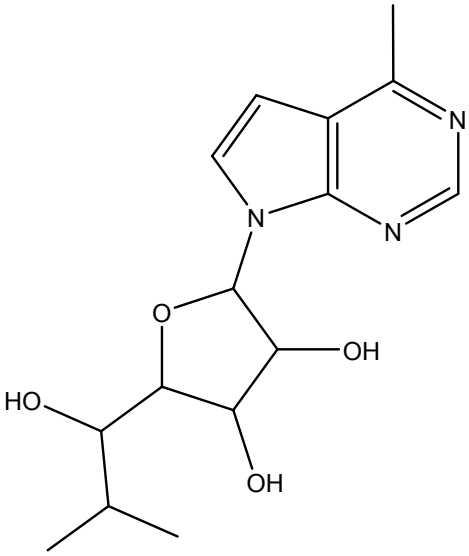
,

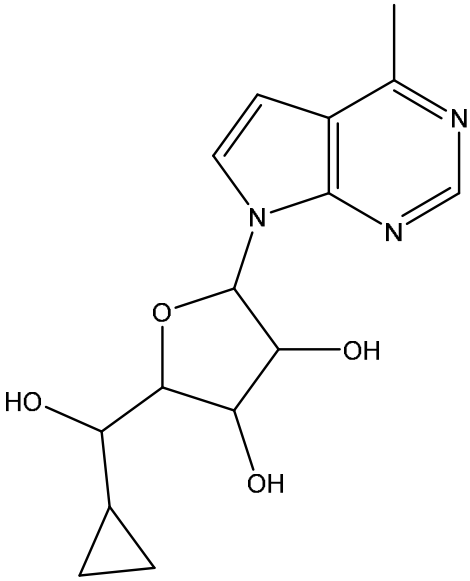


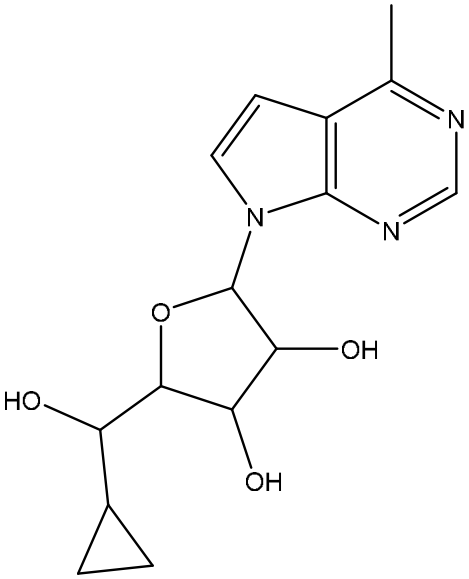
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2
,

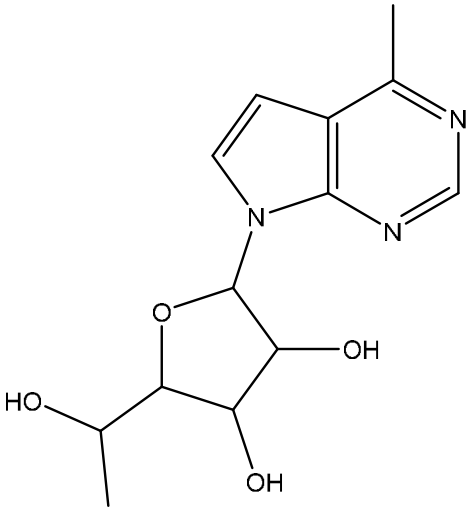

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

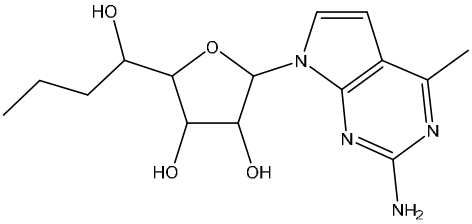

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

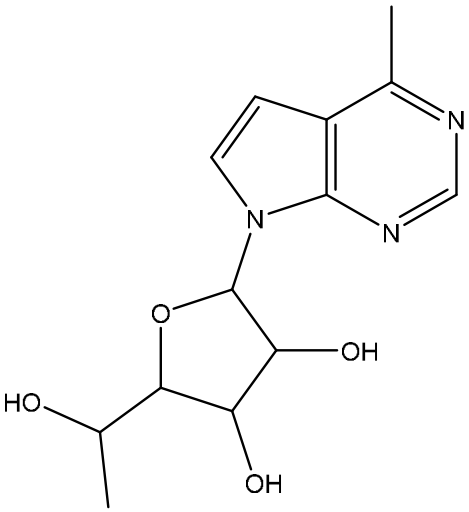
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

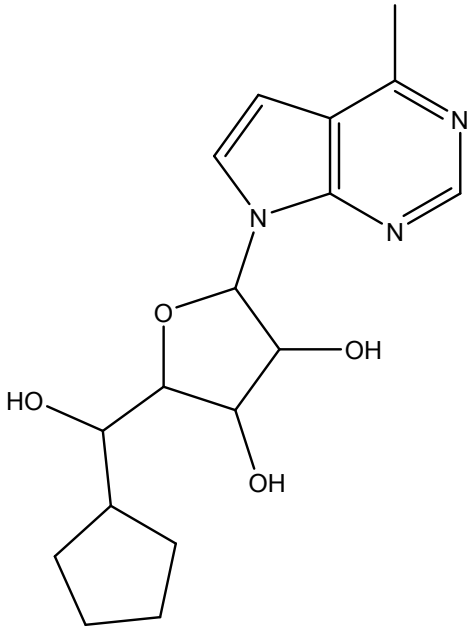
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2

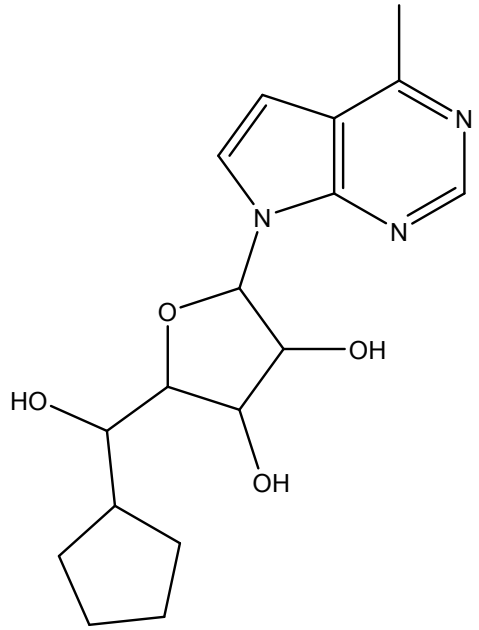
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

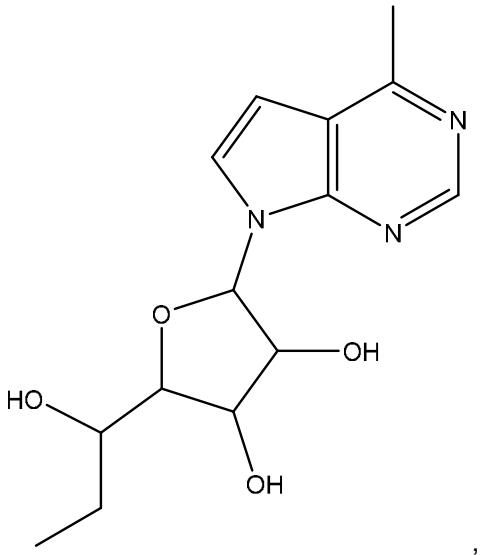
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

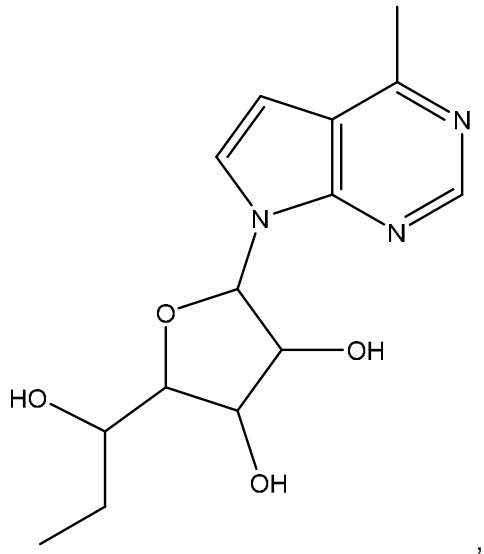
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

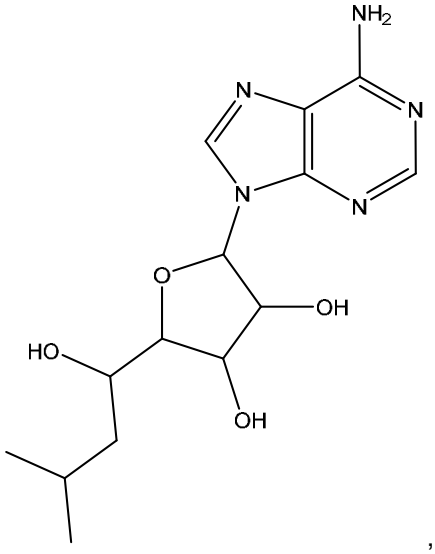
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

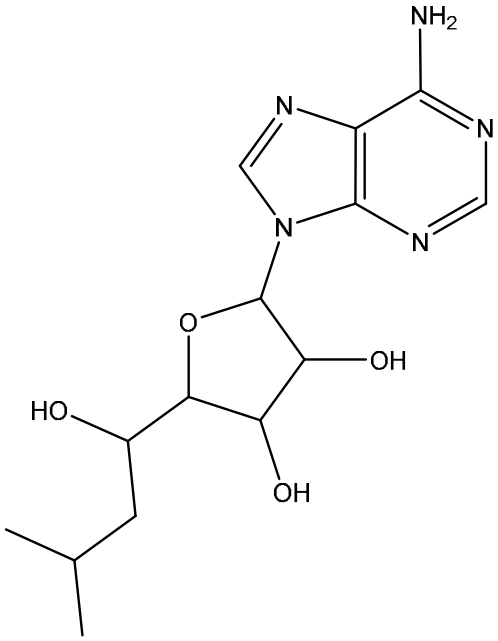
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

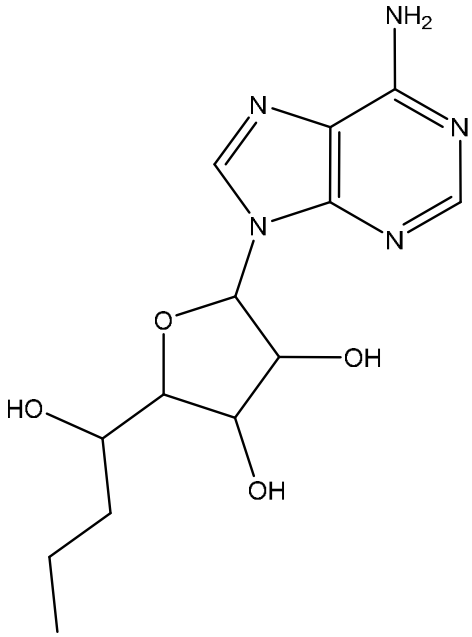
,


NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

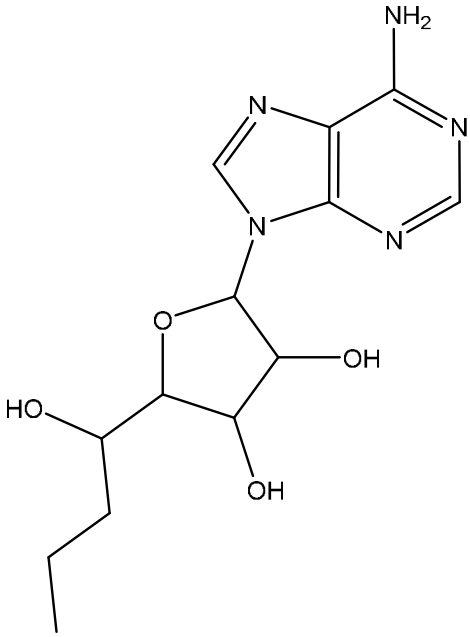
,


NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

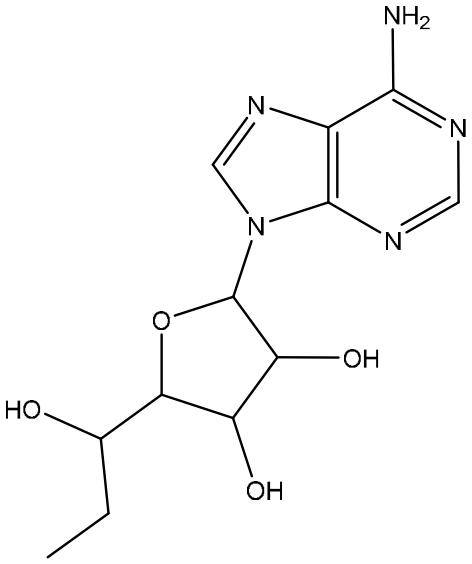
,

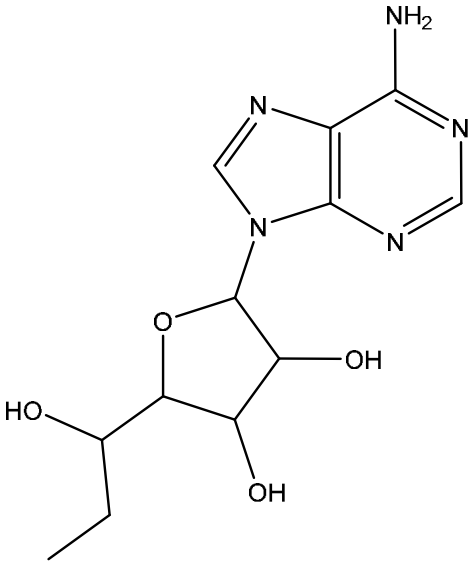

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

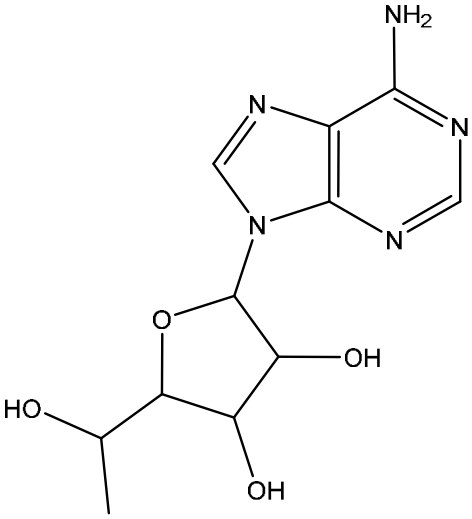
,

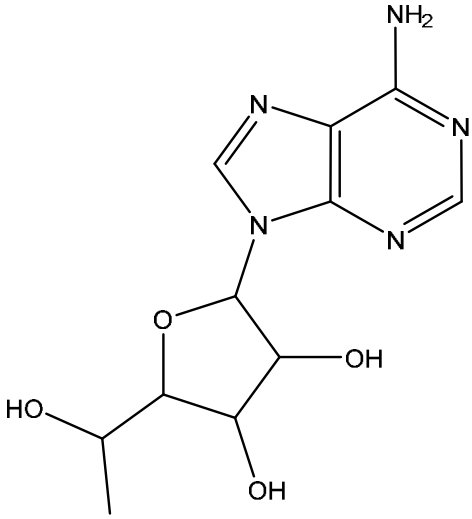

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

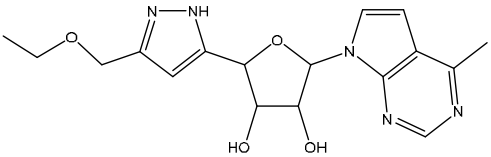
,

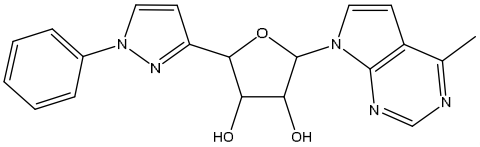

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

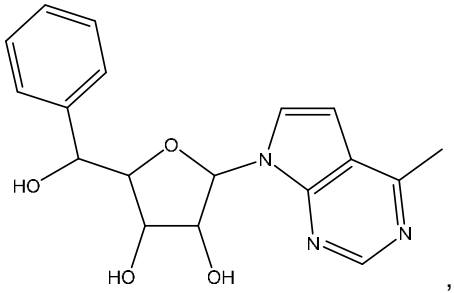
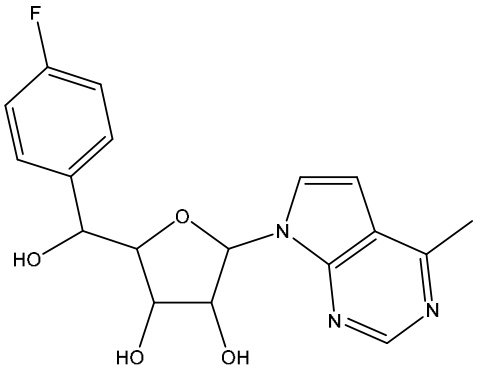
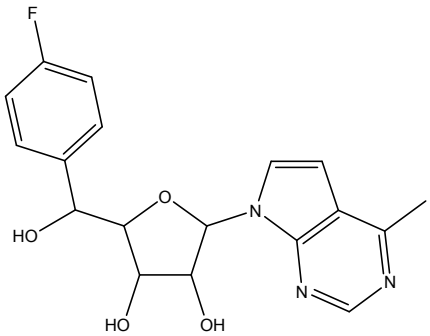
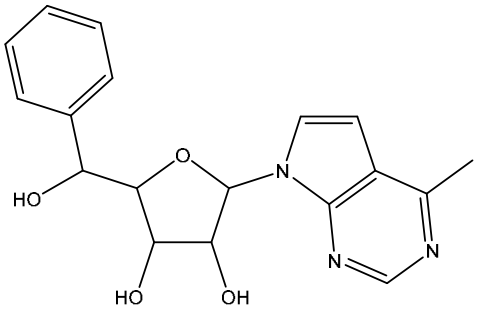
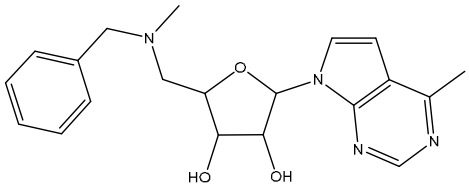
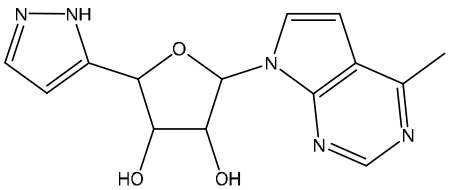
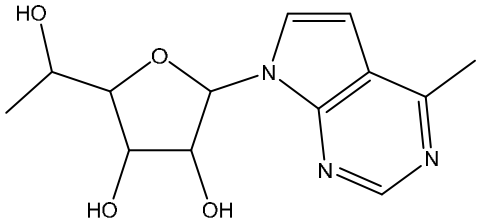
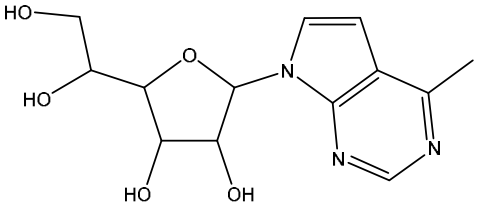
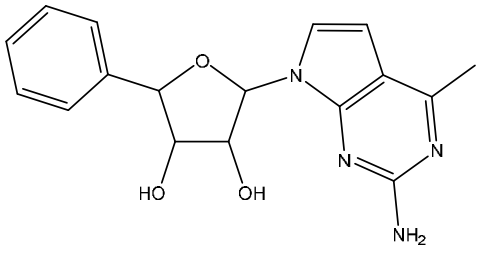
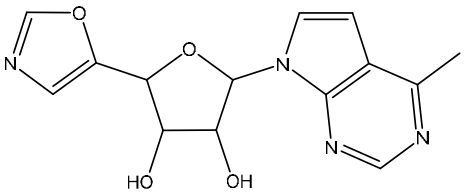

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

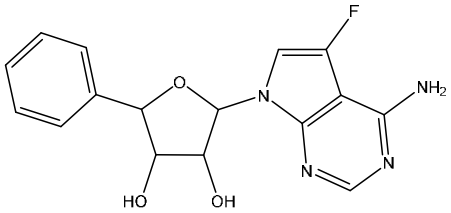
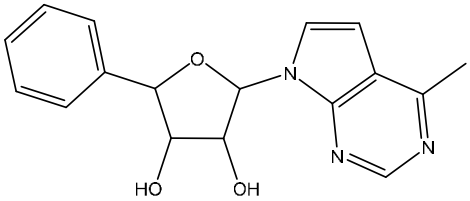
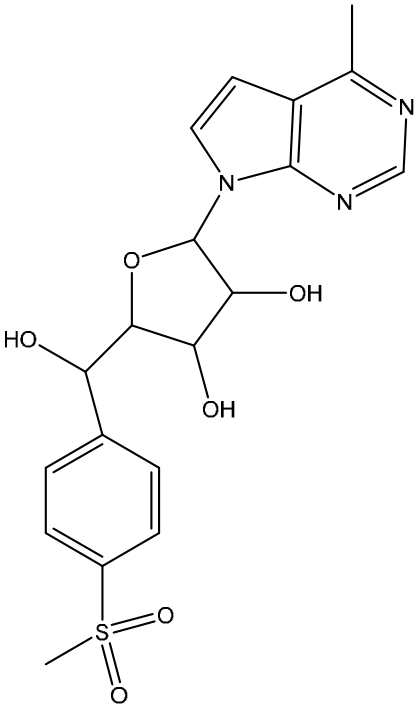
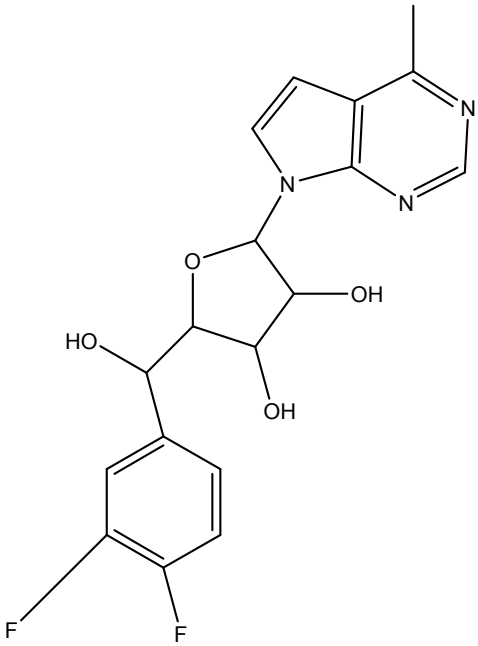
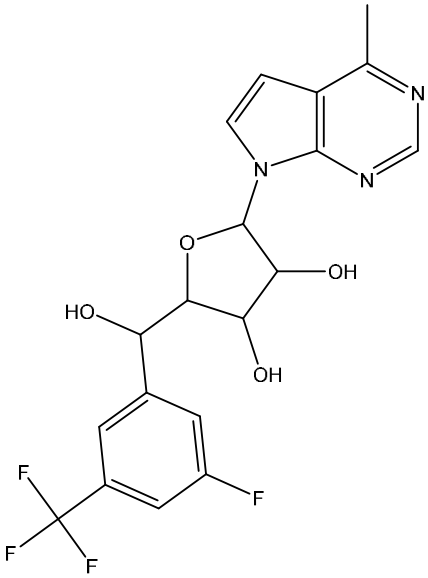
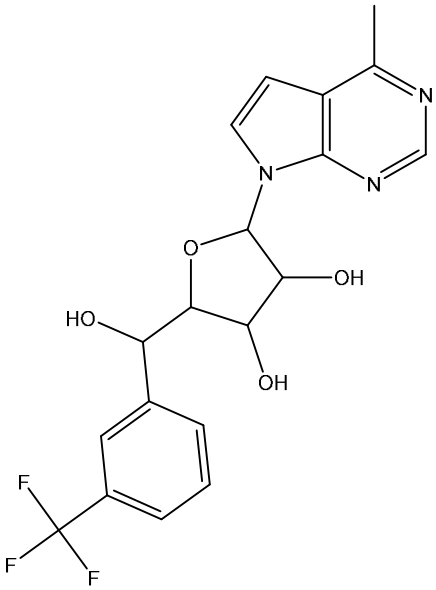

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

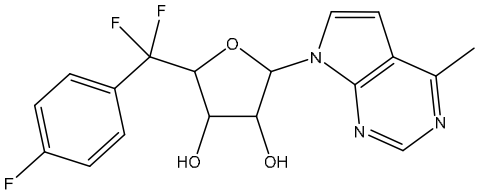

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N—NH
O
O
N
N
N
HO
OH
,

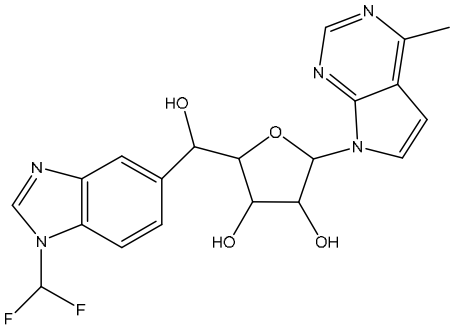

N
N
O
N
N
N
HO
OH
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

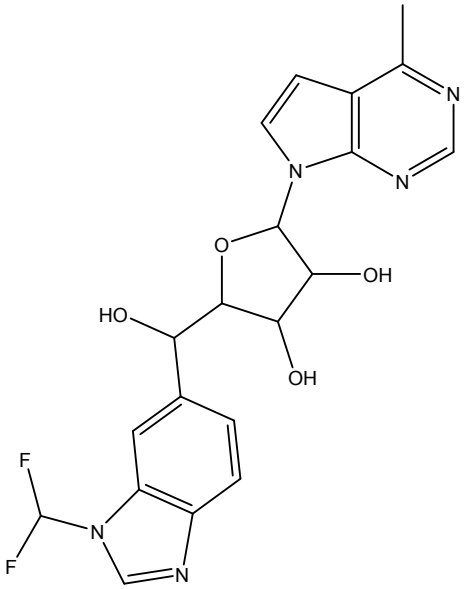

,

,

,

,

,

,


F
F
O
N
N
N
HO
OH
F

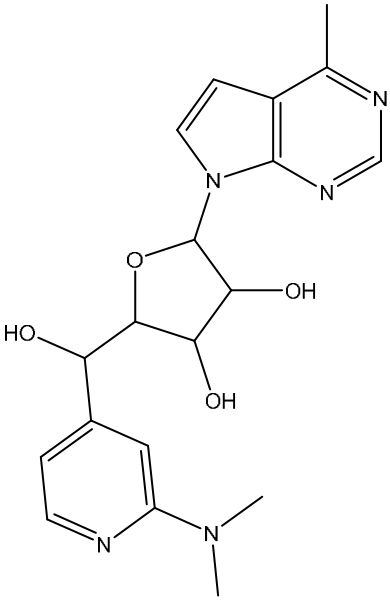
,


N
N
HO
O
N
N
N
HO
OH
F
F

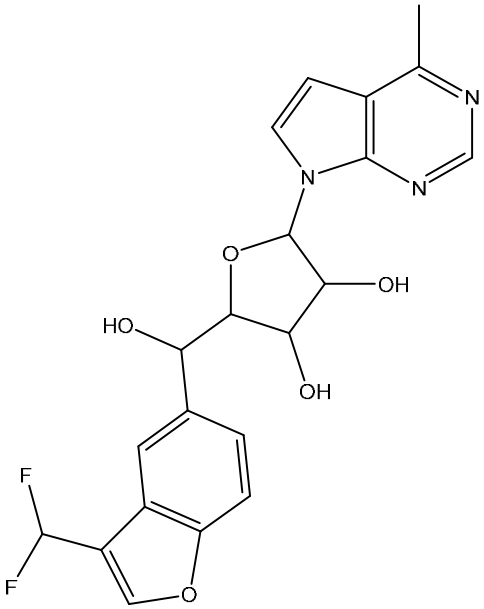
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
N
F
N

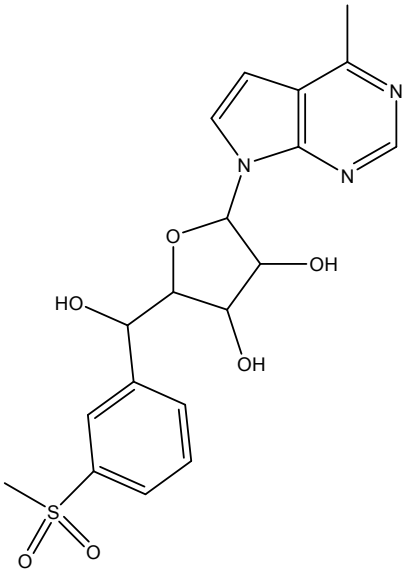
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

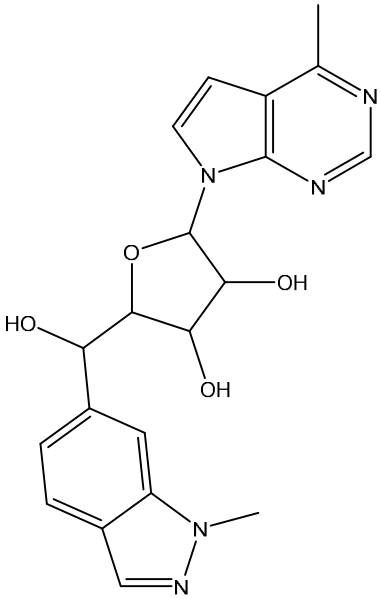
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
O

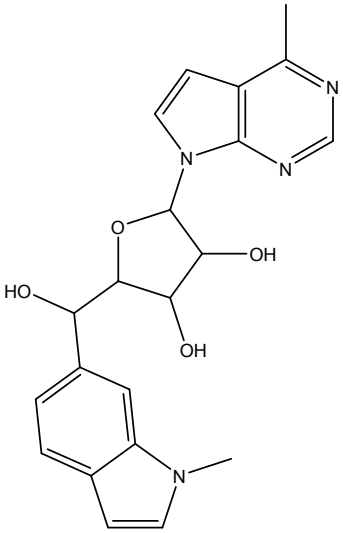
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
S
O
O

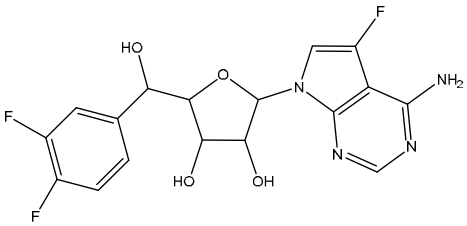
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

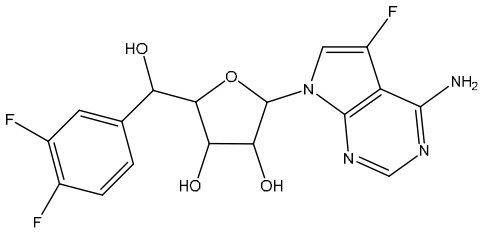
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N

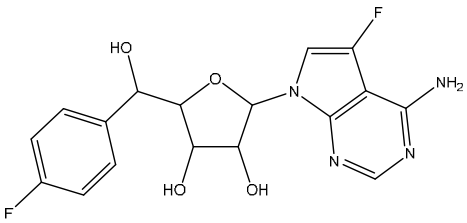
,


F
HO
O
N
NH2
F
N
N
HO
OH
F

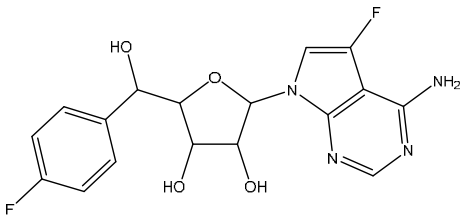
,


F
HO
O
N
NH2
F
N
N
HO
OH
F

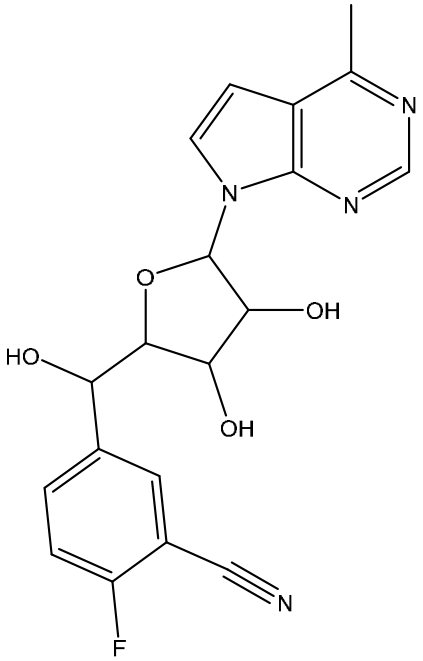
,


F
HO
O
N
NH2
N
N
HO
OH
F

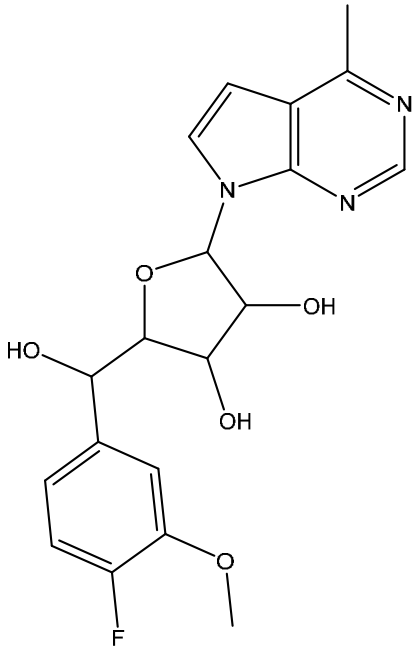
,


F
HO
O
N
NH2
N
N
HO
OH
F

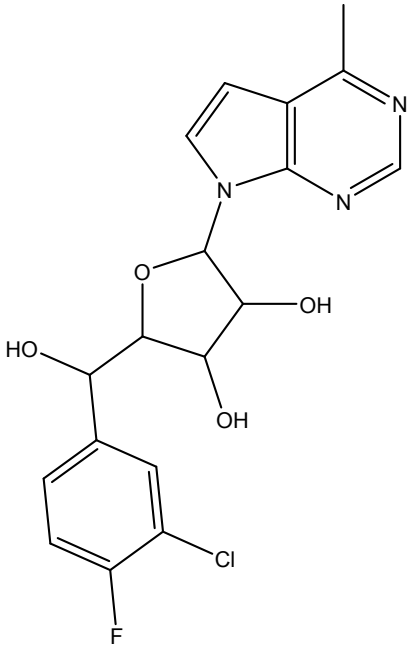
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
F

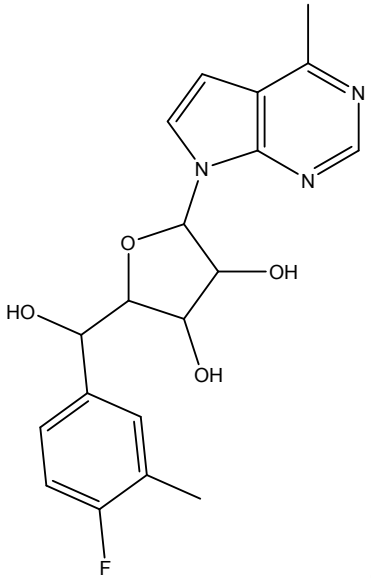
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O
F

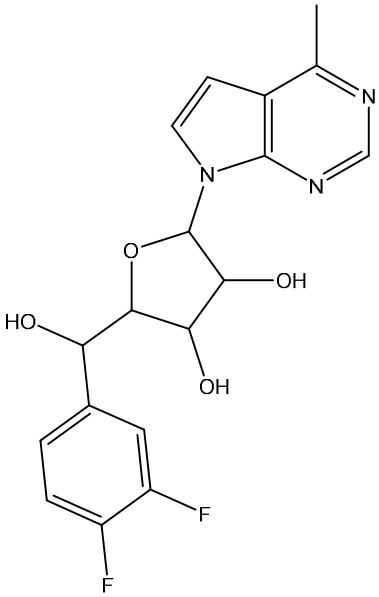
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl
F

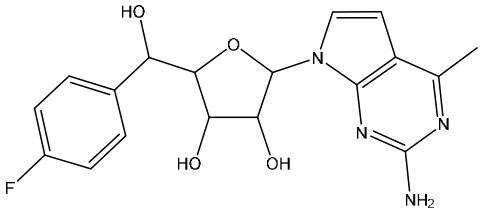
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

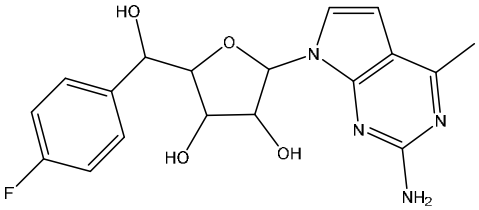
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

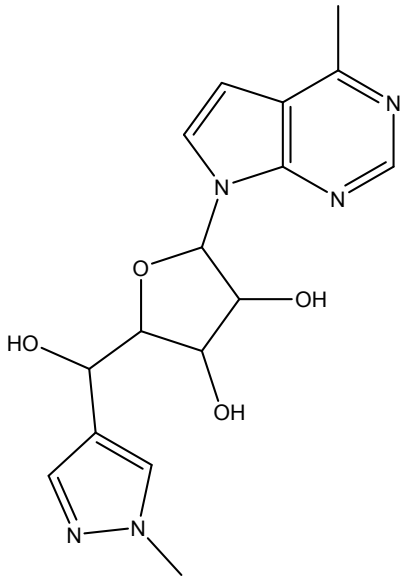
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

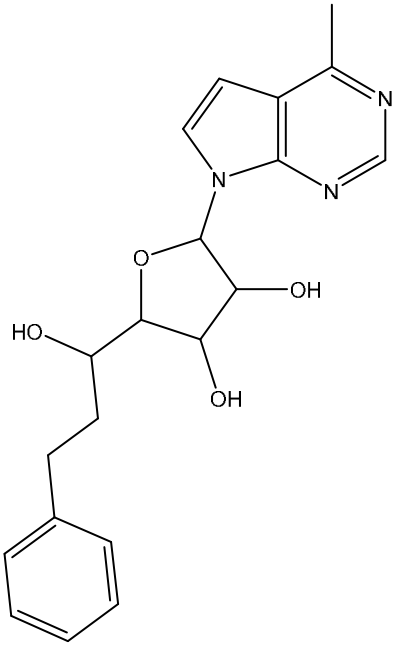
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

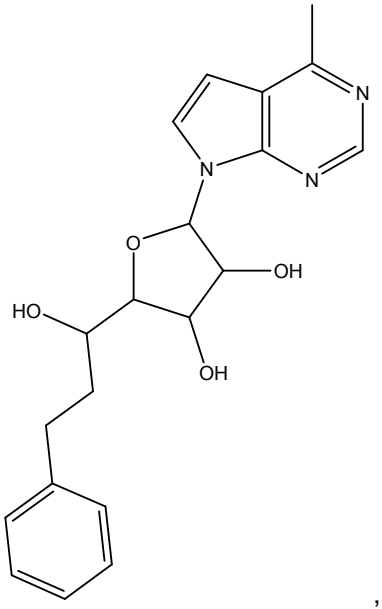
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

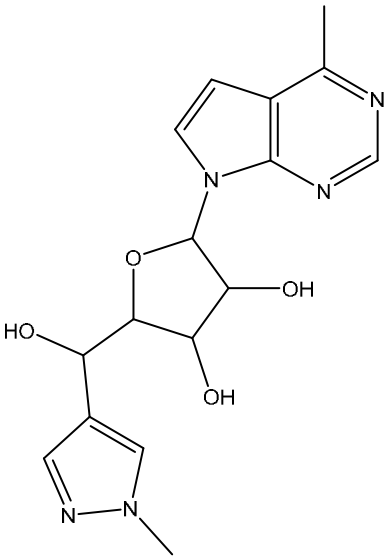
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

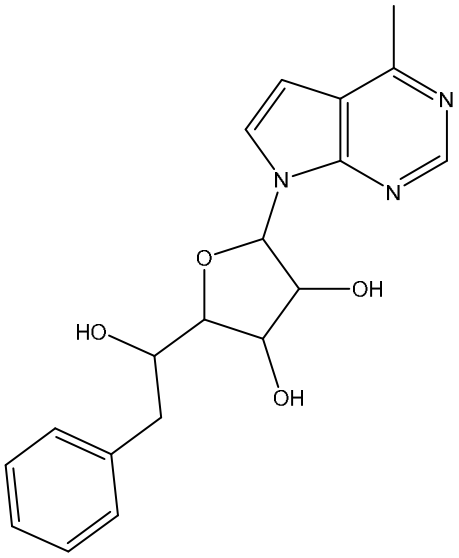
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

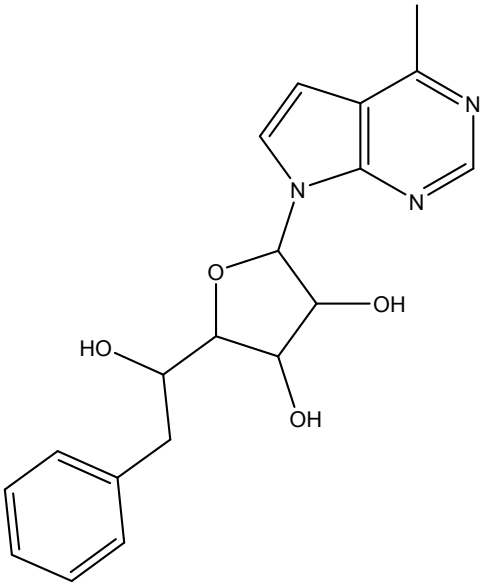
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

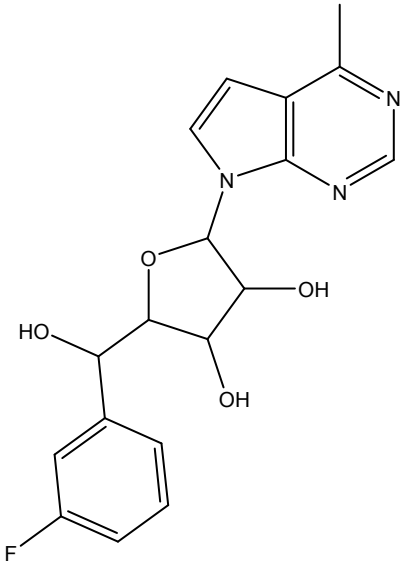
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

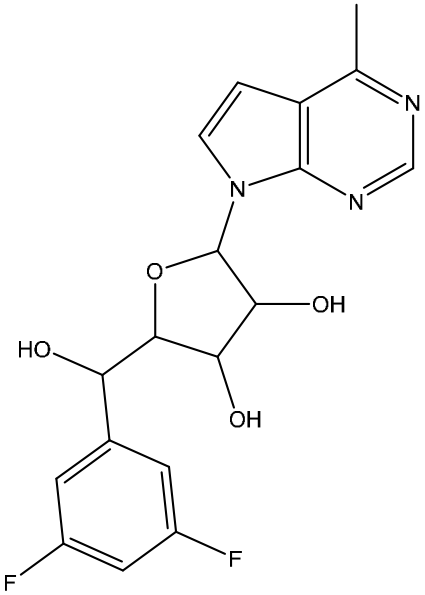
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

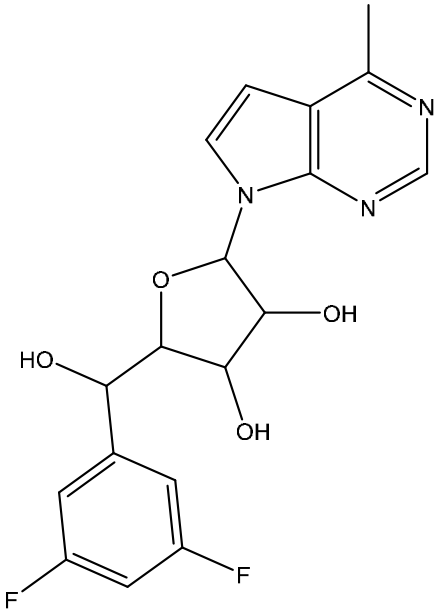
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

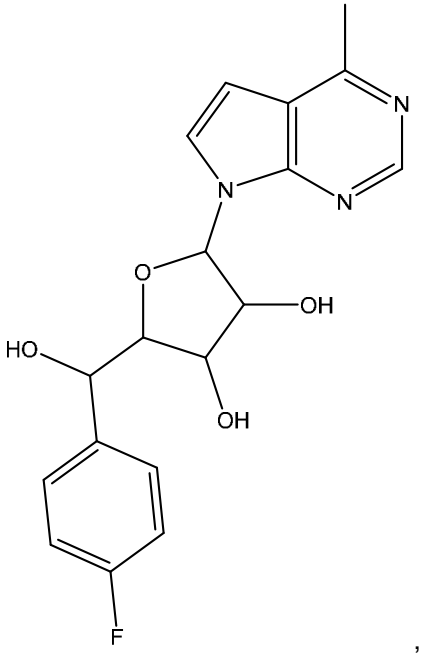
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

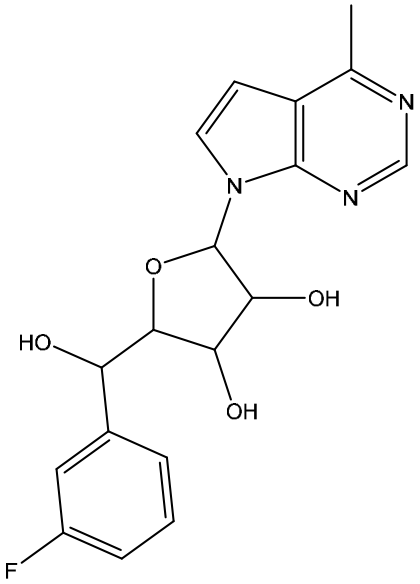
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

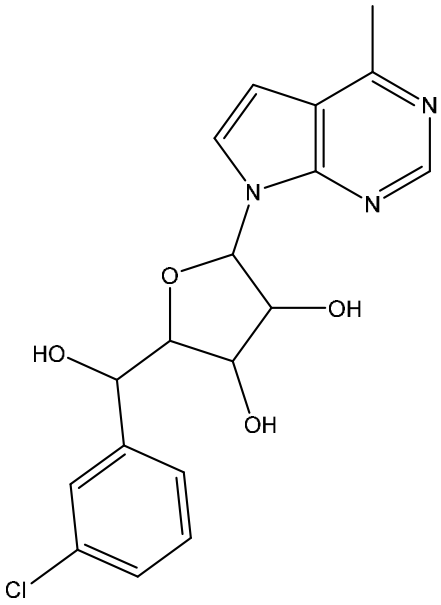
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

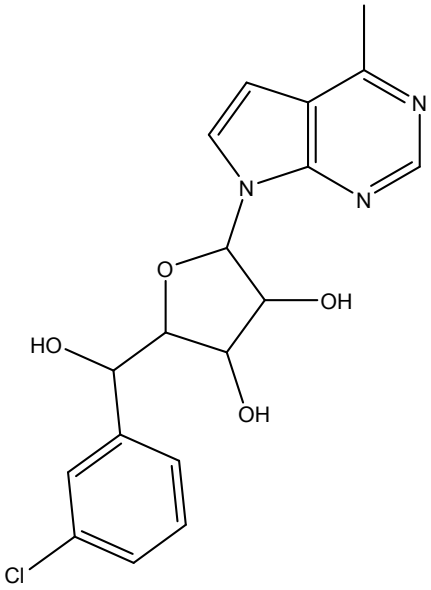
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

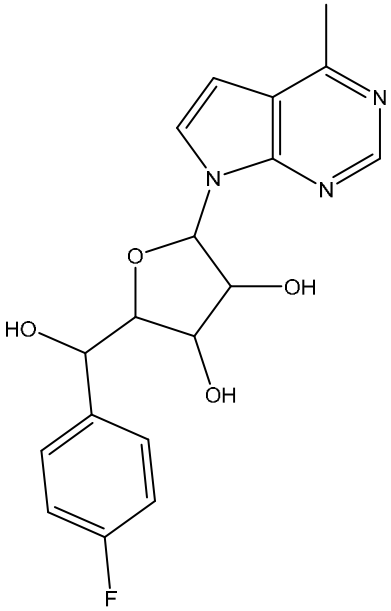
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

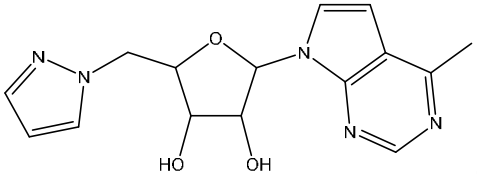
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

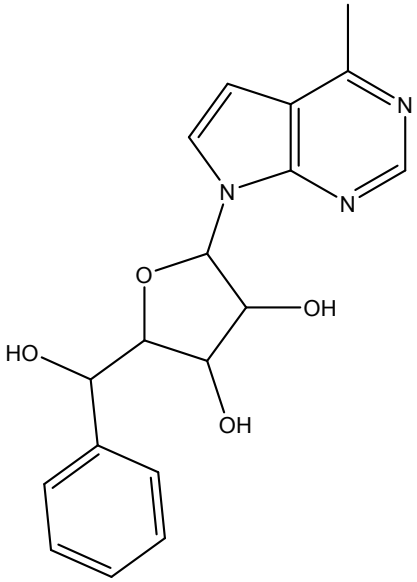
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

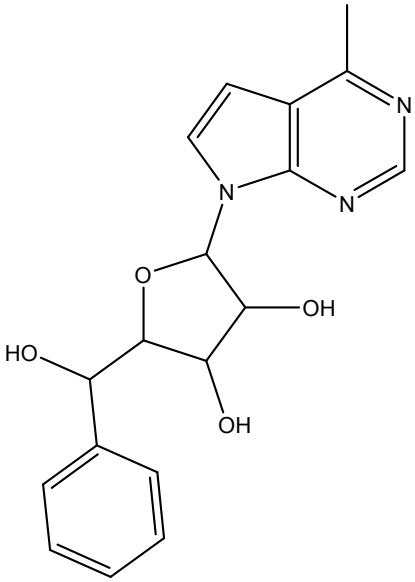
,


N
N
O
N
N
N
HO
OH

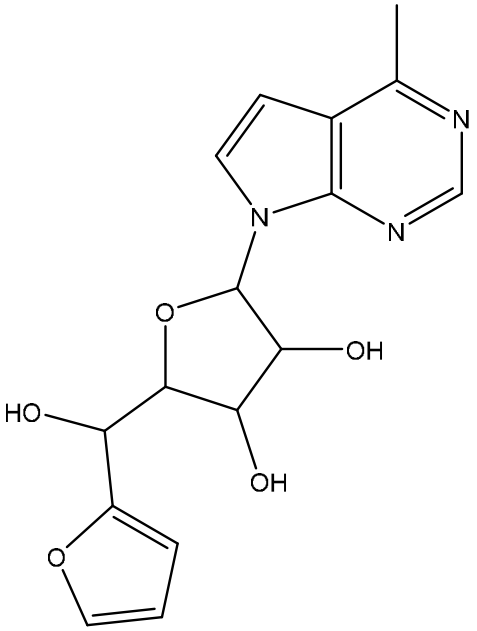
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

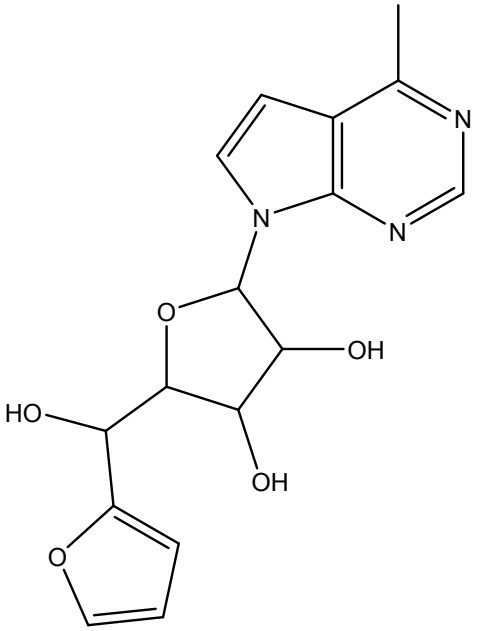
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

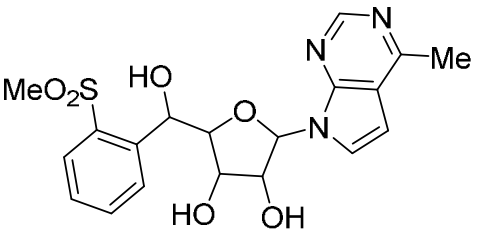
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O

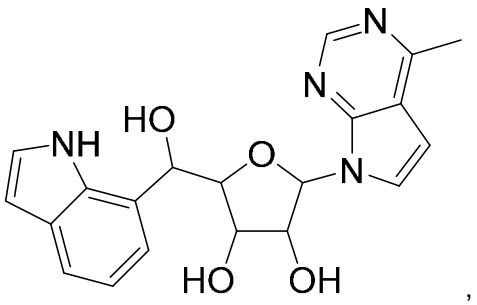
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O

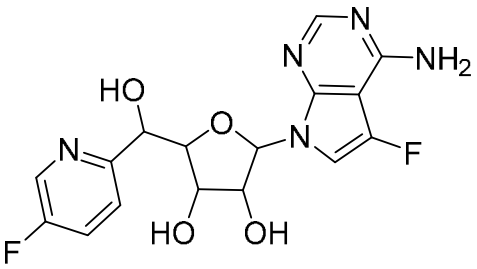
,


N
N
Me
MeO2S
HO
O
N
HO
OH

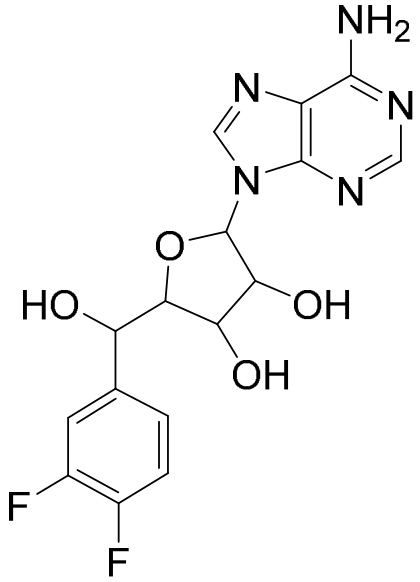
,


N
N
NH
HO
O
N
HO
OH

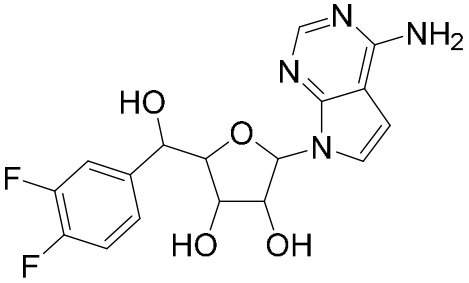
,


N
N
NH2
HO
O
N
F
N
F
HO
OH

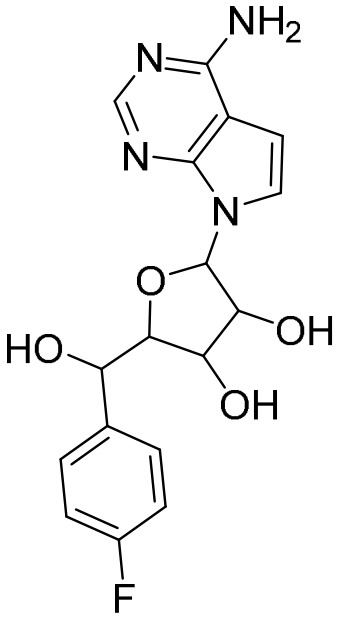
,


NH2
N
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
F

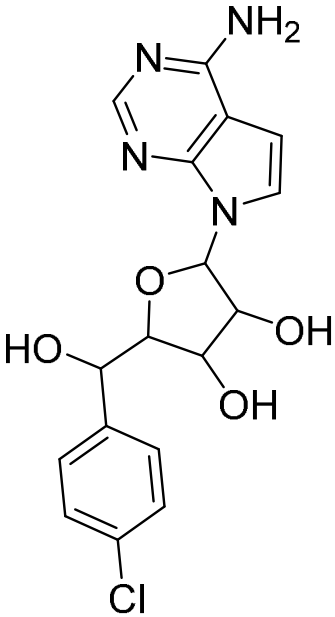
,


N
NH2
N
HO
O
N
F
F
HO
OH

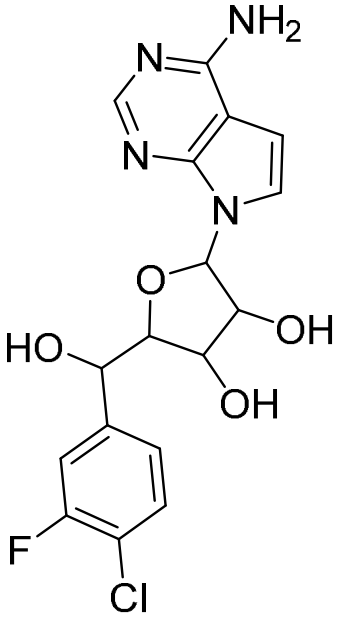
,


NH2
N
N
N
O
OH
HO
OH
F

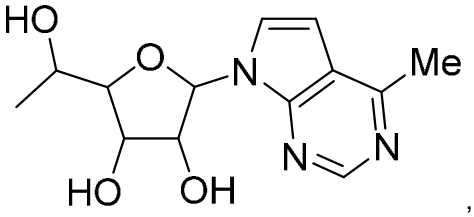
,


NH2
N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

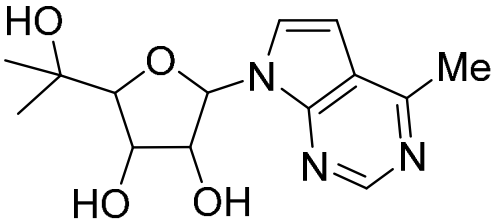
,


NH2
N
N
N
O
OH
HO
OH
F
Cl

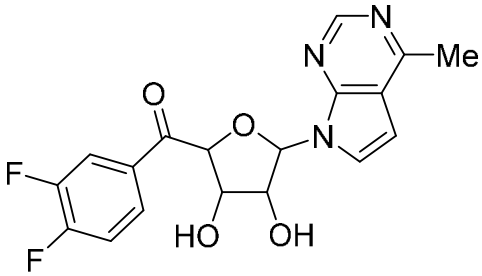
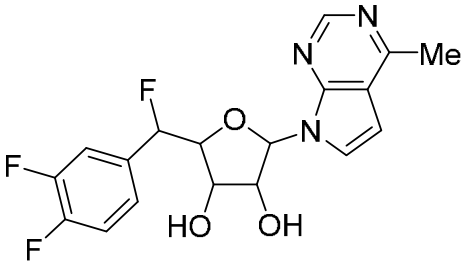
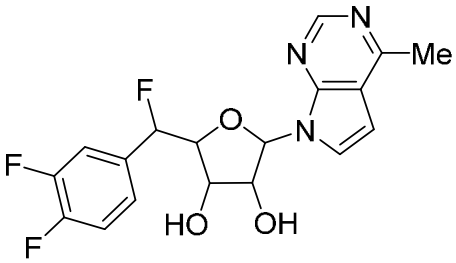
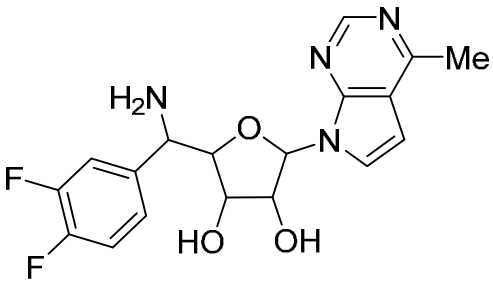
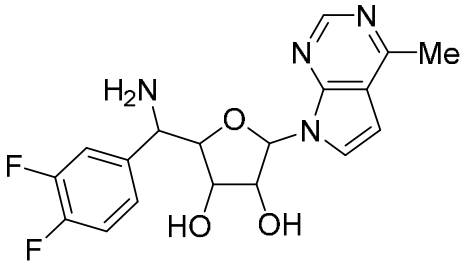
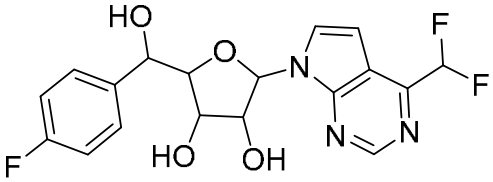
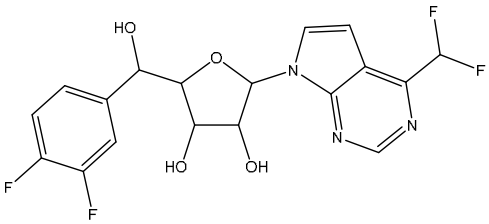
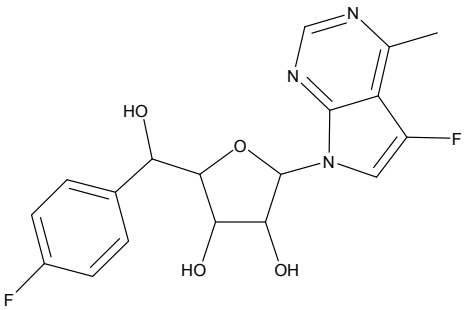
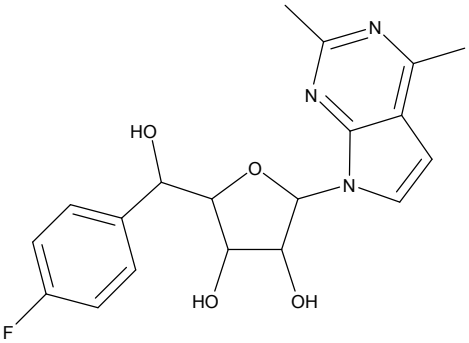
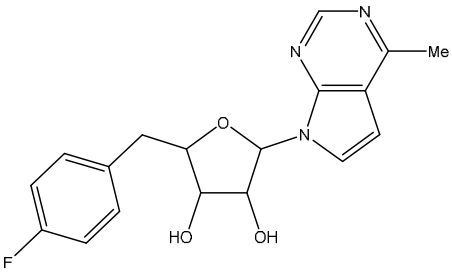
,

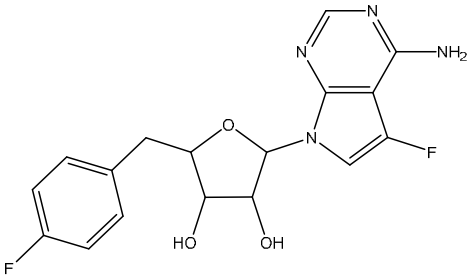
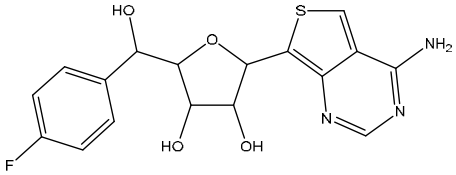
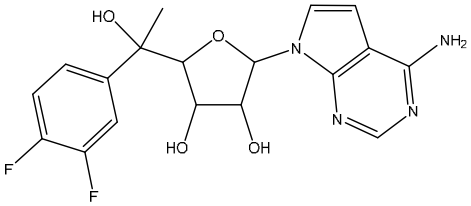
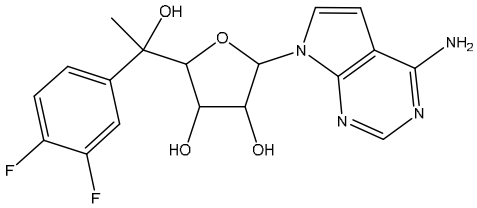
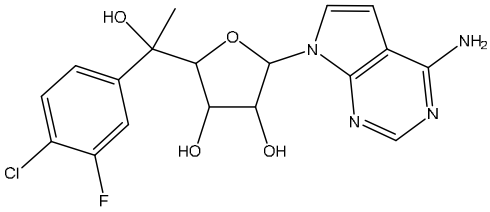
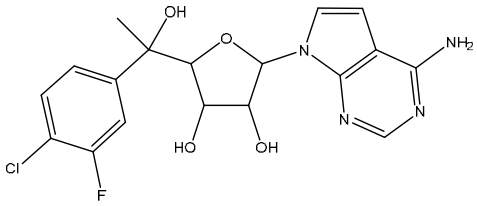
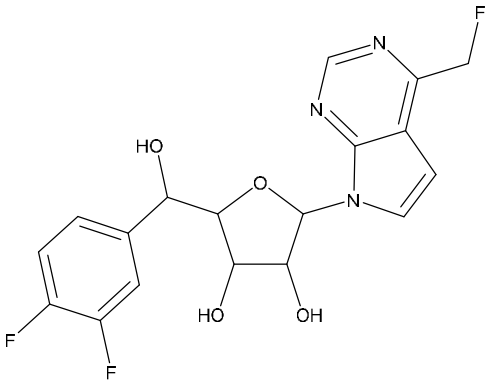
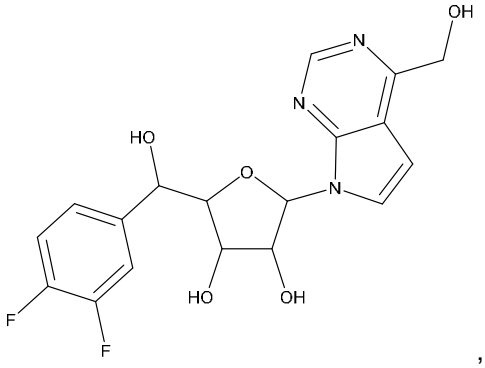

HO
O
N
Me
N
N
HO
OH

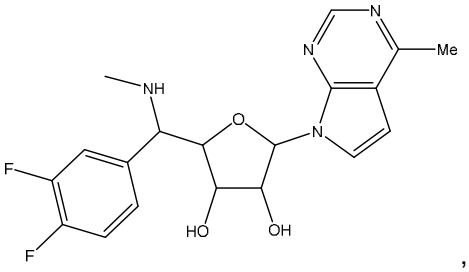
,


HO
O
N
Me
N
N
HO
OH

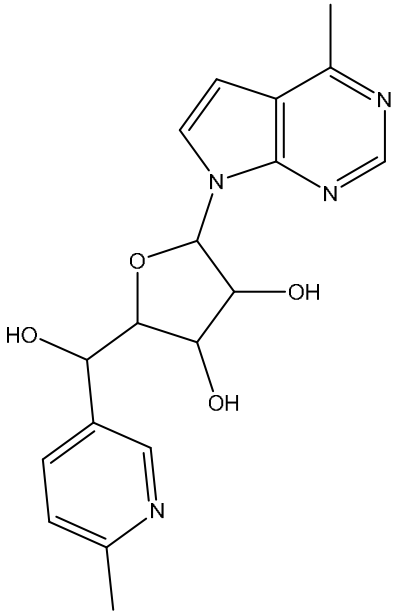
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

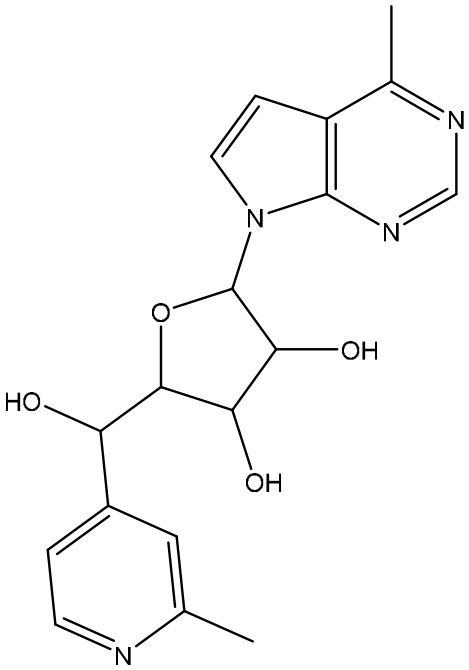

,

,

,

,

,

,

,

,


N
N
Me
NH
O
N
F
F
HO
OH

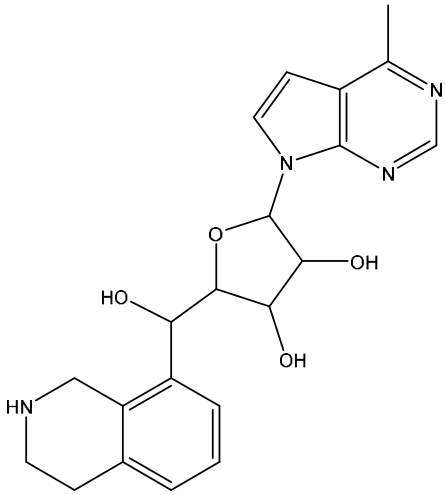
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N

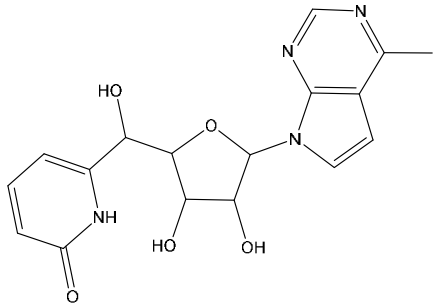
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N

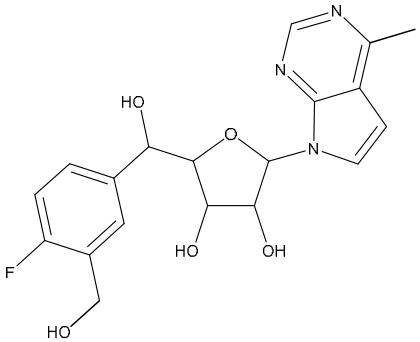
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
HN

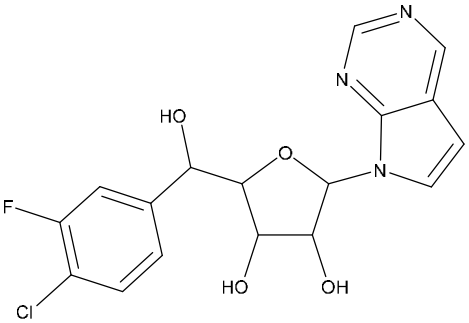
,


HO
O
N
N
N
NH
HO
OH
O

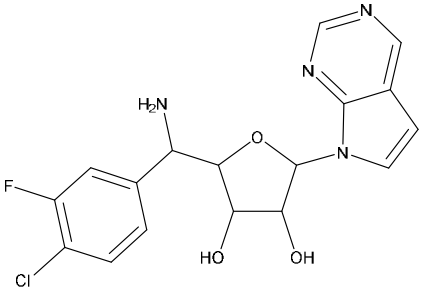
,


HO
O
N
N
N
F
HO
HO
OH

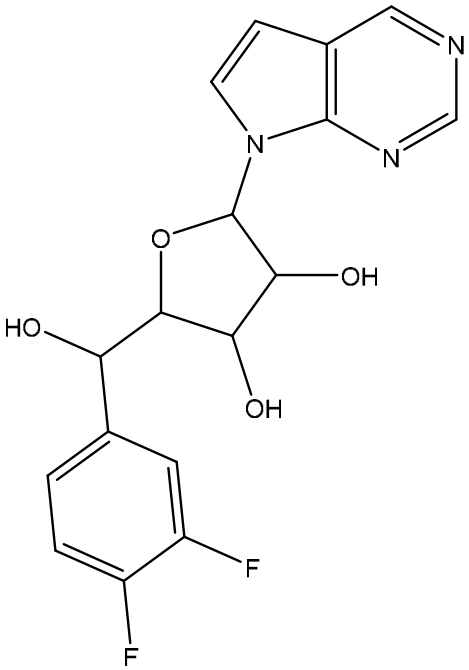
,


HO
O
N
N
N
F
Cl
HO
OH

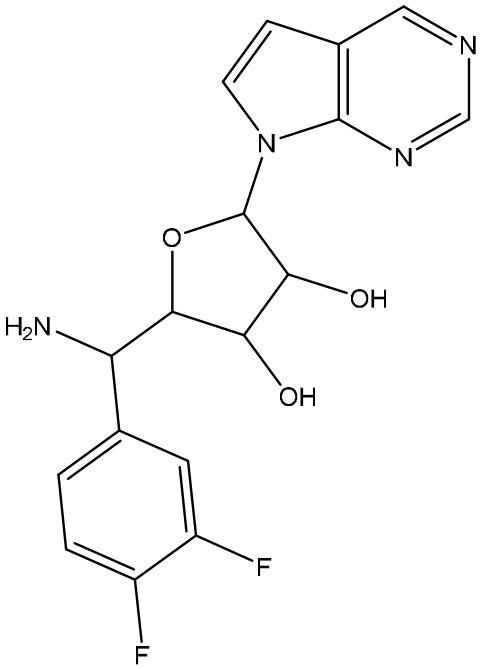
,


H2N
O
N
N
N
F
Cl
HO
OH

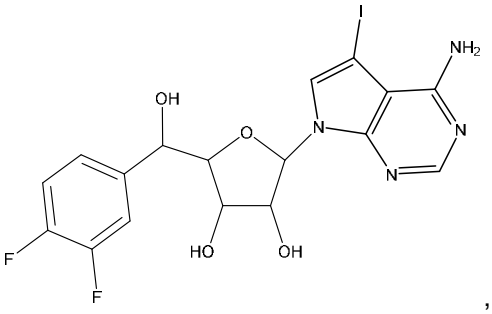
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

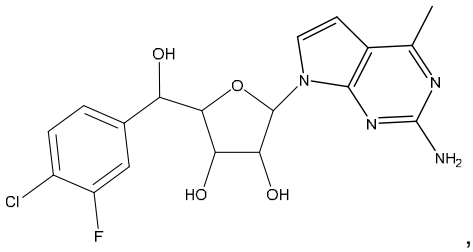
,


N
N
N
O
OH
H2N
OH
F
F

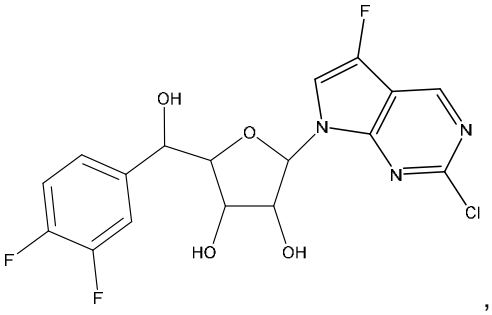
,



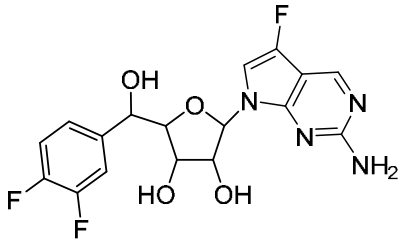
,



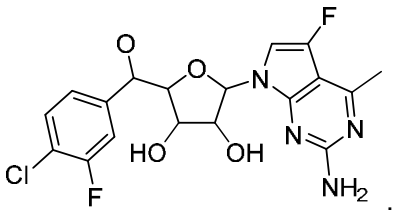
,



,



y



.

o una sal o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

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. El 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.

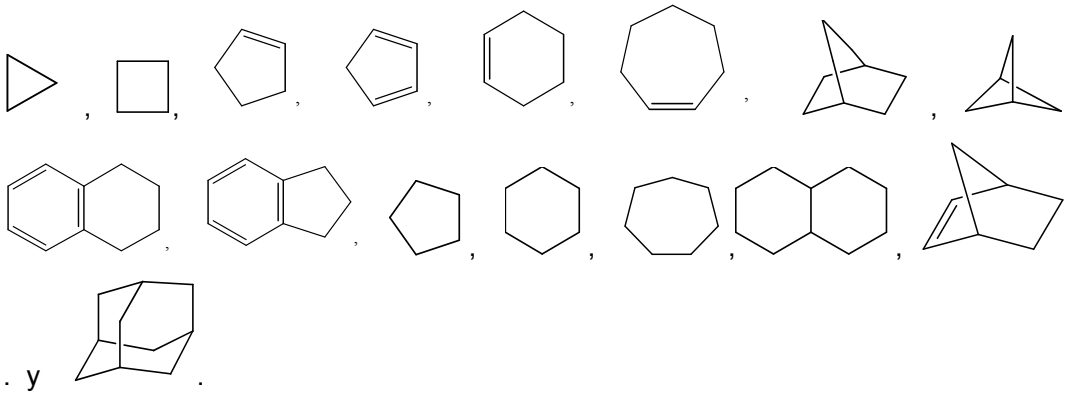
"Amino" se refiere a un grupo $–NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son hidrógeno.

"(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. Los ejemplos de grupos arilo son, entre otros, 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. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo derivan, entre otros, de los siguientes:



“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). Algunos ejemplos de heteroalquilos incluyen alquiléteres, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, alquilsulfuros, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Como se usa en la presente, la referencia a la cadena normal, cuando se usa en el contexto de un grupo puente, se refiere a la cadena directa de átomos que unen las dos posiciones terminales del grupo puente. 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.

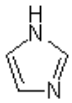
"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos fusionados o monocíclicos de 5 a 12 átomos de anillos de carbono que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillos seleccionados de NR^x, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2) y que, además, tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los 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)



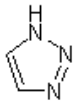
imidazol
(imidazolilo)

isoxazol
(isoxazolilo)

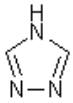
oxazol
(oxazolilo)

isotiazol
(isotiazolilo)

tiazol
(tiazolilo)



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)

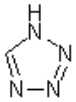
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)

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
(1tia-3,4-diazolilo)

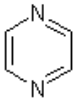


tetrazol
(tetrazolilo)

piridina
(piridinilo)

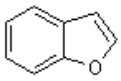
piridazina
(piridazinilo)

pirimidina
(pirimidinilo)

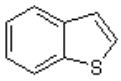


pirazina
(pirazinilo)

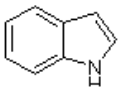
Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillos fusionados adecuados incluyen, entre otros:



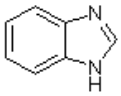
benzofurano
(benzoruranilo)



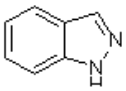
benzotiofeno
(benzotiofenilo)



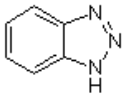
indol
(indolilo)



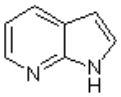
benzimidazol
(benzimidazolilo)



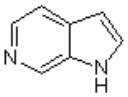
indazol
(indazolilo)



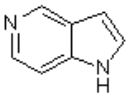
benzotriazol
(benzotriazolilo)



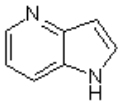
pirrolo[2,3-b]piridina
(pirrolo[2,3-b]piridinilo



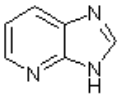
pirrolo[2,3-c]piridina
(pirrolo[2,3-c]piridinilo



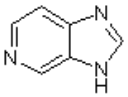
pirrolo[3,2-c]priridina
(pirrolo[3,2-c]piridinilo



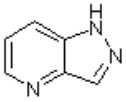
pirrolo[3,2-b]piridina
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



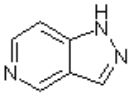
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



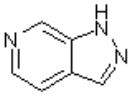
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinilo



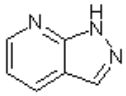
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinilo



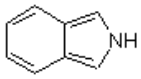
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo[4,3-c]piridinilo)



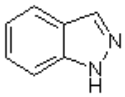
pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



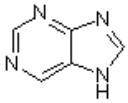
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



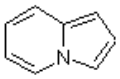
isoindol
(isoindolilo)



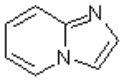
indazol
(indazolilo)



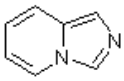
purina
(purinilo)



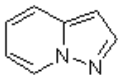
indolizina
(indolininilo)



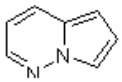
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a[piridinilo)



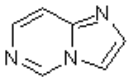
imidazo[1,5-a]piridina
imidazo[1,5-a]piridinilo



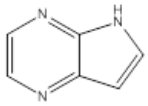
pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)



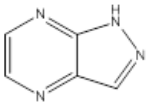
pirrolo[1,2-b]piridazina
(pirrolo[1,2-b]piridazinilo)



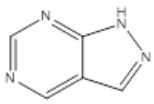
imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2c]pirimidinilo)



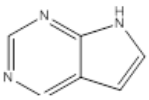
5H-pirrolo[3,2-*b*]pirazina



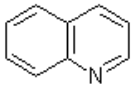
1H-pirazolo[4,3-*b*]pirazina



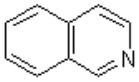
1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



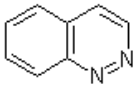
7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



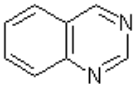
quinolina
(quinolinilo)



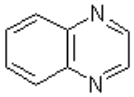
isoquinolina
(isoquinolinilo)



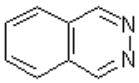
cinnolina
(cinnolinilo)



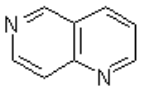
quinazolina
(azaquinazolina)



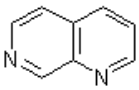
quinoxalina
(quinoxalinilo)



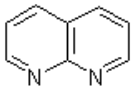
ftalazina
(ftalazinilo)



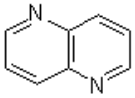
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



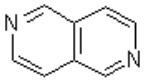
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



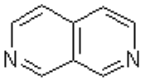
1,8 naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



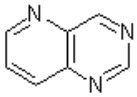
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



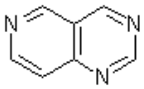
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



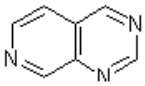
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)



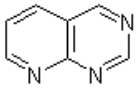
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



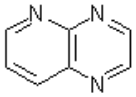
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



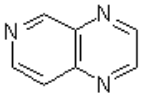
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



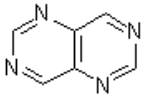
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



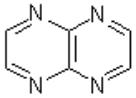
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



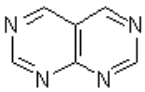
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



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

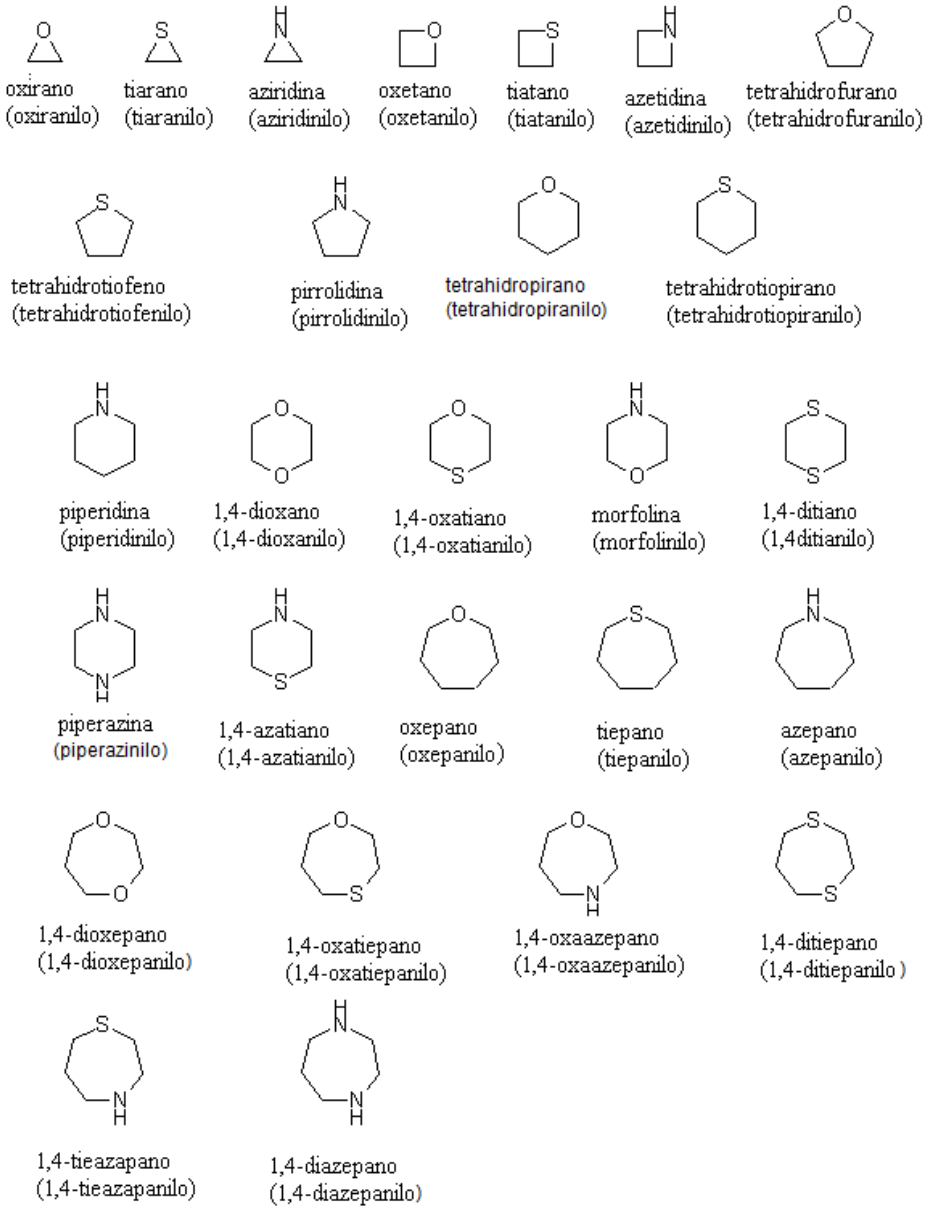


pirazino[2,3-b]pirazina
(pirimido[2,3-b]pirazinilo)

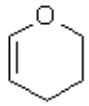


pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

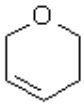
"Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos fusionados o monocíclicos que tiene de 3 a 12 átomos de anillos que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillos seleccionados de N, O y $S(O)_n$ (en donde n es 0, 1 o 2), y 1-9 átomos de carbono Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles.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



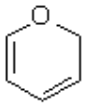
Los ejemplos de grupos heteroalicíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, entre otros:



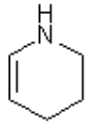
3,4-dihidro-2H-piran
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



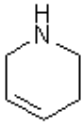
5,6-dihidro-2H-piran
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-piran
(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 fisiológico/farmacéutico" se refiere a un portador o diluyente que no ocasiona irritación considerable en un organismo ni anula la actividad biológica y 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:

(1) reducir el tamaño del tumor;

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

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

(4) 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 metiltransferasas y/o sus síntomas concomitantes. Con respecto al cáncer en particular, 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 las 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.

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, 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 de la invención, 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 básicas, 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 ópticamente puro adecuado 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 fluidos supercríticos (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 por átomos que tienen 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, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tal como ^{36}Cl, de flúor, tal como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I e ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tal como ^{32}P, y de azufre, tal como ^{35}S. Ciertos 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 isotopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación de los receptores del 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, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o como 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 tracto 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, pulverizaciones 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, agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos generalmente se encuentran en cantidades de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los 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, intraperitonal, 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 amortiguadores (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 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 micrones). 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), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse 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 1 µL a 100 µL. 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 ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados 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 dosis 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

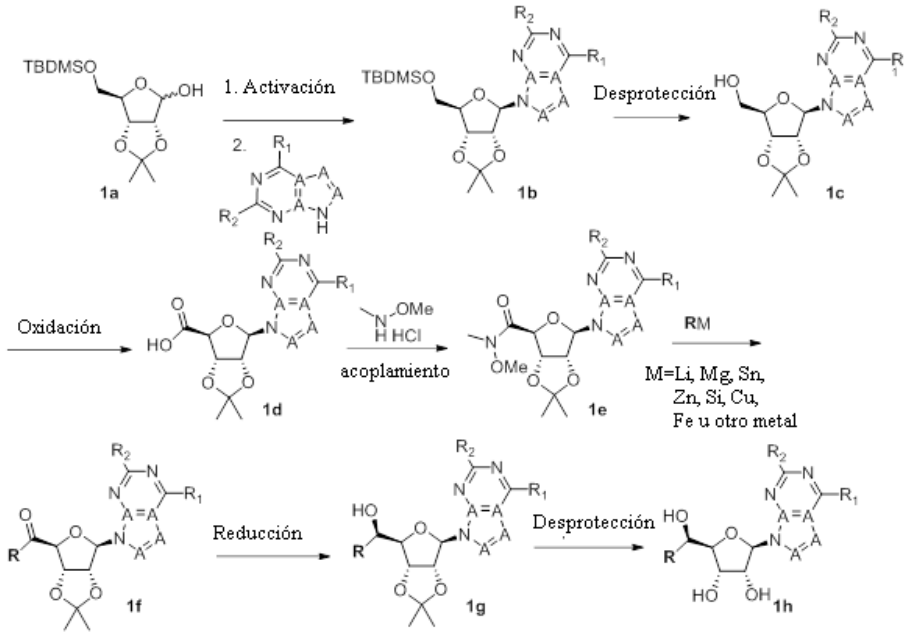
composiciones por separado, tal como un recipiente, una botella dividida o una bolsita de aluminio dividida. Un ejemplo de este kit es el envase de blíster conocido que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

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

Esquemas de síntesis generales para compuestos de ribosa

Esquema 1:

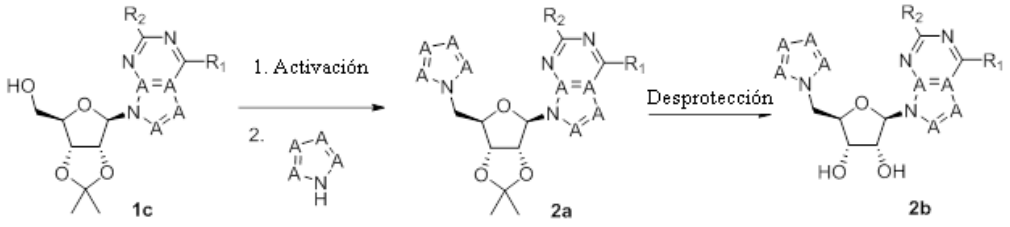


Como se ejemplifica en el **Esquema 1**, una ribosa protegida de manera adecuada, tal como **1a**, se puede adquirir o sintetizar (*J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110,* 7128-7135). En general, (3aR,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1a**) se activa en la posición C1 de un grupo saliente, tal como; fluoruro, usando *N*,*N*-dietil-α,α-difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o hidrogenfluoruro de piridina; cloruro, usando CCl_4 y HMPT, dimetiltriclorometilamina o cloruro de metansulfonilo; bromuro, usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato, usando

anhídrido acético y piridina. En general, estas reacciones se realizan a temperaturas bajas en un rango de -78 ºC a -20 ºC, en solventes, tales como tolueno. El desplazamiento del azúcar activado en C1 con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base, tal como hidruro de sodio, hidróxido de potasio o TDA-1, para obtener compuestos, tales como **1b**. En general, estas reacciones se realizan a temperatura ambiente en el mismo solvente que la activación. De manera alternativa, el desplazamiento del azúcar activado en C1 se puede realizar con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometansulfonato de trimetilsililo o un ácido de Lewis, tal como dicloruro de dietilaluminio, para obtener compuestos, tales como **1b**. En general, estas reacciones se realizan en solventes, tales como tolueno, acetonitrilo, THF o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 ºC a 60 ºC. En general, la desprotección del alcohol primario de **1b** se realiza con una fuente de fluoruro, tal como TBAF, para obtener compuestos, tales como **1c**. Generalmente, estas reacciones se realizan en solvente THF a temperaturas en un rango desde 0 ºC hasta temperatura ambiente. La oxidación del alcohol primario **1c** a compuestos, tales como el ácido carboxílico **1d**, suele realizarse con TEMPO y $NaClO_2$ o $PhI(OAc)_2$. En general, estas reacciones se realizan en mezclas de acetonitrilo y agua a temperaturas en un rango de -20 ºC a 60 ºC. Los compuestos similares al ácido carboxílico **1d** se convierten en compuestos, tales como la amida de Weinreb **1e**, 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 ºC a 60 ºC. Las amidas de Weinreb, tales como **1e**, se convierten en alquil y arilcetonas, tales como **1f**, 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 ºC a 60 ºC. Las alquil y arilcetonas, tales como **1f**, se pueden convertir en alcoholes secundarios, tales como **1g**, usando reactivos reductores, tales como $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$, DIBAL, entre 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 **1f**, preferentemente, se pueden convertir en alcoholes secundarios enriquecidos diastereoméricamente, tales como **1g**, en condiciones reductoras quirales, tales como RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] y formiato de sodio (*J.*

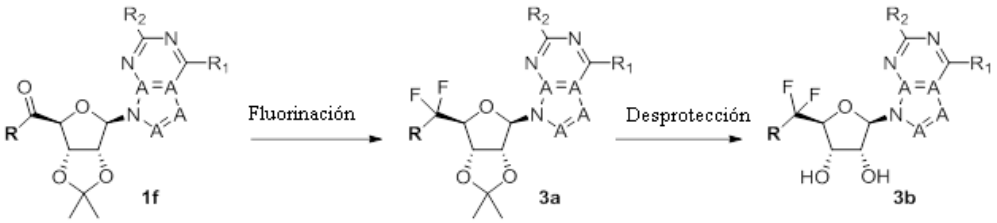
Org. Chem, 2014, *79*, 3238-3243). Generalmente, estas reacciones se realizan en solvente EtOAc y a temperatura ambiente. Por último, los compuestos, tales como **1g**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de triol, tales como **1h**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o 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 **1g** o **1h** 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**, los compuestos, tales como **1c**, se pueden activar en el alcohol primario con reactivos, tales como cianometilentributilfosforano. Un heterociclo aromático que contenga nitrógeno, tal como pirrol, pirazol, imidazol o un heterociclo similar, se puede usar en la reacción para generar compuestos, tales como **2a**. En general, estas reacciones se realizan en tolueno, THF, acetonitrilo o un solvente similar, a temperaturas en un rango desde temperatura ambiente hasta 100 °C. Los compuestos, tales como **2a**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de diol, tales como **2b**, 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 quiral.

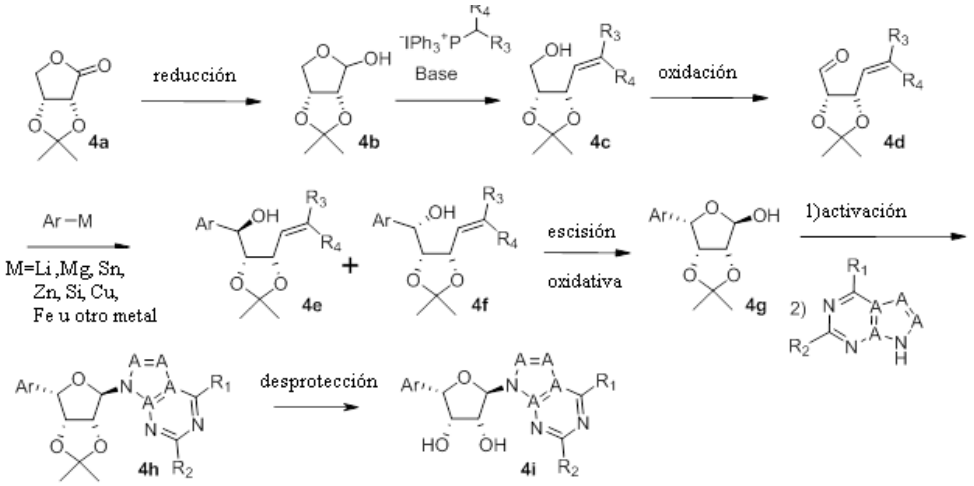
Esquema 3:



Como se ejemplifica en el **Esquema 3**, las alquil y arilcetonas, tales como el compuesto **1f**, se pueden convertir en el compuesto difluoro germinal correspondiente, tal como **3a**, usando reactivos de fluorinación, tales como
trifluoruro de dietilaminoazufre, DAST, BAST, NFSI o un reactivo similar. En general, estas reacciones se realizan en solventes halogenados, tales como DCM o DCE. Los compuestos, tales como **3a**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de diol, tales como **3b**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 ºC 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 quiral.

<u>Esquemas de síntesis generales para compuestos de lixosa</u>

Esquema 4:

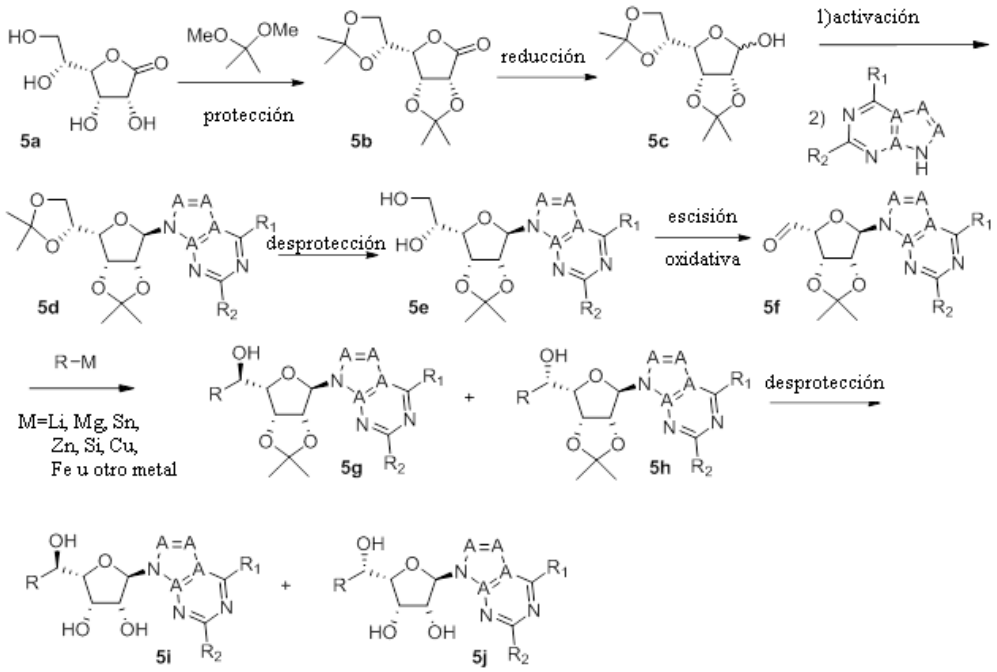


Como se ejemplifica en el **Esquema 4**, los compuestos de lactona, tales como **4a**, se pueden convertir en compuestos de lactol, tales como **4b**, usando reactivos reductores, tales como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, DIBAL o un reactivo similar. En general, estas

reacciones se pueden realizar en una variedad de solventes, tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros, a diversas temperaturas (*J. Am. Chem. Soc.* 1983, *105,* 3661-3672). Los compuestos de lactol, tales como **4b**, se pueden convertir en compuestos alqueno, tales como **4c**, mediante la reacción con una sal de alquilfosfonio, tal como yoduro de isopropiltrifenilfosfonio, y una base, tal como butillitio, hidruro de sodio, hexametildisililamida de litio, o una base similar. En general, estas reacciones se realizan en un solvente, tal como tolueno, THF o un solvente similar, a temperaturas en un rango desde -78 ^{o}C hasta temperatura ambiente (*J. Org. Chem.* 1993, *58,* 3277-3284). Los compuestos de alcohol primario, tales como **4c**, se oxidan a aldehídos, tales como el compuesto **4d**, usando reactivos de yoduro hipervalente, tales como periodinano de Dess-Martin, activación de DMSO con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, o a través de otros reactivos oxidantes. En general, estas reacciones se realizan en una variedad de solventes, tales como DCM, THF, acetonitrilo o DCE, a temperaturas en un rango de 0 ^{o}C a 80 ^{o}C. Los aldehídos, tales como **4d**, se convierten en alcoholes de arilo, tales como **4e** y **4f**, usando reactivos de arilmetal, tales como Grignards de arilo (M= Mg), reactivos de arillitio, arilcupratos, arilzincatos, así como 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 ^{o}C a 60 ^{o}C. Los alcoholes de arilo, tales como **4f**, se pueden convertir en lactoles, tales como **4g**, mediante el tratamiento con ozono y un agente reductor, tal como dimetilsulfuro o trifenilfosfina. Generalmente, estas reacciones se realizan en solventes, tales como DCM, THF, MeOH o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 ^{o}C a 0 ^{o}C. En general, los lactoles, tales como el compuesto **4g**, se activan en la posición C1 de un grupo saliente, tal como; fluoruro, usando *N*,*N*-dietil-α,α-difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoro de dietilaminoazufre (DAST) o hidrogenfluoruro de piridina; cloruro, usando CCl_4 y HMPT, dimetiltricloromethilamina o cloruro de metansulfonilo; bromuro, usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato, usando anhídrido acético y piridina. En general, estas reacciones se realizan a temperaturas bajas en un rango de -78 ^{o}C a -20 ^{o}C, en solventes, tales como tolueno. El desplazamiento de lactol activado en C1 con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base, tal como hidruro de sodio, hidróxido de potasio o TDA-1, para obtener compuestos, tales como **4h**. En general, estas reacciones se realizan a temperatura ambiente en el mismo solvente que la activación. De manera alternativa, el desplazamiento de lactol activado en C1 se puede realizar con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometansulfonato de

trimetilsililo o un ácido de Lewis, tal como dicloruro de dietilaluminio, para obtener compuestos, tales como **4h**. En general, estas reacciones se realizan en solventes, tales como tolueno, acetonitrilo, THF o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 °C a 60 °C. Los compuestos, tales como **4h**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de diol, tales como **4i**, 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 **4e** y **4f** 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:

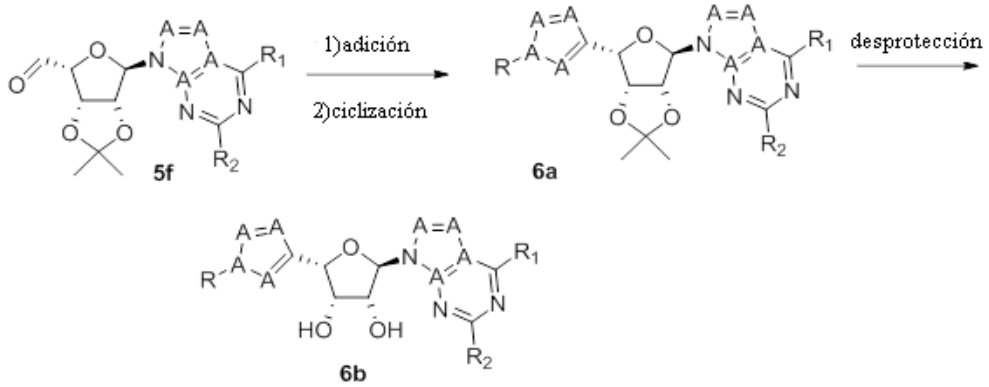


Como se ejemplifica en el **Esquema 5**, los lactoles, tales como el compuesto **5c**, se pueden adquirir o sintetizar mediante la protección de lactona D-gulónica (**5a**) o (3R,4S,5S)-5-((R)-1,2-dihidroxietil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona, a fin de formar compuestos, tales como **5b**, mediante el tratamiento con acetona o 2,2-dimetoxipropano y ácidos, tales como ácido p-toluensulfónico o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en solventes, tales como tolueno o acetona, a temperatura ambiente (*Synthesis* 2008, *22*, 3682-3686). Los compuestos de lactona protegidos, tales como

5b, se pueden convertir en compuestos de lactol, tales como **5c**, usando reactivos reductores, tales como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, DIBAL o un reactivo similar. En general, estas reacciones se pueden realizar en una variedad de solventes, tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros, a diversas temperaturas (*J. Org Chem.* 1984, *49,* 3994-4003). La activación de lactoles, tales como el compuesto **5c**, se puede lograr en la posición C1 de un grupo saliente, tal como; fluoruro, usando *N*,*N*-dietil-α,α-difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoro de dietilaminoazufre (DAST) o hidrogenfluoruro de piridina; cloruro, usando CCl_4 y HMPT, dimetiltricloromethilamina o cloruro de metansulfonilo; bromuro, usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato, usando anhídrido acético y piridina. En general, estas reacciones se realizan a temperaturas bajas en un rango de -78 ^oC a -20 ^oC, en solventes, tales como tolueno. El desplazamiento del azúcar activado en C1 con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base, tal como hidruro de sodio, hidróxido de potasio o TDA-1, para obtener compuestos, tales como **5d**. En general, estas reacciones se realizan a temperatura ambiente en el mismo solvente que la activación. De manera alternativa, el desplazamiento del azúcar activado en C1 se puede realizar con un nucleósido o un heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometansulfonato de trimetilsililo o un ácido de Lewis, tal como dicloruro de dietilaluminio, para obtener compuestos, tales como **5d**. En general, estas reacciones se realizan en solventes, tales como tolueno, acetonitrilo, THF o un solvente similar, a temperaturas en un rango de -78 ^oC a 60 ^oC. Los compuestos, tales como **5d**, se pueden desproteger de manera selectiva para obtener dioles, tales como **5e**, mediante el tratamiento con ácido acético suave. En general, estas reacciones se realizan en ácido acético acuoso a temperatura ambiente. Los compuestos de diol, tales como **5e**, se pueden convertir en compuestos de aldehído, tales como **5f**, mediante el tratamiento con oxidantes suaves, tales como periodato de sodio o reactivos similares. Generalmente, estas reacciones se realizan en solventes, tales como THF, acetonitrilo o agua, a temperatura ambiente. Los compuestos de aldehído, tales como **5f**, se convierten en alcoholes de alquilo y arilo, tales como **5g** y **5h**, usando reactivos de alquil y arilmetal, tales como Grignards de alquilo y arilo (M= Mg), reactivos de 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 ^oC a 60 ^oC. Los compuestos, tales como **5g** y **5h**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de triol, tales como **5i** y **5j**, 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 **5g** y **5h**, o **5i** y **5j**, 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:

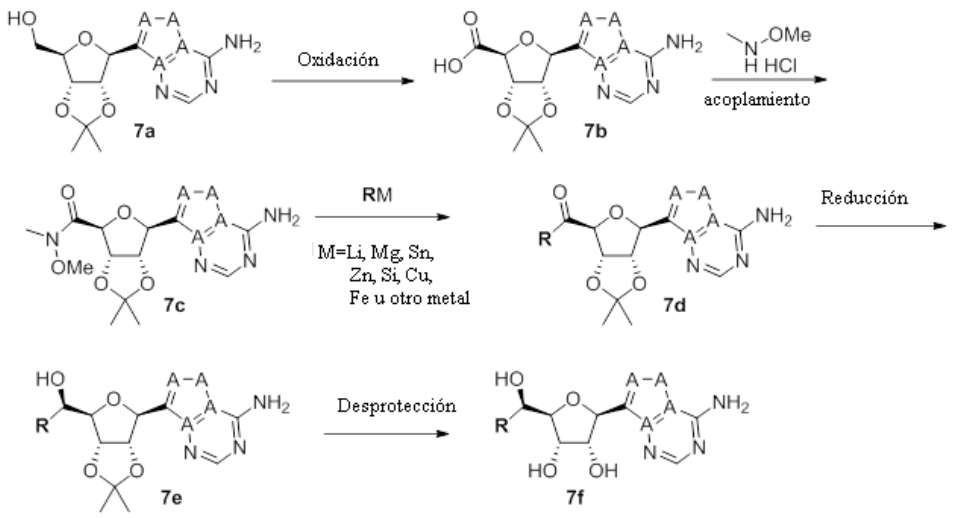


Como se ejemplifica en el **Esquema 6**, los compuestos de aldehídos, tales como **5f**, se pueden tratar con reactivos, tales como TOSMIC, y luego se puede promover la ciclización con reactivos, tales como carbonato de potasio o amoníaco, para formar compuestos heterocíclicos con anillos de 5 miembros, tales como **6a**. En general, estas reacciones se realizan en solventes, tales como MeOH, EtOH, THF o un solvente similar, a temperaturas en un rango de 25 °C – 80 °C. De manera alternativa, los compuestos de aldehído, tales como **5f**, se pueden tratar con compuestos acetilénicos de metal, tales como bromuro de etinilmagnesio o un reactivo similar, para formar alcoholes propargílicos. 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 0 °C. Los alcoholes propargílicos luego se oxidan a propargilcetonas usando oxidantes, tales como periodinano de Dess Martin o un reactivo similar, y luego se ciclizan con hidrazinas para obtener compuestos heterocíclicos con anillos de 5 miembros, tales como **6a**. Generalmente, la reacción de oxidación se realiza en solventes, tales como DCM, DCE o un solvente similar, a temperatura ambiente. El material crudo luego se extrae y se vuelve a disolver en un solvente, tal como MeOH, EtOH o un solvente similar, con la hidrazina deseada, a temperaturas en un rango de

25 ºC – 80 ºC. Los compuestos, tales como **6a**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de diol, tales como **6b**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 ºC 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 **6b** se puede llevar a cabo mediante métodos estándares conocidos en el estado de la técnica, tales como HPLC o SFC quiral, para obtener un enantiómero simple.

<u>Esquemas de síntesis generales para compuestos de C-glucósido</u>

Esquema 7:



Como se ejemplifica en el **Esquema 7**, los compuestos, tales como **7a**, que se pueden sintetizar mediante una variedad de métodos (*J. Med. Chem*. 1974, *17*, 1286-1289; US2012/77814 A1, 2012), se pueden oxidar a ácidos carboxílicos, tales como **7b**, mediante el tratamiento con TEMPO y $NaClO_2$, o $PhI(OAc)_2$ o un reactivo de oxidación similar. En general, estas reacciones se realizan en mezclas de acetonitrilo y agua a temperaturas en un rango de -20 ºC a 60 ºC. Los compuestos similares al ácido carboxílico **7b** se convierten en compuestos, tales como la amida de Weinreb **7c**, 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 ºC a 60 ºC. Las amidas de Weinreb, tales

como **7c**, se convierten en alquil y arilcetonas, tales como **7d**, 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 ^{o}C a 60 ^{o}C. Las alquil y arilcetonas, tales como **7d**, se pueden convertir en alcoholes secundarios, tales como **7e**, usando reactivos reductores, tales como $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$, DIBAL, entre 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 **7d**, preferentemente, se pueden convertir en alcoholes secundarios enriquecidos diastereotópicamente, tales como **7e**, 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 **7e**, se pueden desproteger para revelar los compuestos de triol, tales como **7f**, mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl diluido. En general, estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 ^{o}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 **7e** o **7f** 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.

EJEMPLOS

Para algunas de las etapas del proceso de preparación de los compuestos de la invención descrito anteriormente en la presente, podrá 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 podrán utilizar los métodos de protección y desprotección, tales como los descritos en T.W. Greene (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o en P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de los materiales de inicio novedosos utilizados en los métodos precedentes 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:

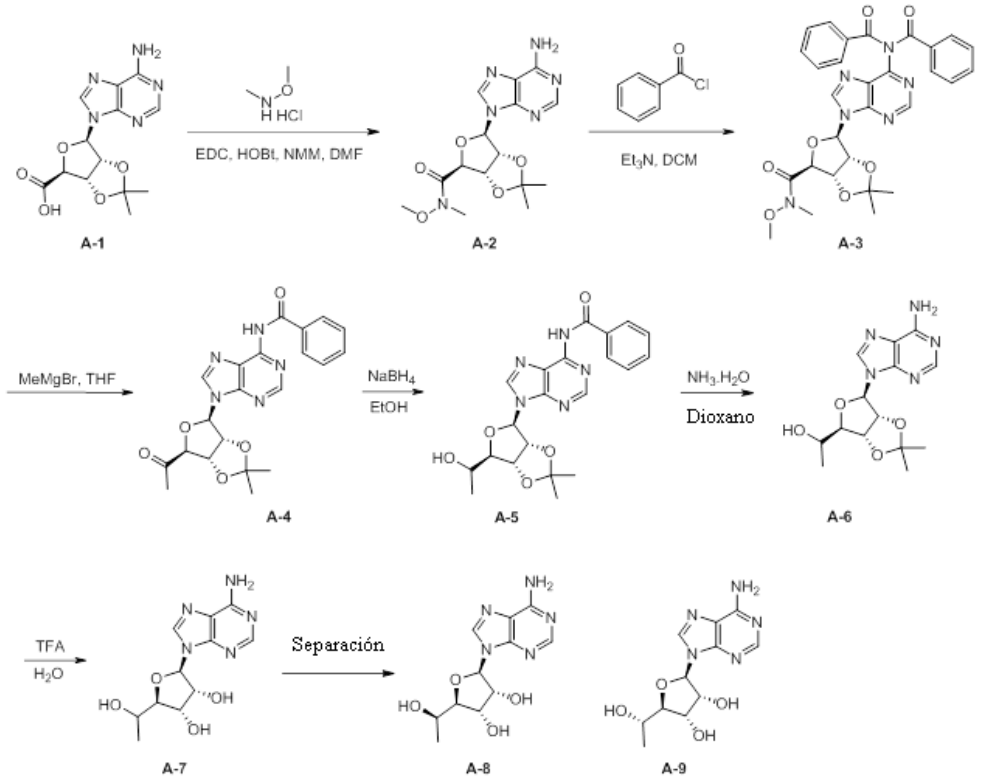
Ac (acetilo); AcCl (cloruro de acetilo); AcOH o HOAc (ácido acético); Ac_2O (anhídrido acético); aq. (acuoso); Boc o boc (*ter*-butoxicarbonilo); ca. (alrededor de o aproximadamente); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); CH_2Cl_2 y/o DCM (diclorometano); DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro); DCE (dicloroetano); 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 de líquidos de alta resolución); HOBT (1-hidroxi benzotriazol); h o hr (hora u horas, según corresponda); iBu (isobutilo); IPA (alcohol *iso*-propilo); iPr (isopropilo); iPrOAc (acetato de isopropilo); KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio); KOAc (acetato de potasio); LCMS (cromatografía de líquidos-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 (milligramo o milligramos); 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)ferrocen]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 sec (segundo o segundos, según corresponda); Selectfluor (bis(tetrafluoroborato) de *N*-clorometil-*N*′-fluorotrietilendiamonio); 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, alcohol de *ter*-butilo o *ter*-butanol); 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 (tetrahidropirano); TLC (cromatografía de capa delgada); TMS (trimetilsililo); TMSCl (cloruro de trimetilsililo); $TMSCF_3$ (trimetil(trifluorometil)silano); Tos o tosilo (4-toluensulfonilo); TOSMIC (isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo); UV (ultravioleta).

Ejemplo 1 (Esquema A) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-8)

Ejemplo 2 (Esquema A) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-9)

Esquema A



Etapa 1: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (A-2)

A una mezcla de A-1 (*JACS*, 2007, 13812-13813) (1000 mg, 3,1 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (334 mg, 3,4 mmol) en DMF (20 ml), se agregó N-metilmorfolina (944 mg, 9,3 mmol), y luego EDC (776 mg, 4,0 mmol), HOBT (547 mg, 4,0 mmol) a 0

^{o}C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para obtener un aceite crudo, que se purificó mediante columna flash con DCM:MeOH =1 %-4 % para obtener A-2 (1,1 g, 97,0 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-(N-benzoilbenzamido)-9H-purin-9-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (A-3) cruda.

A una mezcla de A-2 (1,2 g, 3,3 mmol) en DCM (50 ml), se agregó por goteo cloruro de benzoílo (1,02 g, 7,2 mmol) a 0 ^{o}C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC (DCM/MeOH = 10:1) mostró que había 30 % de B-2. La mezcla se volvió a enfriar a 0 ^{o}C, se agregó cloruro de benzoílo (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso concentrado para obtener un aceite crudo. El aceite se purificó mediante columna flash con éter de petróleo/EtOAc = 1 %-40 % para obtener A-3 crudo (1,5 g, 79,5 %) como un sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de N-(9-((3aR,4R,6S,6aS)-6-acetil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-il)benzamida (A-4)

A una solución agitada de A-3 (400 mg, 0,70 mmol) en THF (15 ml), se agregó MeMgBr (1,2 ml, 3 M en THF) a -78 ^{o}C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -30 ^{o}C durante 30 min, TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La capa orgánica se concentró para obtener aceite crudo. El aceite se purificó mediante DCM: EtOAc = 1 %-60 % para obtener A-4 (180 mg, 60,9 %) como un sólido blanco. LCMS: 424,0 (M+H)+.

Etapa 4: Síntesis de N-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((S)-1-hidroxietil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-il)benzamida (A-5)

A una solución de A-4 (180 mg, 0,42 mmol) en EtOH, se agregó $NaBH_4$ (32,2 mg, 0,85 mmol) a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para obtener un aceite crudo, que se purificó mediante columna flash con DCM/MeOH = 0 %-4 % para obtener A-5 (140 mg, 77,4 %) como un sólido blanco.

Etapa 5: Síntesis de (S)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (A-6)

Una mezcla de A-5 (140 mg, 0,33 mmol) en dioxano/$NH_3.H_2O$ (1 ml/1 ml) se agitó a 90 ^{o}C en un autoclave durante 4 h. TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para obtener el producto, que se purificó mediante columna flash con DCM/MeOH = 0-5 % para obtener A-6 (94 mg, 89 %) como

un sólido blanco. LCMS: 343.8 (M+Na)+

Etapa 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-7)

Una solución de A-6 (90 mg, 0,28 mmol) en TFA/H_2O (1 ml/1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. TLC (DCM/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para obtener aceite crudo, que se disolvió en H_2O y se lavó con EtOAc (1 ml x 2). La capa de agua se liofilizó directamente para obtener A-7 (45 mg, 57 %) como un sólido blanco. LCMS: 282,12 (M+H)+.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64-8.53 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H).

Etapa 7: Separación de diastereómeros mediante el uso de SFC en una columna Chiralpak AD-3 de 4,6 x 100 mm, 3u , 40 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min

A-8: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H). 5.90 (d, J=7.34 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.38, 7.34 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.26 Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.02 (d, J=1.47 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.72 Hz, 3H)

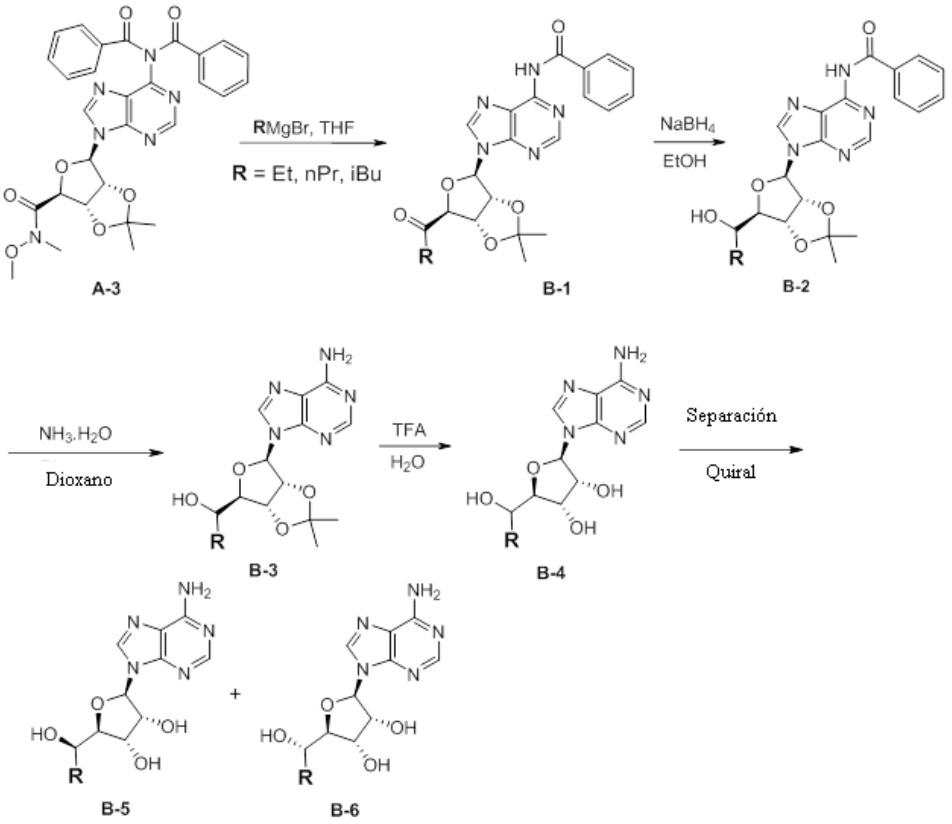
LCMS: 282.12 (M+H)+

A-9: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol

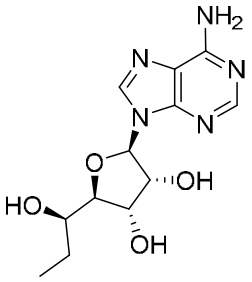
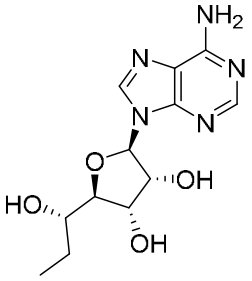
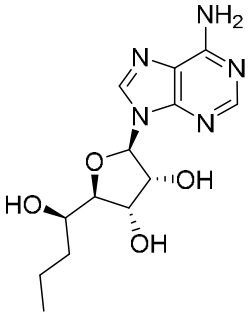
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.96 (d, J=6.60 Hz, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.28 (dd, J=2.32, 5.14 Hz, 1H), 4.01 (t, J=2.26 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.32, 6.60 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.60 Hz, 3H)

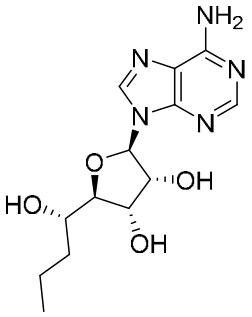
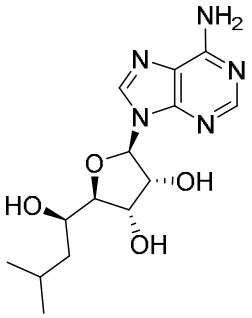
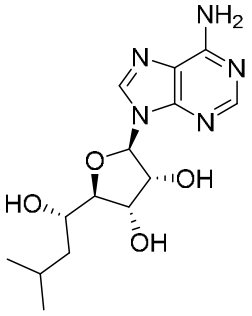
LCMS: 282.12 (M+H)+.

Ejemplos 3-8 (Esquema B)



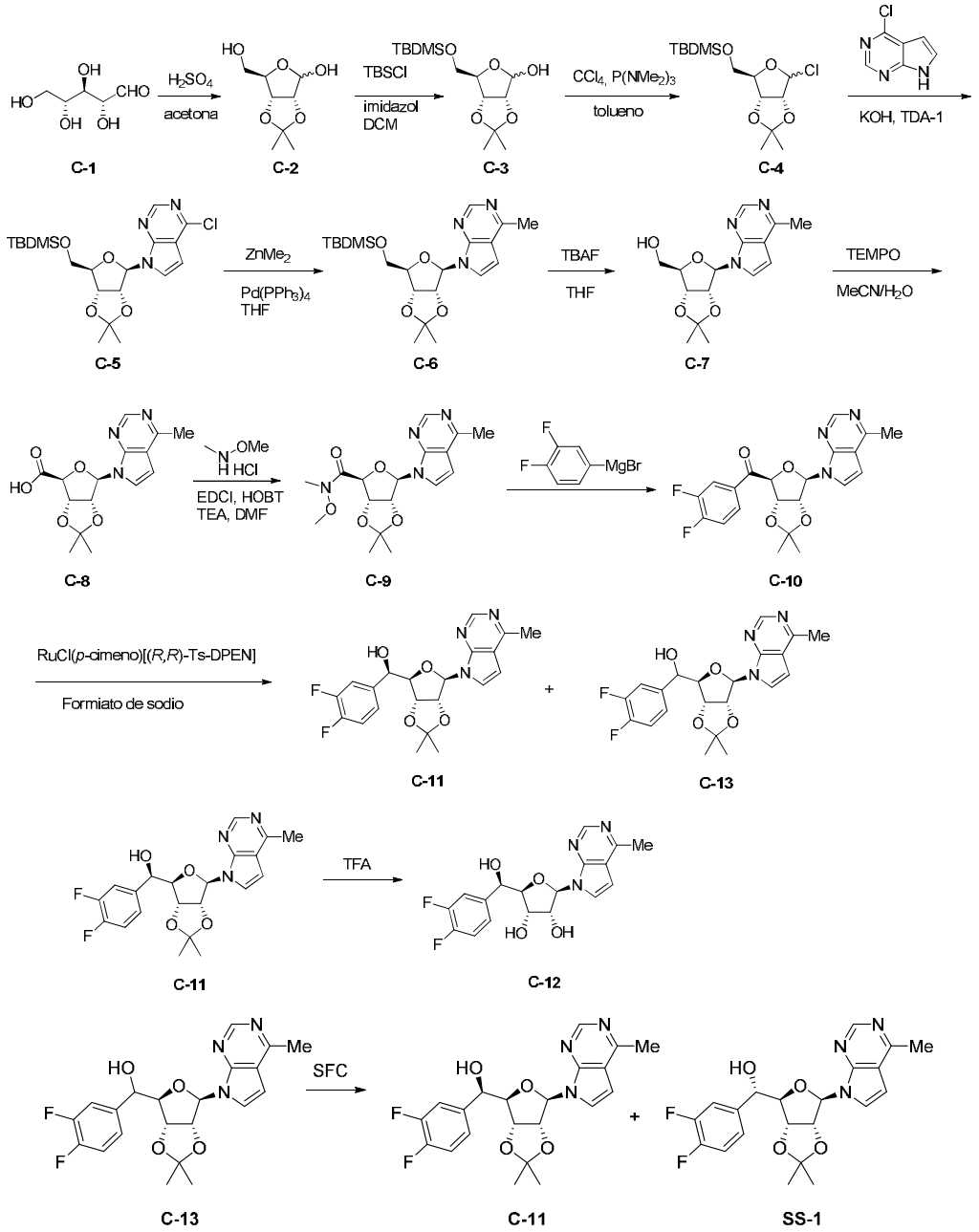
La síntesis de los Ejemplos 3-8 en el Esquema B siguió procedimientos similares a las etapas 3-7 de los Ejemplos 1 y 2 (Esquema A) con el reactivo de Grignard de alquilo adecuado.

Ejemplo	Estructura	MW [M+1]	IUPAC
3 **R = Et** **(B-5)**		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 5.91 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 4.31 (d, J=4.52 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.27 Hz, 3H)
4 **R = Et** **(B-6)**		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.30 (dd, J=2.14, 5.07 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.62 (t, J=6.05 Hz, 1H), 1.61 (dt, J=4.58, 7.18 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7.46 Hz, 3H)
5 **R = nPr** **(B-5)**		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.79 (d, J=7.46 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=5.38, 7.34 Hz, 1H), 4.21 (d, J=5.38 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 1.32-1.55 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H)

6 **R = nPr** **(B-6)**		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=5.26, 6.60 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=2.08, 5.14 Hz, 1H), 4.11 (t, J=1.96 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 1.36-1.65 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.09 Hz, 3H)
7 **R = iBu** **(B-5)**		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxi-3-metilbutil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.94 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.35 (d, J=6.36 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, J=7.20 Hz, 1H), 1.53 (dd, J=5.32, 9.48 Hz, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.02 (dd, J=6.60, 11.86 Hz, 6H)
8 **R = iBu** **(B-6)**		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.99 (d, J=6.85 Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, J=6.60 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=2.14, 5.07 Hz, 1H), 4.12 (t, J=2.02 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 1H), 0.99 (dd, J=2.08, 6.60 Hz, 6H)

Ejemplo 9 (Esquema C) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (C-12)

Esquema C



Etapa 1: Síntesis de (3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-2)

Una suspensión blanca de (2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal C-1 (150 g, 999 mmol) y H_2SO_4 concentrado (9,8 g, 5,33 ml, 99,9 mmol) en acetona (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 3 h. La suspensión se tornó prácticamente una solución transparente. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró una mancha grande. Se agregaron 120 g de $NaHCO_3$ y se agitaron durante 1 h, luego se filtraron. El filtrado

se concentró hasta secarse para obtener C-2 crudo (210 g, >100 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Síntesis de (3aR,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-3)

A una solución de C-2 crudo (210 g, ~990 mmol) e imidazol (94,7 g, 1,39 mol) en CH_2Cl_2 (1500 ml), se agregó una solución de TBDMSCl (157 g, 1,04 mol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a 0-10 ^oC durante 30 min. Precaución: la reacción es exotérmica. Después de la adición, se formó una gran cantidad de precipitado. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche (20 h). La mezcla se vertió en agua (1500 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1000 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 50:1 a 20:1 para obtener C-3 (98 g, 32 %) como un aceite ligeramente amarillo.

Etapa 3: Síntesis de (((3aR,4R,6aR)-6-cloro-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metoxi)dimetilsilano de ter-butilo (C-4)

Se agregó por goteo $P(NMe_2)_3$ (61,3 g, 376 mmol) a una solución del compuesto C-3 (88 g, 289 mmol) y CCl_4 (66,7 g, 434 mmol) en tolueno seco (500 ml) a -30 ^oC. La temperatura interna aumentó a -20 ^oC, y el color de la solución de reacción cambió de incoloro a rojo. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 ^oC durante otras 2 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que aún había alrededor de 50 % del material de inicio, y se había formado una mancha adecuada. La reacción se inactivó con salmuera fría (300 ml) y se separó. La capa orgánica amarilla (~500 ml) se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 para obtener C-4 y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-5)

A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (44,4 g, 289 mmol) y KOH en polvo (19,5 g, 347 mmol) en tolueno seco (400 ml), se agregó tris[2-(2-metoxietoxi)etil] amina(TDA-1) (46,7 g, 144 mmol) (la suspensión se tornó casi transparente), y la temperatura interna aumentó a 35 ^oC. Una solución de A-4 crudo (93,3 g, 288,9 mmol) en tolueno (500 ml) se agregó por goteo sin enfriar (temperatura interna 35 ^oC). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 20 h. TLC (éter de

petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que se había formado una nueva mancha de absorción UV. La solución roja transparente se inactivó con NH_4Cl acuoso (300 ml). El exceso de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se precipitó. La mezcla se filtró. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml) y se secó en Na_2SO_4 y se concentró hasta secarse para obtener C-5 crudo (156 g). El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 40:1 a 20:1 para obtener A-5 (49 g, 38,5 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)

Etapa 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-6)

Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (5,15 g, 4,45 mmol) a una solución de C-5 (49 g, 111,36 mmol) en THF seco (500 ml). La suspensión se desgasificó con Ar cuatro veces. Se agregó una solución 1 M de dimetilzinc en tolueno (557 ml, 557 mmol) a la mezcla. La mezcla se desgasificó con Ar cuatro veces nuevamente. La solución amarilla se calentó a 70 ^oC durante 4 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1, 3:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que el producto estaba limpio. La mezcla se vertió cuidadosamente en NH_4Cl acuoso frío (1000 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (500 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (60 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 4:1 para obtener C-6 (37 g, 79,2 %) como un aceite amarillo. LCMS [M+1] 420; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (d, 6H)

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

A una solución de C-6 (37 g, 88,2 mmol) en THF (370 ml), se agregó una solución 1 M de TBAF en THF (8,82 ml, 8,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante un fin de semana. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el crudo (40 g). El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 3:1 a 1:3 para obtener C-7 (24,1 g, 89,2 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 306; ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.11 (br, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.00-3.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis del ácido (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (C-8)

A una solución de C-7 (24,1 g, 78,931 mmol) en MeCN (66 ml), se agregó H_2O (66 ml), TEMPO (9,64 g, 61,7 mmol) y $PhI(OAc)_2$ (56,8 g, 150 mmol) en porciones, a temperatura ambiente (25 °C) sin enfriar. La reacción fue exotérmica. Después de agitar a temperatura ambiente (25 °C) durante 5 min, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 65 °C. La mezcla se agitó durante otros 10 min sin enfriar. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2, CH_2Cl_2/MeOH/HOAc = 100:10:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha nueva. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente (25 °C) durante la noche. El líquido se vertió. El residuo se trituró con TBME (400 ml). El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto C-8 (12 g, 47,6 %) como un sólido blanco. El líquido se concentró al vacío para retirar MeCN. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con TBME (50 ml x 3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc/THF (1:1, 100 ml x 4). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto C-8 (~80 % de pureza como se determinó mediante TLC, 3,6 g, 14,3 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 320; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.79 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.42 (d, 1 H), 4.66 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

Etapa 8: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-N-metoxi-N,2,2-trimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (C-9)

A una suspensión de C-8 (11,4 g, 35,702 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (5,22 g, 53,6 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml), se agregó DIPEA (13,8 g, 107 mmol), HOBt (5,31 g, 39,3 mmol) y EDC (7,53 g, 39,3 mmol) a 10 °C. Después de la adición de DIPEA, los sólidos se disolvieron. La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 h. LCMS mostró que la reacción se había completado y estaba limpia. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (300 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (13 g) como una goma incolora. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 1:1 a 1:3 para obtener C-9 (11 g, 85 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 363; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.55 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, 1H),

5.29 (br, 1H), 5.22-5.17 (m, 2 H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

Etapa 9: Síntesis de (3,4-difluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (C-10)

A una solución de C-9 (20,0 g, 55,2 mmol) en THF seco (800 ml) se agregó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (0,5 M en 2-Me-THF, 375 ml, 188 mmol) a 5 ^{o}C. La solución amarilla resultante se agitó a 5 ^{o}C durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (500 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml). El extracto se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó en Na2SO4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo C-10 (27 g, >100 %) como una goma amarilla, que se solidificó en reposo y se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 416; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1 H), 5.54 (d, 1 H), 5.48 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

Etapa 10: Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (C-11) y (3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (C-12)

A una solución ligeramente amarilla de **C-10** crudo (172 g, ~377,5 mmol) en EtOAc (1800 ml), se agregó formiato de sodio acuoso 2,5 M (6040 ml, 1,51 mol) a 20 ^{o}C. La mezcla se hizo burbujear con N_2 durante 1 h. Se agregó Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (2,5 g, 3,93 mmol) y se hizo burbujear con N_2 durante 5 min. La mezcla amarilla resultante se agitó a 20 ^{o}C durante un fin de semana. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM (material de inicio) se había consumido, y se había formado una mancha apropiada. La mezcla se separó, y la capa orgánica se secó en Na_2SO^4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (180 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 2:1. El eluyente se concentró al vacío a alrededor de 200 ml y luego se filtró. El sólido se secó al vacío para obtener **C-11** (95 g, 60 %) como un sólido amarillo claro y **C-13** (27 g, 17 %) como un sólido amarillo claro.

C-11: LCMS [M+H] 418; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (dd, J=1.3, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 3H)

C-13: LCMS [M+H] 418

Etapa 11: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (C-12)

A una suspensión de C-11 (14 g, 33,5 mmol) en H_2O (100 ml), se agregó TFA (100 ml) a 0 °C. La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 1 h. LCMS mostró que 5 % del material de inicio se había consumido, y se detectó 93 % de producto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante otros 20 min. La mezcla se agregó a 20 % de K_2CO_3 acuoso (800 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (200 ml x 2), se secó en Na2SO4 y se concentró al vacío para obtener C-12 (12,2 g, 96,4 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 378; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)

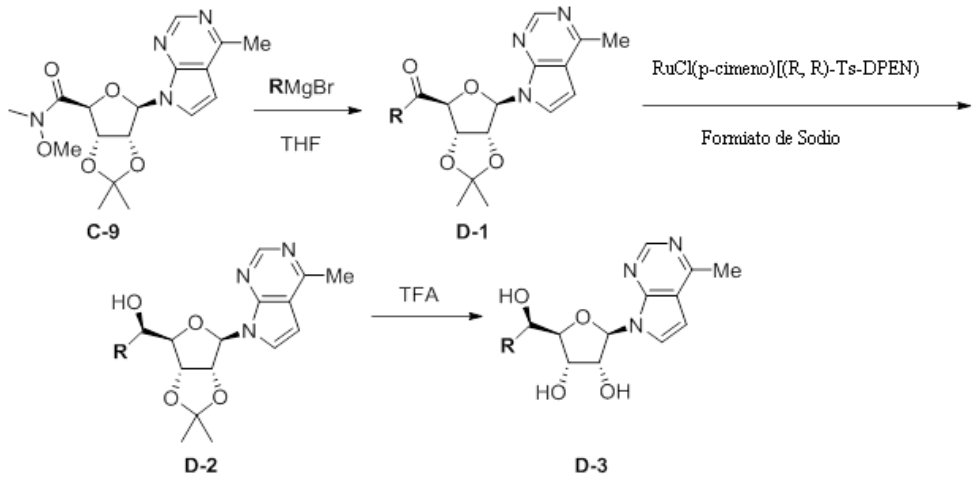
Aislamiento de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (SS-1)

C-12 (1 g, 2,4 mmol) se separó mediante cromatografía quiral de SFC para obtener **C-11** (386 mg, 39 %) y **SS-1** (494 mg, 49 %).

SS-1: LCMS [M+1] 418; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 2H), 4.99 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

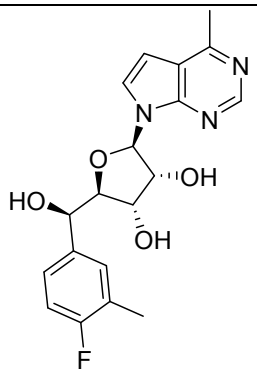
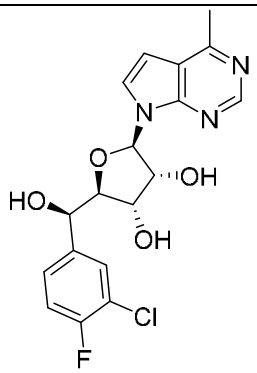
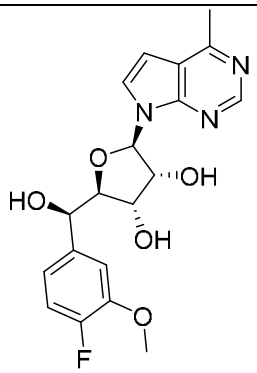
<u>Ejemplos 10-24</u>

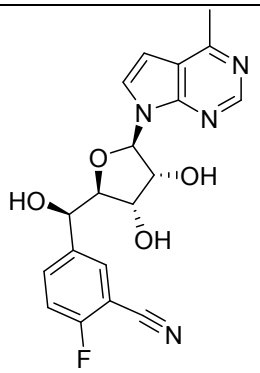
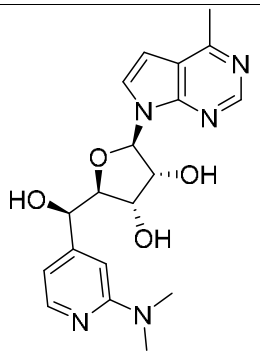
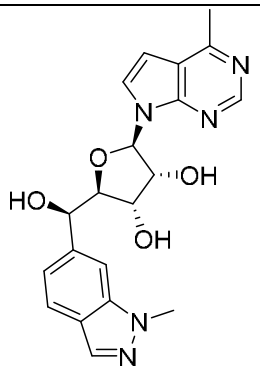
Esquema D

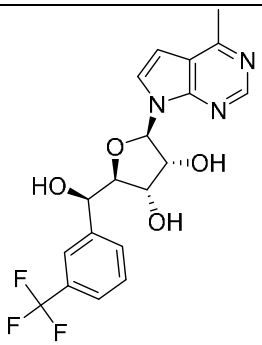
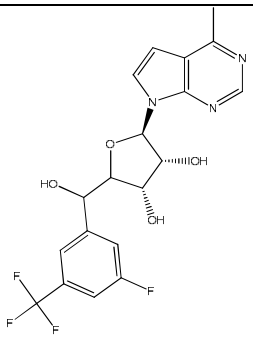
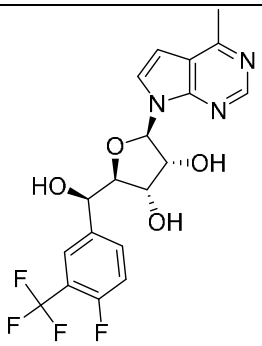


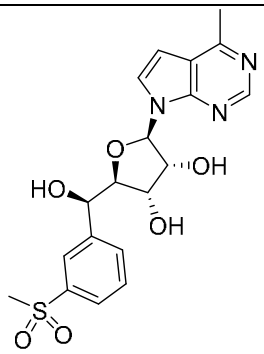
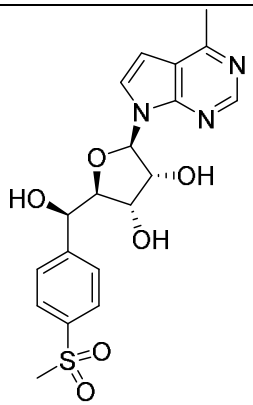
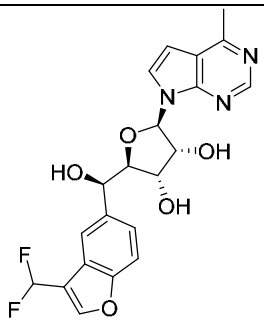
La síntesis de los **Ejemplos 10-24** en el Esquema D siguió procedimientos similares a

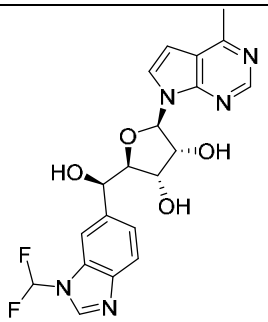
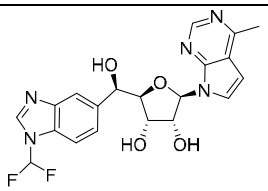
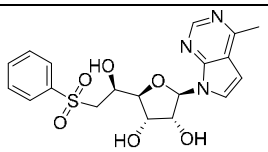
las etapas 9-11 del Ejemplo 9 (Esquema C) con el reactivo de Grignard adecuado. Los **Ejemplos 10-11** utilizaron reactivos de Grignard disponibles en el comercio.

Ejemplo	Estructura	MW	IUPAC
10		374 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 4.96 (d, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
11		394 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 4.98 (d, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)
12		390 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.98 (d, 1 H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)

13		385 [M+1]	5-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.13-4.13 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)
14		386 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20-6.60 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.11 (d, 1 H), 5.27 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.67 (s, 3H)
15		396 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1 H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

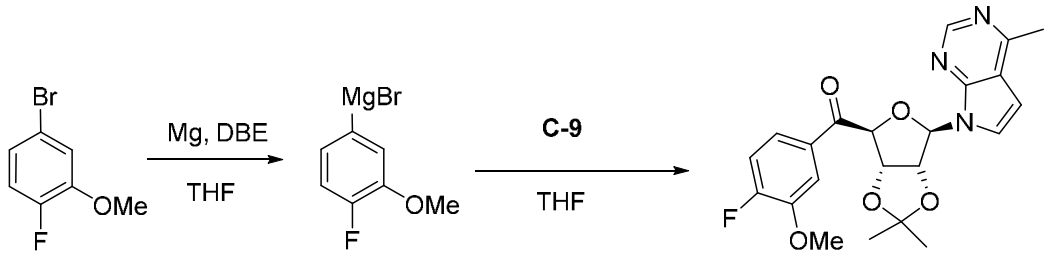
16		410 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(3-(trifluorometil)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 5.31 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
17		428 [M+1]	(3S,4R,5R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.69 (d, 1 H), 5.52 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.42-4.40 (m 1H), 3.68 (br, 1H), 2.66 (s, 3H)
18		428 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.15 (d, 1 H), 5.32 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.15-4.13 (m 1H), 4.00 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)

19		442 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(3-(metilsulfonil)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.68 (3H)
20		420 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(4-(metilsulfonil)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)
21		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-(difluorometil)benzofuran-5-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44-7.16 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.16 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)

22		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21-7.91 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.69-4.64 (m,1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
23		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20-7.91 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (d, 1 H), 6.78 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.64-4.63 (m,1H), 4.17 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
24		442 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)

Para el **Ejemplo 12**, el reactivo de Grignard se preparó de bromuro de arilo y se usó directamente en la siguiente reacción con C-9 como se muestra en el Esquema E.

Esquema E



E-1 **E-2** **E-3**

Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona (E-3)

Etapa 1: Síntesis de bromuro de (4-fluoro-3-metoxifenil)magnesio (E-2)

Se suspendieron virutas refinadas de Mg (593 mg, 24,4 mmol) en THF seco (10 ml). Se disolvieron 5-bromo-2-fluoroanisol (1 g, 4,877 mmol) y 1, 2-dibromoetano (500 mg, 2,66 mmol) en THF seco (10 ml). La solución anterior se agregó a la suspensión de Mg a temperatura ambiente (25 ^{o}C) sin enfriar. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo leve con una pistola de calor. La reacción se inició y se mantuvo a reflujo durante 0,5 h más. Una alícuota se inactivó con acetona, y TLC (éter de petróleo) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla del compuesto E-2 (~ 0,244 M en THF) se utilizó directamente en la siguiente etapa.

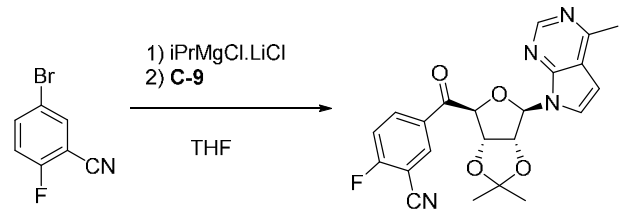
Etapa 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona (E-3)

A una solución de compuesto C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó el compuesto E-2 del reactivo de Grignard (~0,244 M en THF, 20 ml, 4,88 mmol) a temperatura ambiente (25 ^{o}C). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (25 ^{o}C) durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (40 ml) 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 (600 mg) como un aceite amarillo. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 3:1 a 1:1 para obtener el

compuesto E-3 (113 mg, 47,9 %) como una goma incolora.

Para el **Ejemplo 13**, el reactivo de Grignard se preparó de bromuro de arilo y se usó directamente en la siguiente reacción con C-9 como se muestra en el Esquema F.

Esquema F



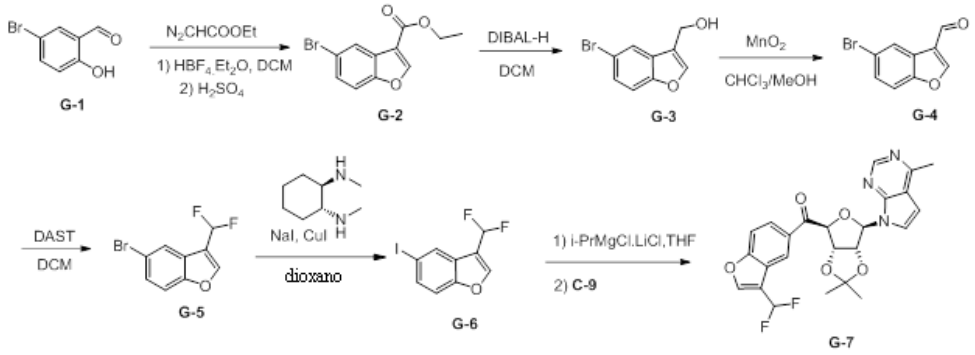
F-1 **F-2**

Síntesis de 5-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonil)-2-fluorobenzonitrilo (F-2)

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 2,00 mmol) en THF seco (4 ml), se agregó i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (1,69 ml, 2,2 mmol) a -60 ^{o}C. La solución roja resultante se agitó a -60 ^{o}C durante 5 min, luego a 0 ^{o}C durante 15 min. Se agregó una solución de C-9 (150 mg, 0,414 mmol) en THF seco (1,5 ml) a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a 0 ^{o}C durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de C-9 se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (500 mg) como un sólido amarillo. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 1:1 para obtener el compuesto F-2 (150 mg, 85,8 %) como un sólido ligeramente amarillo. LCMS [M+1] 423

Para el Ejemplo **21**, se preparó yoduro de arilo, se usó para crear el reactivo de Grignard correspondiente y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el Esquema G.

Esquema G



Síntesis de (3-(difluorometil)benzofuran-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (G-7)

Etapa 1: Síntesis de 5-bromobenzofuran-3-carboxilato de etilo (G-2)

A una solución de 5-bromosalicilaldehído (10 g, 49,747 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se agregó $HBF_4.Et_2O$ (806 mg, 4,97 mmol), luego una solución de N_2CH_2COOEt (9,08 g, 79,6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) debajo de 38 ^oC por goteo con cautela. Precaución: se produjo evolución de gas. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 10 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1, 3/1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener un aceite espeso amarillo. Al aceite resultante se agregó lentamente H_2SO_4 concentrado (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 10 min. El color cambió a marrón. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml). Se agregó $NaHCO_3$ (20 g) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 20 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1, 8/1) mostró que la mayor parte del intermediario se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y se concentró al vacío para obtener G-2 (14 g, >99 %) como un aceite amarillo, que se solidificó en reposo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (5-bromobenzofuran-3-il)metanol (G-3)

A una solución amarilla de G-2 (13 g, 48,311 mmol) en CH_2Cl_2 seco (220 ml), se agregó DIBAL-H 1 M en tolueno (116 ml, 116 mmol) a 5-10 ^oC. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 30 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1, 3/1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) a

temperatura ambiente de 10 ^{o}C con cautela. A la mezcla se agregó Na_2SO_4 y celite. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener G-3 (6 g, 54,7 %) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 5-bromobenzofuran-3-carbaldehído (G-4)

A una solución amarilla de G-3 (5,8 g, 25,54 mmol) en $CHCl_3$/MeOH (120 ml/12ml), se agregó MnO_2 (22,2 g, 255 mmol) a temperatura ambiente (25 ^{o}C). La suspensión negra se agitó a reflujo durante 3 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que aún había alrededor de 20 % del material de inicio. La mezcla se sometió a reflujo durante otras 3 h, luego se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener G-4 (5,1 g, 88,7 %) como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-3-(difluorometil)benzofurano (G-5)

A una solución amarilla de G-4 (5,1 g, 22,66 mmol) en CH_2Cl_2 seco (110 ml), se agregó DAST (14,6 g, 90,7 mmol) a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^{o}C) durante el fin de semana. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1, 8/1) mostró que aún había material de inicio y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (200 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener el crudo (6 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 10 % para obtener G-5 (4 g, 71,4 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,01-6,73 (m, 1H)

Etapa 5: Síntesis de 3-(difluorometil)-5-iodobenzofurano (G-6)

Una mezcla de G-5 (1000 mg, 4,048 mmol), NaI (1,82 g, 12,1 mmol), CuI (77,1 mg, 0,405 mmol) y trans-N,N-dimetilciclohexano (115 mg, 0,810 mmol) en dioxano seco (12 ml) se purgó con Ar. La suspensión amarilla resultante se agitó a 110 ^{o}C en un tubo sellado durante 24 hs. La mezcla se vertió en agua/$NH_3.H_2O$ (50 ml/10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera/$NH_3.H_2O$ (20 ml/5 ml) dos veces, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (1,4 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener G-6 (1200 mg, 101 %) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (t, 1H)

Etapa 6: Síntesis de (3-(difluorometil)benzofuran-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-

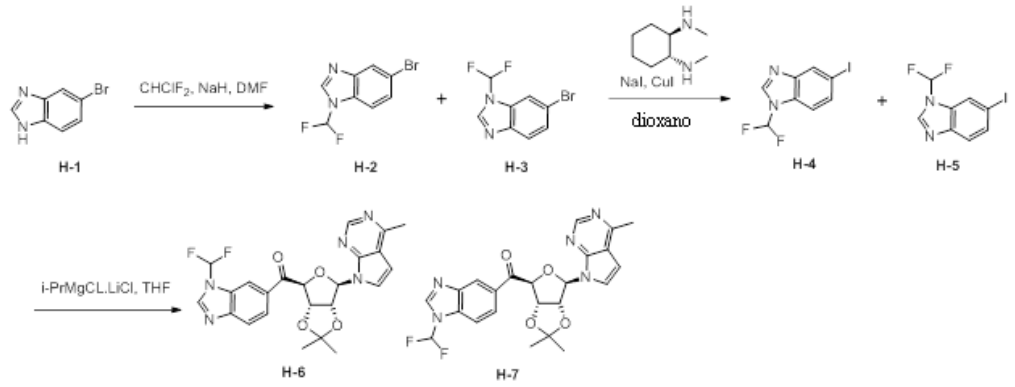
dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (G-7)

A una solución de G-6 (230 mg, 0,782 mmol) en THF seco (2 ml), se agregó i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (0,722 ml, 0,939 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 h. La mezcla cambió a un color levemente amarillo. Se agregó una solución del compuesto C-9 (90 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min, luego a 0 °C durante 30 min. TLC (éter de petróleo /EtOAc=1/1) mostró que la mayor parte del compuesto C-9 se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (5 ml) acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para obtener el crudo (300 mg). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener el compuesto G-7 (100 mg, 86 %) como una goma incolora, que se solidificó en reposo.

Para los Ejemplos **14-20**, el bromuro de arilo apropiado se convirtió en el Grignard de arilo mediante el yoduro de arilo y se hizo reaccionar con el compuesto C-9 para formar la arilcetona correspondiente de manera similar a las etapas 5 y 6 del Esquema G. Las arilcetonas resultantes se sometieron a reducción y desprotección de manera similar a las etapas 10 y 11 del Esquema C.

Para los Ejemplos **22** y **23**, el yoduro de arilo se preparó, se usó para formar los reactivos de Grignard correspondientes y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el Esquema H.

Esquema H



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (H-2) y 6-bromo-1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (H-3)

Una suspensión roja de 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol (5000 mg, 25,38 mmol) y K_2CO_3 (14 g, 102 mmol) en DMF seco (80 ml) se hizo burbujear con $CHClF_2$ a 90 °C durante

20 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que aún había una gran cantidad del material de inicio y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se hizo burbujear con $CHClF_2$ a 90 °C durante 1 h más. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con TBME (50 ml x 3). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (5,8 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna Biotage de 120 g) que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener una mezcla del compuesto H-2 y H-3 (5 g, 79,8 %) como una goma amarilla, que se solidificó en reposo.

Etapa 2: Síntesis de 1-(difluorometil)-5-iodo-1H-benzo[d]imidazol (H-4) y 1-(difluorometil)-6-iodo-1H-benzo[d]imidazol (H-5)

Una mezcla del compuesto H-2 y H-3 (1000 mg, 4,048 mmol), NaI (1,82 g, 12,1 mmol), CuI (77,1 mg, 0,405 mmol) y trans-N,N'-demetilciclohexano (115 mg, 0,81 mmol) en dioxano seco (10 ml) se purgó con Ar. La suspensión amarilla resultante se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 20 h. LCMS mostró que la reacción se había completado y estaba limpia. La mezcla se vertió en agua/$NH_3.H_2O$ (50 ml/10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera/$NH_3.H_2O$ (20 ml/5 ml) dos veces, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (1,4 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener los compuestos H-4 y H-5 (1000 mg, 84 %) como una mezcla inseparable, que se solidificó en reposo.

Etapa 3: Síntesis de (1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (H-6) y (1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (H-7)

A una solución roja de los compuestos H-4 y H-5 (230 mg, 0,782 mmol) en THF seco (2 ml), se agregó i- PrMgCl.LiCl 1,3 M (0,722 ml, 0,939 mmol) a -60 °C. La mezcla roja se agitó a -30 °C durante 1 h. Se agregó una solución que contenía C-9 (100 mg, 0,276 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min y luego a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para obtener el crudo (300 mg). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EA en PE de 0 a 100 % para obtener el compuesto H-6 y H-7 (100 mg, 77,2 %) como una goma incolora. Esta mezcla se purificó mediante SFC para obtener el compuesto G-6 (13 mg) y el

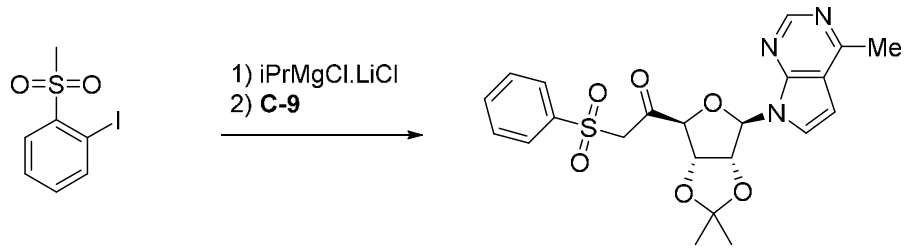
compuesto G-7 (53 mg). LCMS [M+1] 470

Compuesto H-6: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Compuesto H-7: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Para el Ejemplo **24**, se usó el yoduro de arilo y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el Esquema I.

Esquema I



I-1 **I-2**

Síntesis de 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2-(fenilsulfonil)etan-1-ona (I-2)

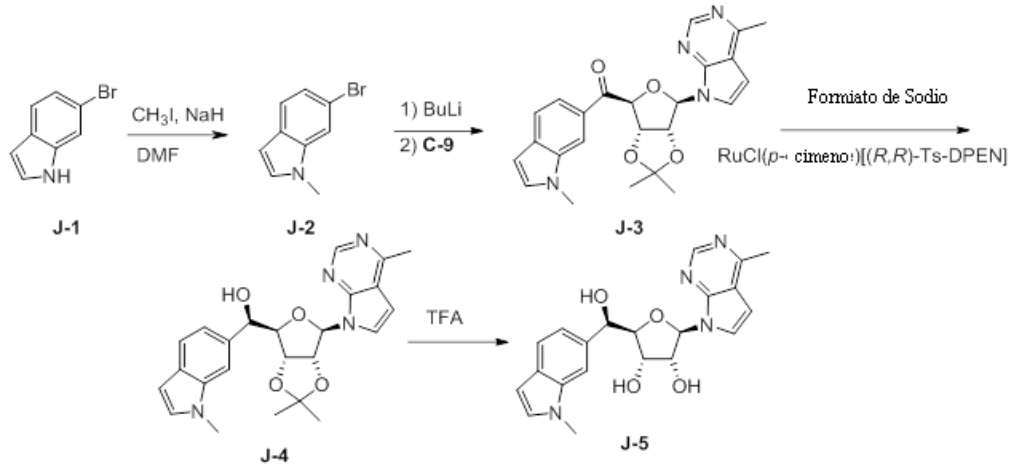
A una solución de 1-iodo-2-(metilsulfonil)benceno (400 mg, 1,42 mmol) en THF seco (4 ml), se agregó i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (1,48 ml, 1,9 mmol) a -60 ºC. La mezcla se agitó a -30 ºC durante 1 h. La mezcla cambió a un color amarillo. Se agregó una solución del compuesto C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -30 ºC durante 30 min y luego a 0 ºC durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se había completado y el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para obtener el crudo (370 mg). El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % para obtener el compuesto I-2 (100 mg, 39,6 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+1] 458

El compuesto I-2 se sometió a reducción y desprotección de manera similar a las etapas 10 y 11 del Esquema C para obtener (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (**Ejemplo 24**).

Ejemplo 25 (Esquema J) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indol-6-il)metil)-5-

(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (J-5)

Esquema J



Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-1-metil-1H-indol (J-2)

A una suspensión de 60 % de NaH (3,61 g, 90,3 mmol) en DMF seco (150 ml), se agregó 6-bromoindol (11,8 g, 60,191 mmol) a 0 °C en porciones. Precaución: se produjo evolución de gas. La temperatura interna aumentó a 7 °C. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C. La suspensión roja resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Se agregó por goteo CH_3I (3,26 g, 23 mmol) a 0 °C-5 °C. La suspensión de la reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con éter de petróleo (100 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el crudo (15 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 10 % para obtener J-2 (10 g, 79.1 %) como un aceite ligeramente amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.76 (s, 3H).

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

A una solución incolora de J-2 (700 mg, 3,33 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó n-BuLi 2,5 M (1,5 ml, 3,8 mmol) a -60~-55 °C durante 5 min. Al finalizar la adición, se formó

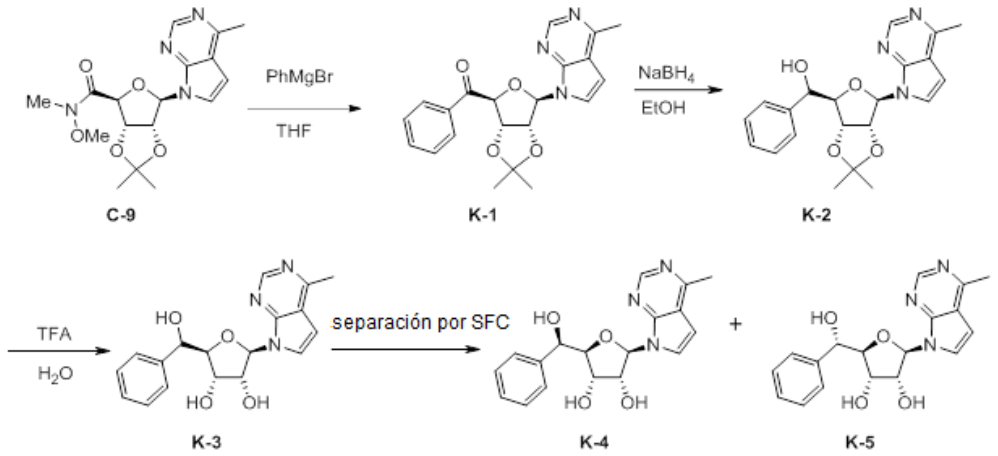
una gran cantidad de sólido, y el color cambió a amarillo. La suspensión amarilla resultante se agitó a -65 °C durante 1 h. Se agregó una solución de compuesto C-9 (220 mg, 0,607 mmol) en THF seco (2 ml) a - 65 °C durante 5 min. La suspensión resultante se convirtió en una solución amarilla y se agitó a -65 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La reacción se vertió en NH_4Cl 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 el crudo (1 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 % (columna de 10 g) para obtener J-3 (200 mg, 76,2 %) como una goma amarilla. LCMS [M+H] 433

El compuesto J-3 se sometió a reducción y desprotección de manera similar a las etapas 10 y 11 del Esquema C para obtener (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (**Ejemplo 25**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1 H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

Ejemplo 26 (Esquema K) - (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-4)

Ejemplo 27 (Esquema K) - (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-5)

Esquema K



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

A una solución de C-9 (740 mg, 2,04 mmol) en THF seco (30 ml), se agregó PhMgBr (3 M en Et_2O, 6,81 ml, 20,4 mmol) a -5-0 ^oC. La suspensión amarilla resultante se agitó a -5 ^oC durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en $NaSO_4$ y se concentró al vacío para obtener producto crudo (1,5 g) como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 40 g), se eluyó en EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100% para obtener K-1 (750 mg, 96,8 %) como una goma amarilla.

Etapa 2: Síntesis de (S)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (K-2)

A una solución de K-1 (90 mg, 0,25 mmol) en EtOH (5 ml), se agregó $NaBH_4$ (40 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) mostró que la reacción se había completado y estaba limpia. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener K-2 (100 mg, >100 %), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 y 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-4) y (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-5)

A una suspensión de K-2 (100 mg, 0,262 mmol) en H_2O (2 ml), se agregó TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La solución ligeramente amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido, y se detectó un 95 % de producto. La mezcla se agregó a 10 % de K_2CO_3 acuoso (40 ml) a 0 ^oC. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener K-3 crudo (100 mg). El K-3 crudo se purificó mediante SFC para obtener K-4 (10 mg, 12 %) y K-5 (58 mg, 66 %).

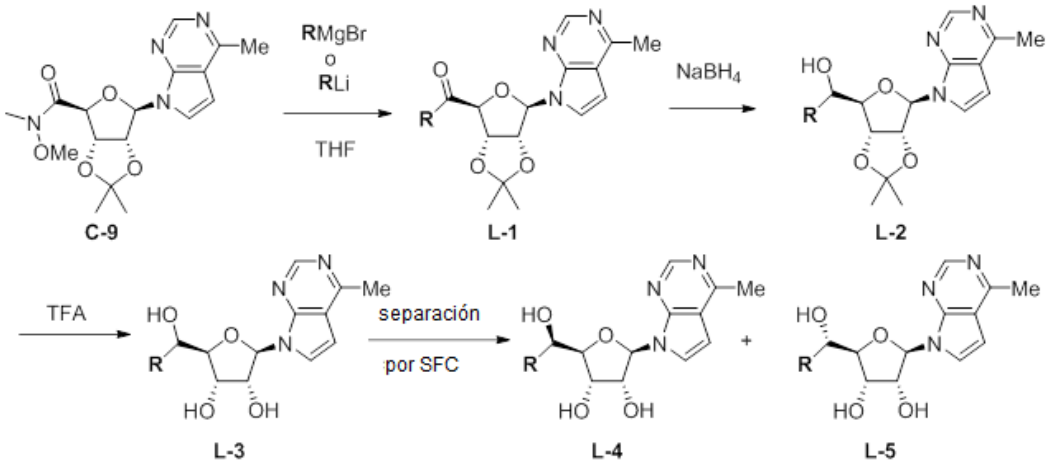
Ejemplo 26 (K-4): LCMS [M+23] 364; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)

Ejemplos 27 (K-5): LCMS [M+23] 364; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s,

1H), 7.78 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.93 (s, 1 H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 2.76 (s, 3H)

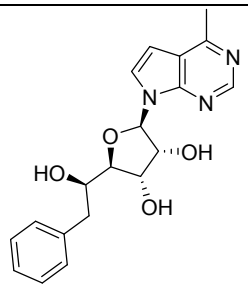
Ejemplos 28-43

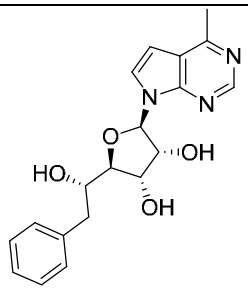
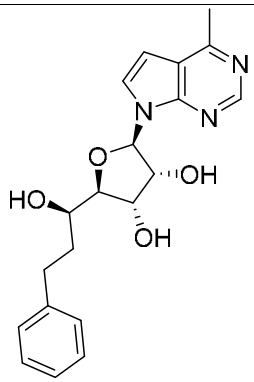
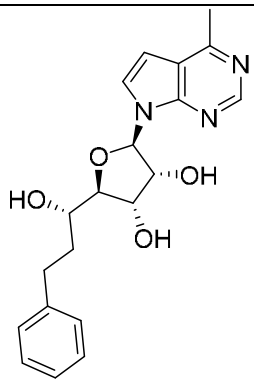
Esquema L

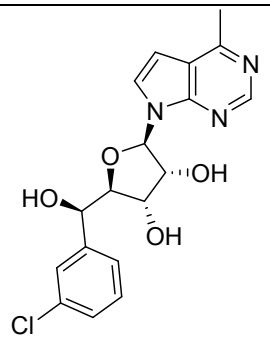
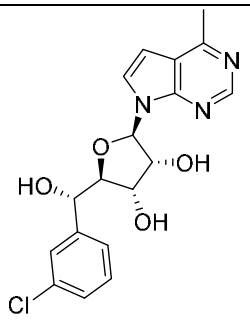
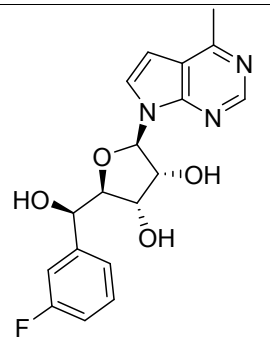


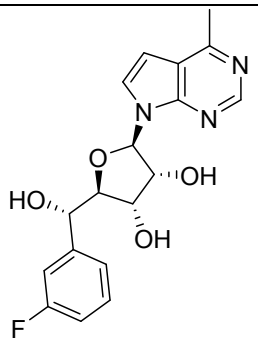
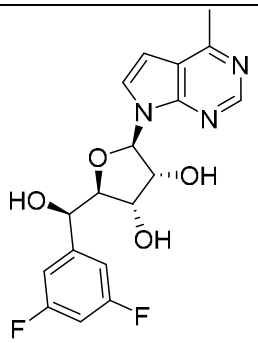
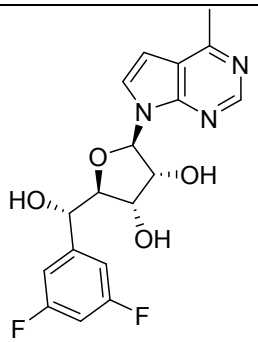
La síntesis de los **Ejemplos 28-55** en el Esquema L siguió procedimientos similares a las etapas 1-4 de los Ejemplos 26 y 27 (Esquema K) con el reactivo de Grignard adecuado.

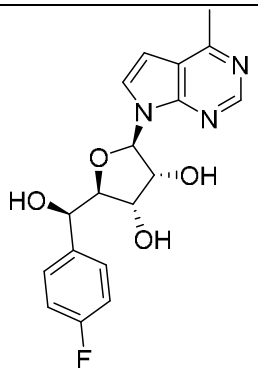
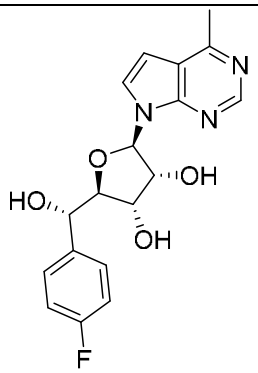
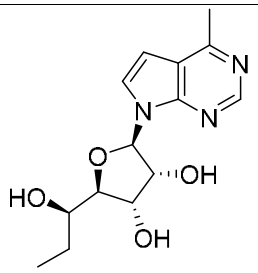
Los **Ejemplos 28-49** utilizaron reactivos de Grignard disponibles en el comercio.

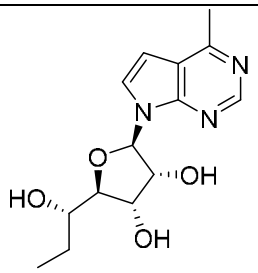
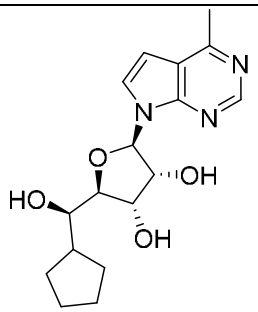
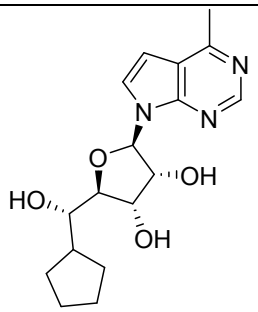
28 **R = Bn** **(L-4)**		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-feniletil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1 H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)

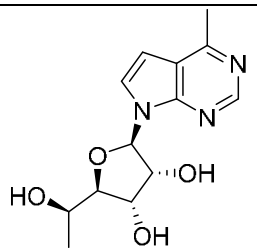
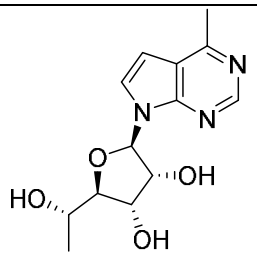
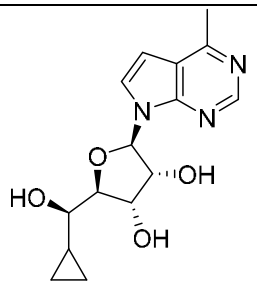
29 **R = Bn** **(L-5)**		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-2-feniletil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1 H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.77 (s, 3H)
30 **R = $PhCH_2CH_2$** **(L-4)**		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1 H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H)
31 **R = $PhCH_2CH_2$** **(L-4)**		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.27-20 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1 H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.75-2.72 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H)

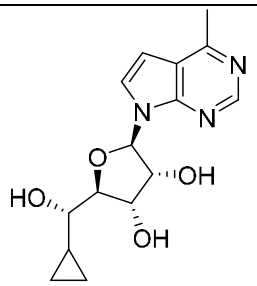
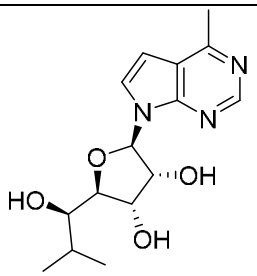
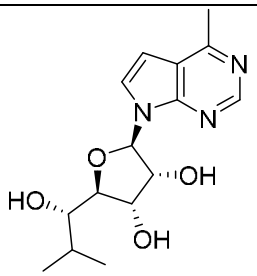
32 **R = 3-Cl-Ph** **(L-4)**		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.32 (br, 1 H), 5.18 (br, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
33 **R = 3-Cl-Ph** **(L-5)**		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (br, 1 H), 4.93 (d, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)
34 **R = 3-F-Ph** **(L-4)**		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.30 (d, 1 H), 5.13 (d, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)

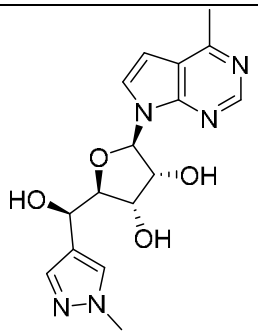
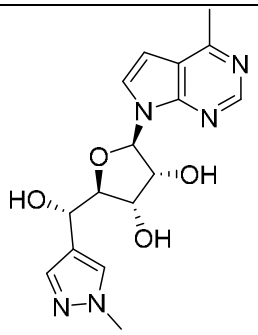
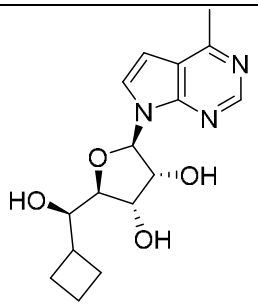
35 **R = 3-F-Ph** **(L-5)**		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1 H), 4.76 (d, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)
36 **R = 3,5-diF-Ph** **(L-4)**		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.27 (br, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.34 (br, 1H), 5.20 (br, 1 H), 4.83 (br, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)
37 **R = 3,5-diF-Ph** **(L-5)**		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400Hz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1 H), 4.29 (br, 1H), 2.75 (s, 3H)

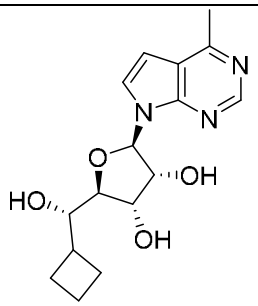
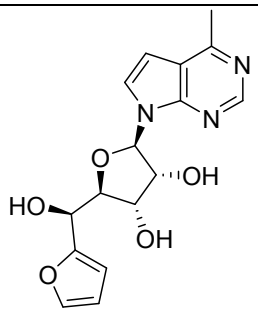
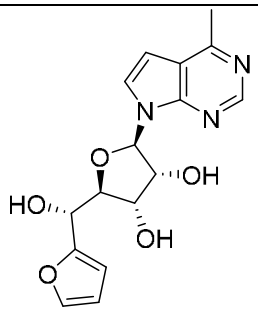
38 **R = 4-F-Ph** **(L-4)**		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, J=5.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
39 **R = 4-F-Ph** **(L-5)**		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.94 (s, 1 H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
40 **R = Et** **(L-4)**		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxipropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)

41 **R = Et** **(L-5)**		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxipropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H).
42 **R = ciclopentilo** **(L-4)**		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclopentil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.81 (s, 3 H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H)
43 **R = ciclopentilo** **(L-5)**		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclopentil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.48 (d, 1 H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 1H)

44 **R = Me** **(L-4)**		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.14-6.12 (d, 1H), 5.28-5.18 (m, 3H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.10-1.08 (d, 3H)
45 **R = Me** **(L-5)**		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.12-1.11 (d, 3H)
46 **R = ciclopropilo** **(L-4)**		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclopropil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.45-0.44 (m, 1), 0.35-0.34 (m, 1H)

47 **R = ciclopropilo** **(L-5)**		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclopropil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.77 (s, 3 H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.41-0.40 (m, 1H), 0.30-0.28 (m, 1H).
48 **R = isopropilo** **(L-4)**		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1 H), 2.76 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.03 (d, 3H)
49 **R = isopropilo** **(L-5)**		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1 H), 2.76 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)

50 **R = N-Me-4-pirazol** **(L-4)**		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)
51 **R = N-Me-4-pirazol** **(L-5)**		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.37 (br, 1 H), 5.24 (br, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.39-4.83 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
52 **R = ciclobutilo** **(L-4)**		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclobutil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1 H), 2.75 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 6H)

53 **R =** **ciclobutilo** **(L-5)**		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclobutil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.99-3.98(m, 1H), 3.79 (d, 1 H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H)
54 **R = 2-furano** **(L-4)**		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-furan-2-il(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.22 (d, 1 H), 4.97 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)
55 **R = 2-furano** **(L-5)**		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-furan-2-il(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (d, 1 H), 4.93 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)

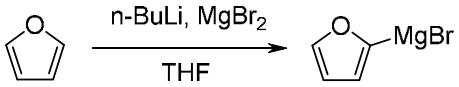
Para los Ejemplos **50 - 53**, el reactivo de Grignard se preparó a partir del bromuro de alquilo o arilo adecuado de manera similar a la etapa 1 en el Esquema E (Ejemplo 12). Este material se usó directamente con el compuesto C-9 para generar la cetona de manera similar a la etapa 1 del Esquema K. La reducción con $NaBH_4$, la desprotección con TFA y la separación quiral final mediante SFC posteriores se realizaron de manera

similar a las etapas 2-4 en el Esquema K para obtener los compuestos finales **Ejemplo 50, 51, 52 y 53**.

Ejemplos 54 y 55

La preparación del reactivo de Grignard se describe en el Esquema M.

Esquema M



Etapa 1: Síntesis de bromuro de furan-2-ilmagnesio

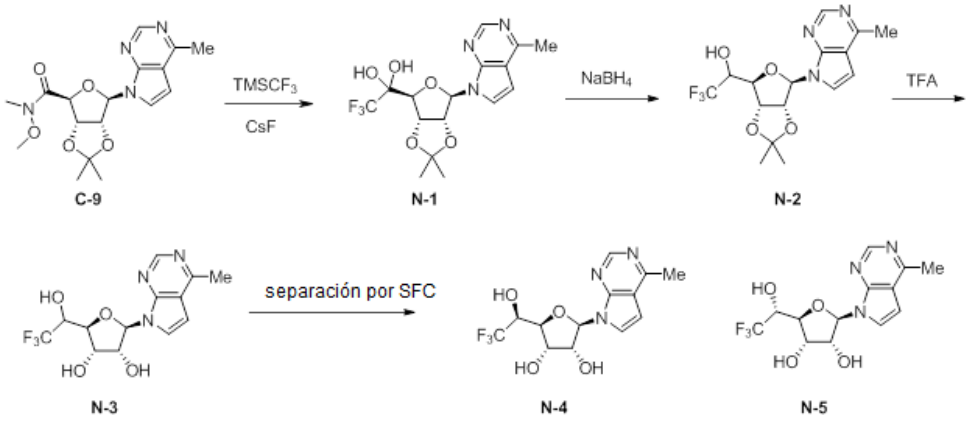
A una solución de furano (0,4 ml, 5,52 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó n-BuLi 2,5 M (2,21 ml, 5,52 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó $MgBr_2$ (1,3 g, 7,06 mmol) en una porción. La temperatura aumentó a 15 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, y se formó una gran cantidad de sólido. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

El reactivo de Grignard se utilizó directamente con el compuesto C-9 para generar la arilcetona de manera similar a la etapa 1 del Esquema K. La reducción con $NaBH_4$, desprotección con TFA y separación quiral final mediante SFC posteriores se realizaron de manera similar a las etapas 2-4 en el Esquema K para obtener los compuestos finales **Ejemplo 54 y 55**.

Ejemplo 56 (Esquema N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-4)

Ejemplo 57 (Esquema N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-5)

Esquema N



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

Se agregó CsF (21,8 mg, 0,143 mmol) a un recipiente de reacción seco que se purgó con N_2. Se agregó una solución de C-9 (260 mg, 0,717 mmol) en tolueno (1,43 ml) al recipiente. La mezcla se enfrió hasta 0 ^oC en un baño de hielo. Se agregó por goteo $TMSCF_3$ (408 mg, 2,87 mmol) a la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 25 ^oC y se agitó a esta temperatura durante 20 h. TLC (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1, UV activa) mostró la finalización de la reacción, y se formó una mancha nueva. Se agregó MeOH (2 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se tornó transparente. Y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se agregó a una solución de $KHSO_4$ acuoso (100 mg/10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para obtener el N-1 crudo (150 mg, 53,7 %) como un aceite amarillo. (Ref. Leadbeater, N. *et al*, *Chem. Commun*., **2012**, *48*, 9610–9612.)

Etapa 2: Síntesis de 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (N-2)

Se disolvió N-1 (150 mg, 0,385 mmol) en etanol (5 ml). Se agregó $NaBH_4$ (79,2 mg, 1,93 mmol) a la mezcla anterior en dos porciones en un baño de hielo en donde tuvo lugar una evolución de gas. La solución amarilla transparente se agitó a 25 ^oC durante 2 h. TLC (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1, UV activa) mostró la finalización de la reacción, TLC (éter de petróleo/EtOAc = 2:1, UV activa) mostró la formación de dos manchas principales. La mezcla se filtró para retirar el solvente. El residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para

obtener el producto crudo N-2 (120 mg, 83,4 %).

Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-3)

A una suspensión de N-2 (120 mg, 0,321 mmol) en H_2O (10 ml) se agregó TFA (5 ml) a 0 °C. La solución amarillo claro resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado un pico principal. La mezcla se agregó a 10% de K_2CO_3 acuoso (5 ml) a 0 °C (el pH de la reacción se volvió 7-9). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo (120 mg), que se purificó mediante Biotage y se eluyó en DCM/MeOH de 0 % a 10 % para obtener N-3 (60 mg, 56 %).

Etapa 4: **Separación de diastereómeros usando SFC**

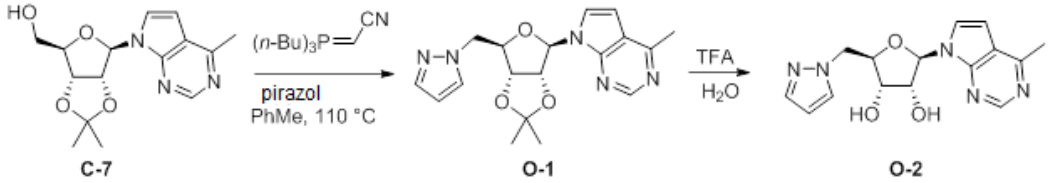
N-3 se separó mediante SFC. Dos de las partes deseadas se evaporaron y se liofilizaron por separado para obtener N-4 (6,9 mg, 12,8 %) como un sólido blanco y N-5 (8,9 mg, 16,6 %) como un sólido blanco. Condiciones de SFC: Columna, AD, (250*30 mm, 5 um); fase móvil: 20 % de EtOH+NH_3H_2O, 60 ml/min, 220 nm de agua.

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-4): LCMS [M+1] 334; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 6.24-6.22 (d, 1H), 5.43-5.37 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.03-4.03 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-5): LCMS [M+1] 334; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.50-5.36 (m, 2H), 4.41-4.17 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)

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

Esquema O



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,2-

dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (O-1)

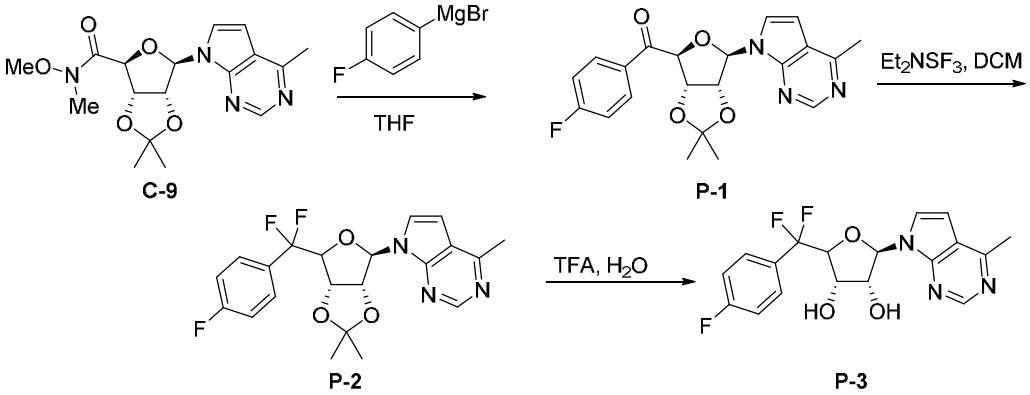
A un vial para microondas secado en el horno, enfriado en una corriente de argón y equipado con una barra agitadora magnética, se agregó pirazol (49,1 mg, 0,721 mmol) . El vial se selló con una tapa de teflón, y se agregó C-7 (200 mg, 0,655 mmol) como una solución en tolueno (7 ml, 0,09 M), luego se agregó cianometilentributilfosforano (174 mg, 0,721 mmol). El vial se colocó en un bloque de calentamiento y se agitó a 90 ºC durante 16 h. El vial se retiró del bloque de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El residuo marrón oscuro se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 100 % de EtOAc) para obtener el compuesto O-1 (116 mg, 50 %) como una goma marrón oscura. TLC (100 % EtOAc): Rf = 0,35; LCMS [M+H] 356; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.59 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.25 (br. s, 1H), 5.21 (dd, J=3.67, 6.36 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.59 (dd, J=4.50, 8.70 Hz, 1H), 4.48 (d, J=4.65 Hz, 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

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

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y que contenía O-1 (116 mg, 0,326 mmol), se agregó agua (1 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío. El residuo marrón se absorbió en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar al vacío. Este proceso se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna ZymorSpher de 4-piridina, 150 x 21,2 mm, con 15-23 % de MeOH a 3 % /min, 100 bar, 58 ml/min) para obtener el compuesto O-2 (62,2 mg, 60 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 316; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.71 Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.26 (t, J=2.08 Hz, 1H), 6.23 (d, J=4.65 Hz, 1H), 4.82 (br. s, 2H), 4.47-4.59 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 3H), 2.71 (s, 3H).

Ejemplo 59 (Esquema P) (3S,4R,5R)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (P-3)

Esquema P



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

A una solución de compuesto C-9 (800 mg, 2,21 mmol) en THF seco (30 ml), se agregó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (24,3 ml, 24,3 mmol) a 0 ºC. La suspensión amarilla resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) mostró que la reacción se había completado y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se agregó por goteo a NH_4Cl acuoso (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo (1,2 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 40 g), se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para obtener el compuesto P-1 (820 mg, 93,5 %) como un aceite ligeramente amarillo, que se solidificó en reposo. LCMS [M+1] 398

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6aS)-6-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (P-2)

A un vial de teflón, equipado con una barra agitadora magnética, se agregó P-1 (143 mg, 0,360 mmol) y DCM, luego se agregó por goteo trifluoruro de dietilaminoazufre (150 µl, 1,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se inactivó con agua, se transfirió a una ampolla de decantación con DCM y se diluyó con más agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de heptano con respecto a 100 % de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto P-2 (24,9 mg, 16 %) como una goma marrón oscura. LCMS [M+H] 420; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J=5.26, 8.44 Hz, 2H), 7.25 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.65 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.81 Hz, 1H),

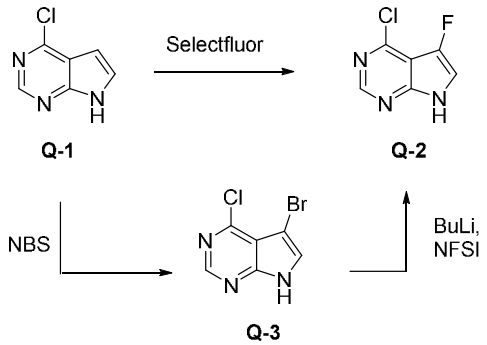
5.21 (ddd, J=3.30, 6.36, 18.10 Hz, 2H), 4.57 (ddd, J=3.18, 5.62, 17.61 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

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

A un vial de centelleo, equipado con un agitador magnético y que contenía P-2 (47,2 mg, 0,113 mmol), se agregó agua (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se absorbió en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar al vacío. Este proceso se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna Nacalai Cosmosil de 20 x 150 mm unida a 3-hidroxifenilo con 10-18 % de MeOH a 3 % /min, 100 bar, 58 ml/min) para obtener el compuesto P-3 (21,2 mg, 50 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 380; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.65 (s, 3 H) 4.36 (br. s., 1 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 5.59 (d, J=6.48 Hz, 1 H) 5.64 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=6.72 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.95, 5.62 Hz, 2 H) 8.64 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm -110.54 (br. s., 1 F) -106.97 (d, J=258.64 Hz, 1 F) -100.57 (d, J=254.06 Hz, 1 F).

Ejemplo 60 (Esquema R) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (R-8)

Esquema Q



Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-2)

La solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina Q-1 (10 g, 65,1 mmol) y Selectfluor (27,7 g, 78,1 mmol) en CH_3CN (500 ml) y AcOH (100 ml) se agitó a 70 ^{o}C durante 16 h. (La reacción se realizó cuatro veces, 10 g de Q-1 en cada recipiente). La solución de la reacción se tornó de incolora a negra. TLC (CH_2Cl_2/CH_3OH = 20:1) mostró que había 20 % del material de inicio, y luego la solución de la reacción se concentró para obtener un sólido crudo. El sólido se disolvió en EtOAc (1 l), se lavó con H_2O (300 ml x 2). La capa

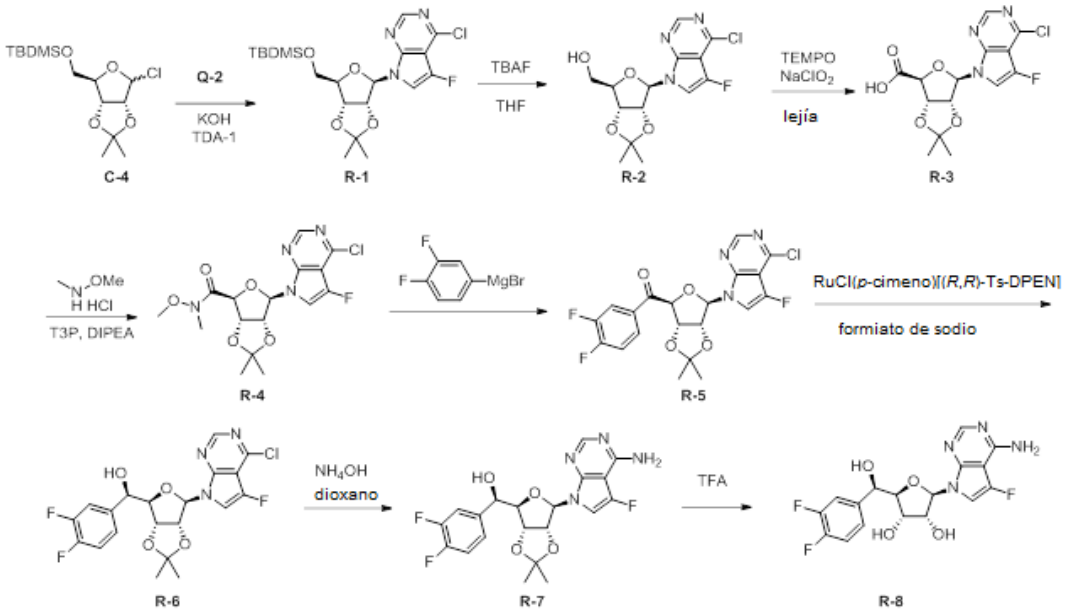
orgánica se concentró para obtener Q-2 (7 g) como un sólido marrón. Los cuatro lotes combinados se purificaron mediante HPLC preparativa (0,225 % de ácido fórmico/acetonitrilo) para obtener Q-2 (11,6 g, 26 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 172; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 (d, 1H)

Procedimiento alternativo a Q-2

Etapa 1: A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina Q-1 (870 mg, 5,67 mmol) en DMF (14,2 ml, 0,4 M), se agregó NBS (1,1g, 6,23 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche durante 16 h. LCMS mostró que el material de inicio se había consumido y se había formado un producto. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido marrón oscuro. El sólido se suspendió en CH_2Cl_2, luego se cargó en un cartucho de carga sólida ISCO de 12 g y se purificó mediante 0-50 % de EtOAc/heptano para obtener 204 mg de un sólido color tostado claro. El sólido marrón claro insoluble también formaba parte del producto, y se secó para obtener 839 mg de un sólido marrón claro. El material combinado produjo 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-3) (1,043 g, 79 %). LCMS [M+1] 232/234; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)

Etapa 2: A una solución de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-3) (465 mg, 2 mmol) en THF (10 ml, 0,2 M) enfriada en un baño de acetona con hielo seco, se agregó por goteo BuLi (2,62 ml, 4,20 mmol, 1,6 M). La mezcla se agregó para agitarse a -78 ^oC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión viscosa. Se agregó por goteo una solución de Accufluor (NFSI) (757 mg, 2,4 mmol) en THF (2 ml, 0,2 M). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche por 16 h. LCMS muestra una mezcla de ~1:1 de producto a material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y luego se diluyó con agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El material se purificó mediante cromatografía en columna, en una columna ISCO que se eluyó con 0-100 % EtOAc/heptano para obtener Q-2 75 % puro. LCMS [M+1] 172/174; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H)

Esquema R



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (R-1)

A una suspensión agitada de Q-2 (7,6 g, 44,3 mmol), KOH en polvo (5,59 g, 99,7 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (7,16 g, 22,1 mmol) en tolueno (125 ml) se agregó por goteo C-4 (~31 g, 96 mmol, en tolueno (120 ml)). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 10:1, Rf ~ 0,25) detectó una mancha nueva. La mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl saturada (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 20:1) para obtener R-1 (10 g, 49,3 %) como un aceite incoloro ~80 % puro (A-3 20 % hidrolizado).

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

A una solución agitada de R-1 (20 g, 43,668 mmol, ~80 % de pureza) en THF (100 ml), se agregó TBAF (20 ml, 20 mmol, 1M en THF) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. TLC (éter de petróleo / EtOAc = 5:1 Rf ~ 0,1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener

el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para obtener R-2 (9 g, 60 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 344; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)

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

A una solución de R-2 (5 g, 14,5 mmol) en MeCN (15 ml), se agregó H_2O (15 ml), TEMPO (1,78 g, 11,4 mmol) y PhI(OAc)2 (10,5 g, 27,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente (25 ^oC) sin enfriar. La reacción fue exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 20 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), y el líquido se vertió. El residuo se lavó con agua (20 ml x 3). El residuo se trituró con TBME (20 ml) durante 10 min, luego se agregó éter de petróleo (200 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener R-3 (2,6 g, 50 %) como un sólido levemente amarillo. LCMS [M+1] 358; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.51-5.48 (m, 2H), 4.71 (d, 1 H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

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

A una suspensión de R-3 (2,6 g, 7,268 mmol) y N,O-dimetoxihidroxilamina HCl (1,06 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml), se agregaron DIPEA (2,82 g, 21,8 mmol) y 50 % de T3P (6,94, 6,36 ml, 10,9 mmol) a temperatura ambiente (15 ^oC). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante 20 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y se había formado una mancha adecuada. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NH_4Cl acuoso (100 ml), $NaHCO_3$ acuoso (50 ml), salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener R-4 (2,6 g, 89,3 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 401; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.30-5.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

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

difluorofenil)metanona (R-5)

A una solución enfriada (en baño de hielo) de R-4 (214 mg, 0,534 mmol) en THF (3,0 ml, 0,178 M), se agregó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (2,14 ml, 1,07 mmol, 0,50 M). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 min. LCMS indicó que la reacción se había completado. Se agregó NH_4Cl (saturado), la reacción se calentó a temperatura ambiente, luego se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando ISCO y una columna de Si de 12 g con 0-50 % EtOAc/heptanos para obtener R-5 (206 mg, 85 %). LCMS [M+1] 454; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.69 (ddd, J=2.08, 7.83, 10.39 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61 (dd, J=2.26, 6.05 Hz, 1H), 5.38-5.43 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

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

A la suspensión de R-5 crudo (3,7 g, ~6,8 mmol) en EtOAc/H_2O (30ml/120 ml), se agregó RuCl(*p*-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (65 mg, 0,102 mmol) y formiato de sodio (18,4 g, 271 mmol) a temperatura ambiente (15 ^oC). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante el fin de semana. LCMS mostró que había alrededor de 24 % del material de inicio, y se detectó 47 % del compuesto deseado. Se agregó RuCl(*p*-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] adicional (130 mg, 0,204 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante 4 h. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y el pico principal fue el compuesto deseado, y no se observó isómero alguno. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró la formación de dos manchas principales. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener R-6 crudo (5 g). El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener R-6 (1,9 g, 62 %) como un sólido blanco y el diastereómero no deseado (640 mg, 21 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 456

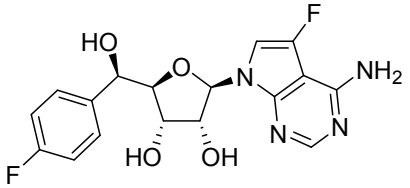
Etapa 7: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (R-7)

Una solución de R-6 (950 mg, 2,08 mmol) en dioxano/$NH_3.H_2O$ (5 ml/ 5 ml) se calentó en irradiación de microondas a 120 ^oC o 20 min. LCMS mostró que la mayor parte del

material de inicio se había consumido y el producto estaba limpio. La mezcla se concentró al vacío para obtener R-7 crudo (1200 mg, >100 %) como un sólido levemente amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 8: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (R-8)

A una suspensión de R-7 crudo (2,4 g, ~4,1 mmol) en H_2O (20 ml), se agregó TFA (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 1 h. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y el producto deseado estaba limpio. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío, luego se secó al vacío durante la noche para obtener R-8 (1500 mg, 93 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 397; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 6.25 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, J=5.1 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (d, J=4.9 Hz, 1H)

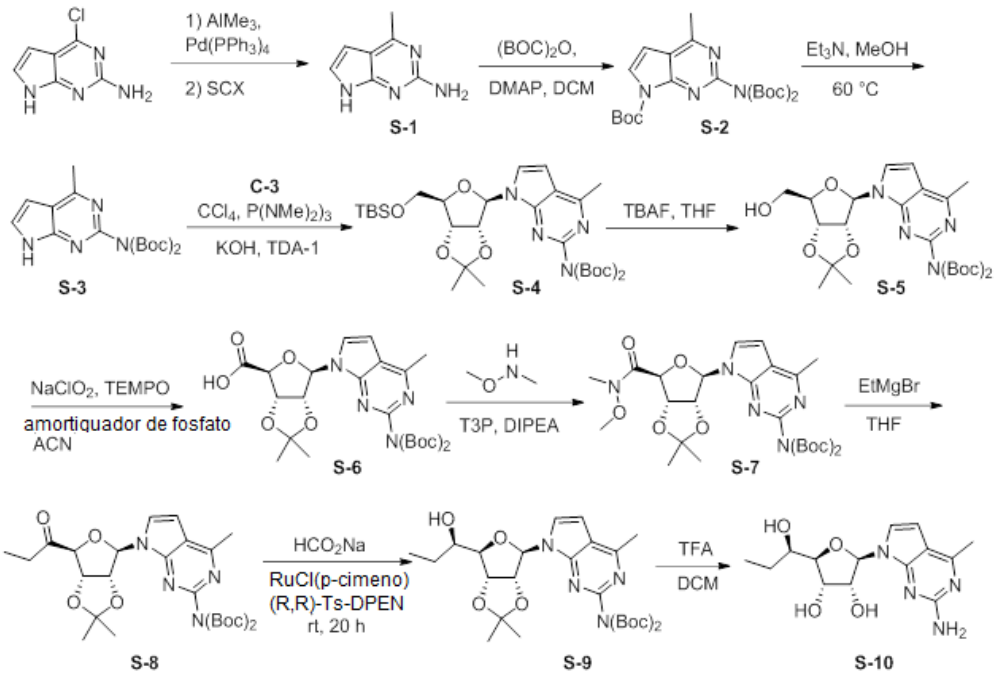


Ejemplo 61 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

El compuesto del título **(Ejemplo 61)** se preparó de manera análoga al **Ejemplo 60 (Esquema R)**, en donde el cloruro de 4-fluorofenil magnesio se sustituyó con bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio. LCMS [M + H] 378.8; ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, J=5.7, 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 5.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.04 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H).

Ejemplo 62 (Esquema S) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol (S-10)

Esquema S



Etapa 1: Síntesis de 4-metil-*7H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (S-1)

A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (2200 mg, 11,74 mmol) en THF (45 ml), se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (679 mg, 0,59 mmol), luego se agregó por goteo $AlMe_3$ (1750 mg, 23,5 mmol, 11,7 ml, 2 M en hexano). La reacción se calentó en un tubo sellado a 75 °C durante 16 h. El análisis de LCMS indicó que había aproximadamente 40 % del material de inicio. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ adicional (679 mg,) y se continuó el calentamiento a 75 °C durante 18 h. La reacción cruda se enfrió en un baño de hielo, luego se inactivó cuidadosamente con sal de Rochelle (tartrato de KNa, saturado, 10 ml). Se agregó agua (75 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), luego se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se absorbió en MeOH y se vertió en columnas SCX de 2 x 10 g. Las impurezas no básicas se eluyeron con MeOH (100 ml/cada uno), y luego se liberó el producto deseado con NH_3 7 N/MeOH (50 ml/cada uno). El enjuague básico se concentró y se secó en alto vacío para obtener 1740 mg (100 %) del compuesto S-1 como un sólido. LCMS [M + H] 149.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.99 (br. s., 1H), 6.92 (dd, J=2.38, 3.24 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=1.71, 3.42 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-[bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]-4-metil-*7H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxilato de *ter*-butilo (S-2)

A una solución de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (S-1) (1320 mg, 8,91 mmol) en ACN/DCM (25 ml:25 ml), se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (6,81 g, 31,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (218 mg, 1,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de ISCO y una columna de Si de 40 g con un 0-60 % de EtOAc/heptano para obtener 1791 mg (44,8 %) de S-2 como un sólido blanco. LCMS [M + H] 448.9 ; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.83 (d, J=4.16 Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.03 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.41 (s, 18H).

Etapa 3: Síntesis de (4-metil-*7H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-3)

A una solución de 2-[bis(ter-butoxicarbonil)amino]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de ter-butilo (S-2) (1791 mg, 3,993 mmol) en MeOH (7,0 ml), se agregó trietilamina (4360 mg, 43,0 mmol, 6,00 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 h, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de ISCO y una columna de Si de 40 g con 0-90 % de EtOAc/heptano para obtener 1791 mg (78 %) de S-3 como un sólido blanco. LCMS [M + H] 348.9 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=3.42 Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.55 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (s, 18H).

Etapa 4: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-*7H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-4)

A una solución de (3aR,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-3) (1170 mg, 3,83 mmol) en tolueno (15 ml) se agregó tetracloruro de carbono (883 mg, 5,74 mmol, 0,555 ml). La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/MeCN (~ -50 °C) y luego se agregó por goteo tris-(dimetilamino) fosfina (955 mg, 4,98 mmol, 1,06 ml). La temperatura interna aumentó a -35 °C durante la adición, y la solución transparente cambió a un color amarillo pálido. La reacción se retiró del baño frío, y la temperatura se mantuvo entre -15 °C y 0 °C durante 1h. La reacción se inactivó con salmuera helada (3 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y luego se añadió a una mezcla previamente agitada del compuesto S-3 (1000 mg, 2,870 mmol) en tolueno (10 ml), KOH (322 mg, 5,74 mmol) y tris-(3,6-dioxaheptil)-amina (521 mg, 1,53 mmol, 0,516 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h, luego se inactivó con NH_4Cl (saturado, 25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se

purificó mediante cromatografía en columna usando ISCO y una columna de Si de 24 g con 0-100 % de EtOAc/hep para obtener 751 mg (41,2 %) de S-4 como un sólido amarillo pálido. LCMS [M + H] 634.8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.75 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.24 (d, J=2.81 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=2.75, 6.30 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=3.18, 6.24 Hz, 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.61-3.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.31 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (d, J=1.47 Hz, 6H).

Etapa 5: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-5)

A una solución de S-4 (751 mg, 1,18 mmol) en THF (6 ml), se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (464 mg, 1,77 mmol, 1,8 ml, 1,0 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna usando ISCO y una columna de Si de 24 g con 0-90 % de EtOAc/heptano para obtener 596 mg (96,8 %) de compuesto S-5 como un sólido gomoso. LCMS [M + H] 520.8; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.83 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=3.4, 6.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=2.9, 6.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.54 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 18H), 1.31 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-[bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (S-6)

Una mezcla de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (S-5) (363 mg, 0,863 mmol), TEMPO (11,0 mg, 0,0697 mmol), ACN (3,5 ml) y amortiguador de fosfato 0,67 M (3000 mg, 16,2 mmol, 3 ml) se calentó hasta 35 °C. Se agregaron simultáneamente clorito de sodio acuoso (158 mg, 1,39 mmol, 1,39 M) y lejía diluida (0,6 ml, solución de 1 ml de lejía comercial diluida con 19 ml de agua). La reacción se agitó durante 18 h a 35 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 8-9 con NaOH 1 M y se extrajo con MTBE (10 ml). La fase orgánica se apartó, y la fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 1 N, luego se extrajo con MTBE (2 x 10 ml) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para obtener 237 mg (64 %) de compuesto S-6 como un sólido blanco. LCMS [M + H] 535.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ ppm 7.69 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=2.6, 6.1

Hz, 1H), 5.27 (dd, *J*=1.7, 6.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.34 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-7)

A una solución de compuesto S-6 (237,0 mg, 0,443 mmol) en THF (2 ml), se agregó N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (64,9 mg, 0,665 mmol), luego diisopropiletilamina (172 mg, 1,33 mmol, 0,232 ml) y 50 % de anhídrido propilfosfónico en DMF (339 mg, 0,532 mmol, 0,311 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, luego se purificaron mediante cromatografía en columna usando ISCO y una columna de Si de 12 g con 20-100 % de EtOAc/hep para obtener 112,0 mg (43,7 %) de compuesto S-7 como un sólido gomoso color tostado. LCMS [M + H] 578.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.57 (br. s., 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J=3.79 Hz, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=3.67 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.45 (s, 18H), 1.39 (s, 3H).

Etapa 8: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-dimetil-6-propioniltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-8)

Una solución de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (S-7) (113,0 mg, 0,196 mmol) en THF (1.0 ml) se enfrió en un baño de hielo, luego se agregó bromuro de etilmagnesio (52,1 mg, 0,391 mmol , 0,196 ml, 2,00 M) La reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 min y luego se inactivó con NH_4Cl saturado (5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para obtener 52 mg (49 %) del compuesto S-8 como un sólido color tostado. LCMS [M + H- Boc] 447.3.

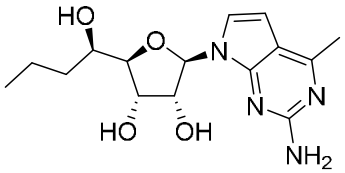
Etapa 9: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-hidroxipropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (S-9)

(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-dimetil-6-propioniltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-*7H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*ter*-butilo (S-8) (52 mg, 0,095 mmol) y (R,R)-N-(p-tolenensulfonil)-1,2-difeniletandiamina(cloro)(p-cimeno)rutenio(II)

(5,0 mg, 0,0075 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se purgaron con nitrógeno. Se agregó formiato de sodio acuoso (262 mg, 3,81 mmol, 1,52 ml, 2,5 M en agua) y luego EtOAc (0,5 ml). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener 52 mg (100 %) de S-9. LCMS [M + H- Boc] 448.9.

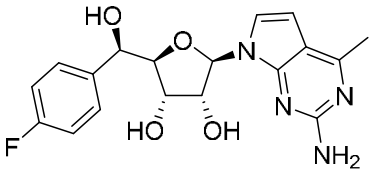
Etapa 10: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol (S-10)

A una solución de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-hidroxipropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (S-9) (52 mg, 0,095 mmol) en diclorometano (0,2 ml), se agregó ácido trifluoroacético (740 mg, 6,5 mmol, 0,5 ml) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción cruda se concentró y luego se purificó mediante SFC con una columna 3 u Chiralpak AS-3 de 4,6 x 100 mm con 10 % de MeOH a 120 bar y 4 ml/min para obtener S-10 (12,29 mg, 42 %, 99 % de) como un sólido blanco. LCMS [M + H] 308.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.20 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.94 (d, J=7.46 Hz, 1H), 5.11 (d, J=6.36 Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.01 Hz, 1H), 4.97 (d, J=2.81 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.68 (d, J=3.67 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=4.34, 8.25 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.32 (td, J=7.35, 14.27 Hz, 1H), 0.90 (t, J=7.34 Hz, 2H).



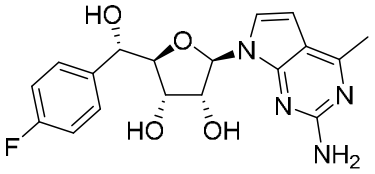
Ejemplo 63 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-3,4-diol

El compuesto del título **(Ejemplo 63)** se preparó de manera análoga al **Ejemplo 62 (Esquema S)**, en donde el cloruro de propil magnesio se sustituyó con bromuro de etilmagnesio. Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm, 3 u/30 % de MeOH/DEA a 120 bar, 4 ml/min 18,51 mg (44 %) 99 % de; LCMS [M + H] 322.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.20 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.94 (d, J=7.46 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.72 Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.26 Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.66 (d, J=3.42 Hz, 1H), 3.55 (d, J=3.67 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20-1.54 (m, 4H), 0.86 (t, J=6.54 Hz, 3H).



Ejemplo 64 (Esquema T) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (T-4)

LCMS [M + H] 374.9; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.41 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.75, 8.56 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.86 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.96 (d, J=6.72 Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.99 Hz, 1H), 5.24 (d, J=4.77 Hz, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.23-4.33 (m, J=5.26 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.00 (t, J=2.57 Hz, 1H).

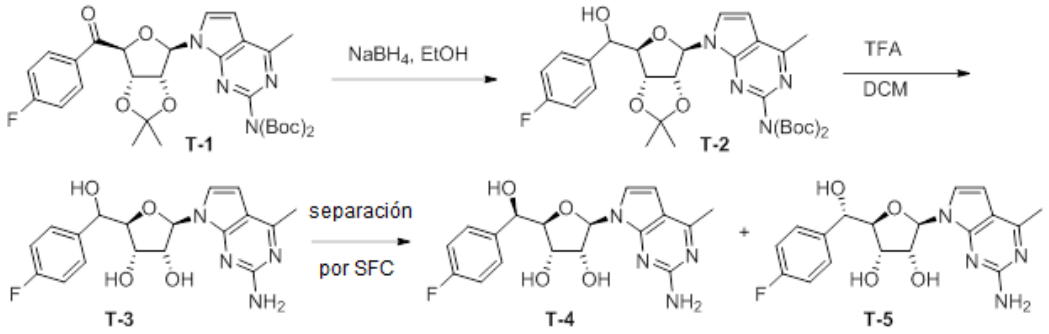


Ejemplo 65 (Esquema T) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (T-5)

LCMS [M + H] 374.8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.42 (dd, J=5.75, 8.44 Hz, 2H), 7.25 (d, J=3.67 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.86 Hz, 2H), 6.46 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.98 (d, J=7.95 Hz, 1H), 5.95 (d, J=4.28 Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.55 Hz, 1H), 4.75 (t, J=4.59 Hz, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (d, J=5.14 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

Los compuestos **Ejemplo 64** y **65** se prepararon de manera análoga al **Ejemplo 62 (Esquema S)**, en donde el bromuro de 4-fluorofenilmagnesio se sustituyó con bromuro de etilmagnesio, y en donde $NaBH_4$ se utilizó en lugar de (R,R)-N-(p-tolenensulfonil)-1,2-difeniletandiamina(cloro)(p-cimeno)rutenio(II) y formiato de sodio.

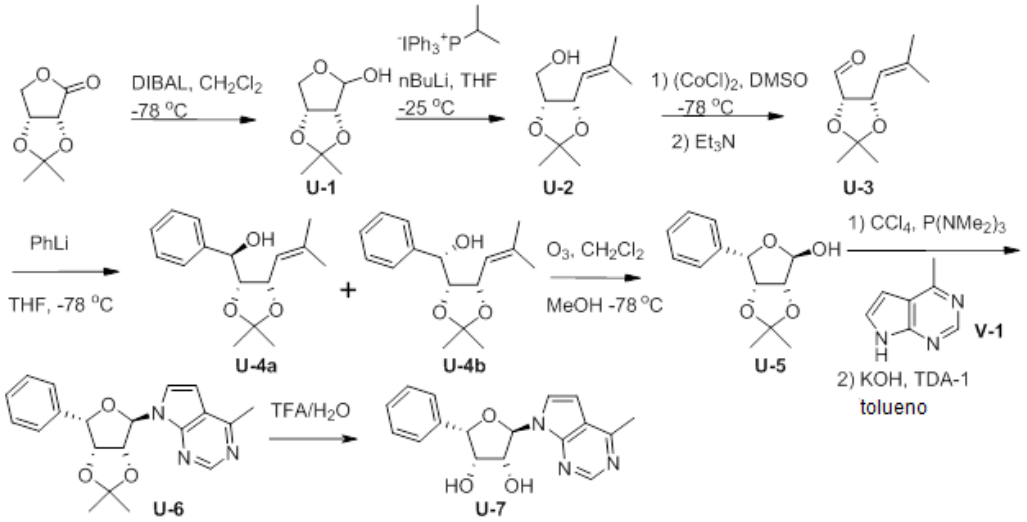
Esquema T



A una solución de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-fluorobenzoil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (T-1) (249 mg, 0,406 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó $NaBH_4$ (76,9 mg, 2,03 mmol). LCMS indicó que la reacción se completó en 5 min. La reacción se concentró para obtener 250 mg como una mezcla cruda de diastereómeros (T-2) que se usaron directamente en la etapa siguiente. La desprotección y la separación quiral se realizaron mediante procedimientos similares a la etapa 10 en el Esquema S para obtener los compuestos T-4 y T-5.

Ejemplo 66 (Esquema U) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (U-7)

Esquema U



Etapa 1: Síntesis de (3aR,6aR)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-1)

En un matraz de dos cuellos equipado con un termómetro y N_2, se agregaron (3aR,6aR)-

2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona (10 g, 63 mmol) y 250 ml de CH_2Cl_2, enfriado a -78 °C, se agregó por goteo DIBAL 1,0 M en CH_2Cl_2 (126 ml, 1,26 mmol), manteniendo la temperatura a alrededor de -70 °C, la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de 14 ml de MeOH a -78 °C, se calentó a temperatura ambiente, se agregó más MeOH, se filtró a través de celite, se enjuagó con 10 % de MeOH/CH_2Cl_2 y se concentró para obtener 8 g de aceite amarillo U-1. La torta de celite se colocó en un Erlenmeyer, se agregó 10 % de MeOH/CH_2Cl_2, se agitó durante la noche, se filtró y se concentró, el crudo combinado se purificó mediante columna ISCO de Si de 80 g con 0-10 % de MeOH/CH_2Cl_2 para obtener 8,01 g de U-1 como un aceite amarillo claro.

Etapa 2: Síntesis de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol (U-2)

En un matraz de dos cuellos equipado con un termómetro y N_2 se agregó yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (64,9 g, 150 mmol) y 300 ml de THF, se enfrió a -25 °C, se agregó por goteo nBuLi en hexanos 1,6 M (93,8 ml, 150 mmol) a la suspensión y se mantuvo la temperatura a alrededor de -25 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo seco, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se reemplazó el baño de hielo seco y se enfrió a -25 °C, se agregó a través de una jeringa (3aR,6aR)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-1) (8,01 g, 50 mmol) en 60 ml de THF, y la temperatura se mantuvo a alrededor de -25 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo seco, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con la adición lenta de 30 ml de H_2O, el sólido se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc, se concentró, se purificó mediante columna ISCO de Si de 220 g con 20-30 % de EtOAc/heptanos para obtener 8,02 g de un aceite amarillo claro U-2. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.26 (dt, J=8.93, 1.34 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J=8.86, 6.66 Hz, 1 H) 4.21 (td, J=6.60, 5.01 Hz, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 2 H) 1.77 - 1.80 (m, 3 H) 1.73 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H)

Etapa 3: Síntesis de (4S,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (U-3)

A una solución de cloruro de oxalilo (1,02 g, 8,05 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -78 °C, se agregó 1,16 ml de DMSO, la mezcla se agitó durante 5 min, se agregó una solución de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol (U-2) (1 g, 5,37 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 5 min, la mezcla se agitó durante 30 min, se agregó por goteo trietilamina (2,72 g, 26,8 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó durante

otros 10 min, se retiró el baño de hielo seco, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante H_2O (30 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 3 veces. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N 3 veces, con $NaHCO_3$ saturado una vez, y con salmuera (20 ml). Los orgánicos se secaron, el reactivo secante se filtró, y los orgánicos se evaporaron para obtener U-3 crudo (1 g) como un aceite amarillo claro.

Etapa 4: Síntesis de (R)-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)(fenil)metanol (U-4b)

A una solución de (4S,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (U-3) (1 g, 5,43 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C, se agregó fenil litio 1,8 M en di-n-butiléter (4,52 ml, 8,14 mmol) en N_2. Después de la adición, se retiró el baño de hielo seco, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (30 ml) y EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se evaporó, el crudo se purificó mediante columna ISCO de Si de 40 g, primero con 0-40 % de éter/heptano, luego se cambió a 2,5-10 % (1:1 heptano:CH_2Cl_2)/EtOAc para eluir el primer diastereoisómero (U-4a) de 150 mg como un aceite amarillo claro, luego el segundo diastereoisómero (U-4b) de 860 mg como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.27 - 7.44 (m, 5 H) 5.37 (dt, J=9.29, 1.28 Hz, 1 H) 4.78 (dd, J=9.23, 6.42 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.39 (t, J=6.48 Hz, 1 H) 1.68 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.32 (d, J=1.10 Hz, 3 H)

Etapa 5: Síntesis de (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-5)

Una solución de (R)-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)(fenil)metanol (U-4b) (750 mg, 2,86 mmol) en 1:1 CH_2Cl_2/MeOH (30 ml) a -78 °C se hizo burbujear con O_3 durante 5 min. La solución se tornó de un color azul claro. Los gases se cambiaron de O_3 a N_2, se hicieron burbujear durante 1 min, se agregó 0,5 ml de DMS, el baño de hielo seco se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró, se purificó mediante columna ISCO de Si de 24 g con 3 % de CH_2Cl_2/EtOAc para obtener 636 mg de U-5 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.31 - 7.44 (m, 5 H) 5.56 (s, 1 H) 5.28 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 4.87 (dd, J=5.75, 3.67 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 1.45 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H)

Etapa 6: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6)

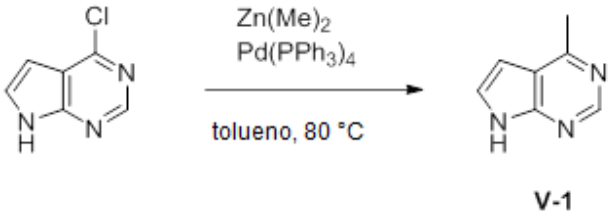
A una solución de (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-5) (250 mg, 1,06 mmol) en tolueno (15 ml), se agregaron 154 µl de CCl_4. La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (~ -50 °C), luego se agregó por goteo tris-(dimetilamino) fosfina (264 mg, 1,38 mmol) en 2 ml de tolueno durante 10 min. La temperatura interna de la reacción aumentó a ~35 °C durante la adición, y la solución transparente cambió a amarillo claro. La reacción se retiró del baño frío, y la temperatura se mantuvo entre -15 °C y 0 °C durante 1h. La reacción se inactivó con salmuera helada (3 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se secó en $MgSO_4$ y se filtró, luego se agregó a una mezcla previamente agitada de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1) (141 mg, 1,06 mmol) en tolueno (15 ml), KOH sólido (89 mg, 1,59 mmol), tris-(3,6-dioxaheptil)-amina (144 mg, 0,423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h, luego se inactivó con una solución de NH_4Cl saturado (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante columna ISCO de Si de 40 g con 0-50 % de EtOAc/heptano para obtener 124 mg de U-6 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.88 (s, 1 H) 7.29 - 7.45 (m, 6 H) 6.70 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.23 (s, 1 H) 5.79 (d, J=5.62 Hz, 1 H) 5.44 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 5.28 - 5.34 (m, 1 H) 2.82 - 2.93 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H)

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

Se disolvió 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6) (124 mg, 0,353 mmol) en 10 ml de TFA, se agregaron 2 ml de H_2O, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró, luego se purificó mediante SFC con una columna Chiralpak AS-3 de 4,6 x 100 mm, 3 u, con 10 % de MeOH a 120 bar y 4 ml/min, para obtener 85,24 mg de U-7 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 7.90 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 4 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 5.60 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 5.45 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 5.07 (dt, J=7.21, 3.61 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=4.65 Hz, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H)

Síntesis del Intermediario V-1

Esquema V

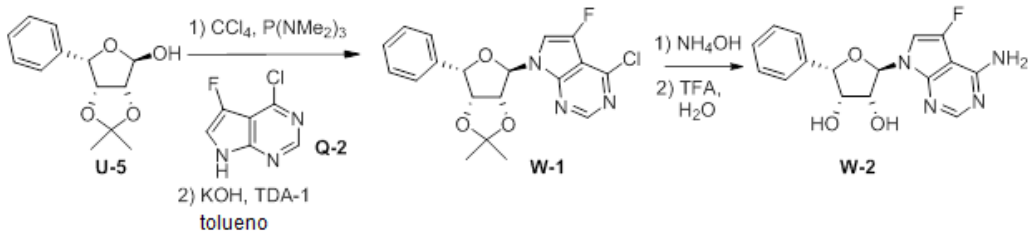


Síntesis de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1)

Una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,54 g, 10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0,100 mmol) en THF (10,0 ml, 1M) se purgó al vacío con N_2. Luego, se agregó una solución de dimetilzinc (3,82 g, 40,0 mmol, 20,0 ml, 2 M en tolueno), y la mezcla se purgó al vacío con N_2 y luego se calentó al vacío a 60 °C durante 16 h. LCMS-APCI(+) mostró una mezcla ~1:1 de material de inicio a producto. La reacción se calentó a 80 °C durante otras 24 h, en las que LCMS mostró una mezcla ~2:1 de producto a material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada y luego se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El material crudo se purificó mediante ISCO-Rf en una columna de 24 g que se eluyó con 0-100 % de EtOAc-heptano para obtener el compuesto V-1 (561 mg, 42 %). LCMS [M+1] 134; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H)

Ejemplo 67 (Esquema W) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (W-2)

Esquema W



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (W-1)

W-1 se preparó de manera análoga a 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-

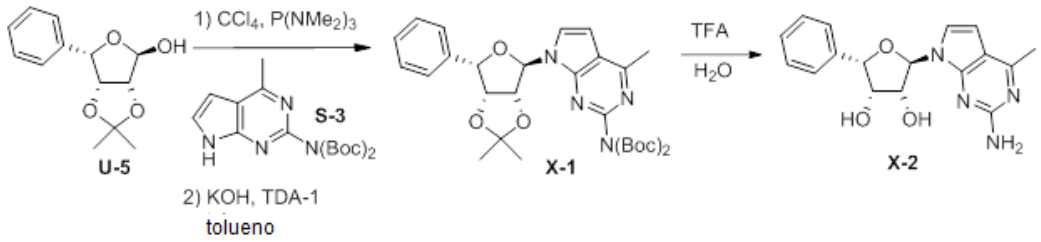
feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6, Esquema U), en donde 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1) se sustituyó con 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-2).

Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (W-2)

Se disolvió 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (W-1) (131 mg, 0,336 mmol) en 2 ml de dioxano, se agregaron 2 ml de NH_4OH, se selló y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla se concentró y se disolvió en 10 ml de TFA, se agregaron 2 ml de H_2O, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró, luego se purificó mediante SFC con una columna Chiralpak AS-3 de 4,6 x 100 mm 3 u con 10 % de MeOH a 120 bar y 4 ml/min, para obtener 68,82 mg del compuesto W-2 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.12 (s, 1 H) 7.52 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 4 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.97 (br. s., 2 H) 6.32 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.49 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.96 (d, J=4.65 Hz, 1 H) 4.90 (td, J=7.34, 4.16 Hz, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H)

Ejemplo 68 (Esquema X) (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (X-2)

Esquema X



Etapa 1: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il) (ter-butoximetil) carbamato de ter-butilo (X-1)

X-1 se preparó de manera análoga a 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6, Esquema U), en donde 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1) se sustituyó con (4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il) (ter-butoximetil) carbamato de ter-butilo (S-3).

Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (X-2)

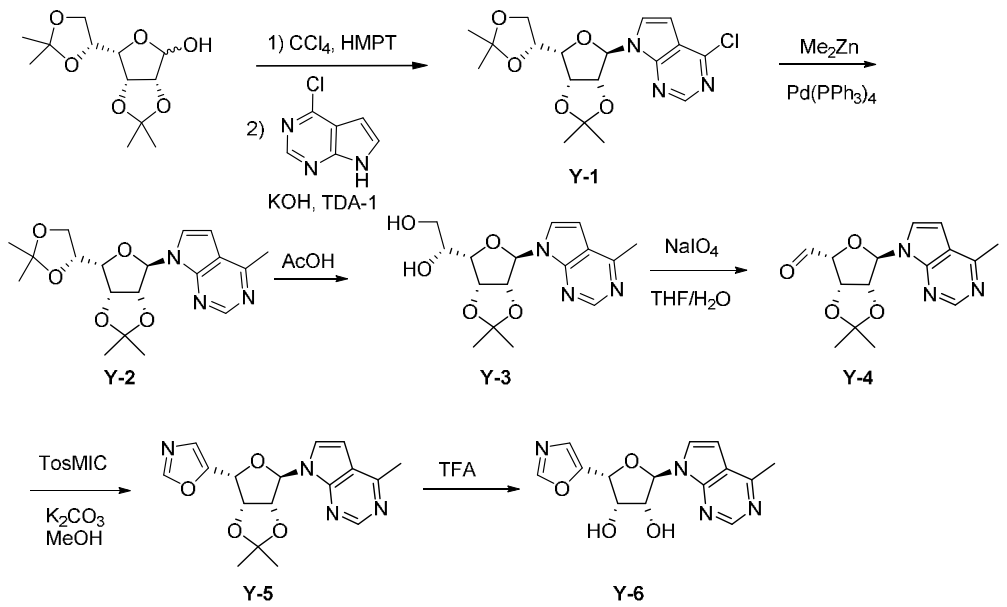
X-2 se preparó de manera similar al **Ejemplo 66** (etapa 6, Esquema U)

^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.38 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.21

- 7.27 (m, 1 H) 6.50 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 6.28 (br. s., 2 H) 6.20 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 5.49 - 5.53 (m, 1 H) 5.40 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 4.89 - 4.93 (m, 1 H) 4.17 - 4.23 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H)

Ejemplo 69 (Esquema Y) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-6)

Esquema Y



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-1)

A una solución de (3aR,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (2,65 g, 10,2 mmol) en THF (20,4 ml, 0,5 M), se agregó CCl_4 (1,28 ml, 13,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y luego se agregó HMPT (2,78 ml, 15,3 mmol). El baño de hielo seco se cambió por un baño de agua helada, y la solución se calentó a ~0 C. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una ampolla de decantación que contenía salmuera fría y luego se extrajo con MTBE (30 ml). Luego, la capa de MTBE se secó en Na_2SO_4, se filtró y se colocó en un matraz de fondo redondo de 200 ml.

Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (908 mg, 6,82 mmol) y KOH (857 mg, 15,3 mmol) se suspendió en THF (30,0 ml, 0,20 M). A la suspensión se agregó TDA-1 (1,30 ml, 4,07 mmol); después de ~ 10 minutos, la mezcla se volvió homogénea. La solución de MTBE anterior se agregó a la mezcla de reacción mediante una cánula. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de

reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso) y luego se diluyó con agua y EtOAc. 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 crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (heptano/EtOAc=100/0 a 1/1) para obtener Y-1 (1,14 g, 39 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS-ESI(+): 396 $[M+1]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 7.29 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 5.57 (d, J=5.87 Hz, 1H) 5.23 (dd, J=5.75, 3.55 Hz, 1 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 4.22 - 4.33 (m, 1 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 1.57 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 9 H)

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2)

Una solución de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-1) (611,0 mg, 1,54 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (71,3 mg, 0,0617 mmol) en THF (7,72 ml) se purgó al vacío con N_2. Luego, se agregó una solución de Me_2Zn 2 M en tolueno (4,63 ml, 9,26 mmol) y la mezcla se purgó al vacío con N_2 y se calentó a 70 ^oC durante 4 hs. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición por goteo de $NaHCO_3$ saturado (acuoso) (1 ml). Se produjo espuma, que luego disminuyó al completarse la adición. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa contenía un sólido blanco que nunca se convirtió en solución. 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 crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2(heptano/EtOAc=9/1 a 3/7) para obtener Y-2 (565 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite ámbar claro. LCMS-APCI(+): 376 $[M+1]^+$

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.58 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=3.4, 5.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 11H)

Etapa 3: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1,2-diol (Y-3)

Una solución de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2) (565 mg, 1,50 mmol) en 70 % v/v de ácido acético acuoso (3,01 ml, c=0,5 M) se agitó a 50 ^oC durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se

concentró al vacío hasta obtener un aceite ámbar. El aceite se volvió a disolver en EtOAc, luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido similar a un gel. El sólido se suspendió en MTBE, luego se sometió a ultrasonido y se filtró. Luego, el sólido se secó al aire y se secó adicionalmente al vacío para obtener Y-3 (392 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 336 $[M+1]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.79 (s, 1 H) 7.33 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 5.63 (d, J=5.62 Hz, 1H) 5.25 - 5.34 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.17 (q, J=5.30 Hz, 1 H) 3.67 - 3.86 (m, 2 H) 3.22 (s, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.32 - 1.40 (m, 1H) 1.20 (s, 4 H).

Etapa 4: Síntesis de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4)

A una solución de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1,2-diol (Y-3) (392 mg, 1,1 mmol) en una mezcla 2:1 de THF (5 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó $NaIO_4$. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, luego la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró hasta formar un aceite, para obtener Y-4 crudo (300 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite ámbar claro. LCMS-ESI(+)= 304 $[M+1]^+$.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.51 (t, J=3.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (dd, J=3.4, 5.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.70 (d, J=2.4 Hz, 4H), 1.56 (d, J=2.4 Hz, 4H), 1.40 (s, 3H).

Etapa 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-5)

Una mezcla de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (100 mg, 0,330 mmol), TOSMIC (64,4 mg, 0,330 mmol) y K_2CO_3 (137 mg, 0,989 mmol) en MeOH (1,10 ml) se calentó hasta 80 ^oC durante 2 horas, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)oxazol (Y-5) (41 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite ámbar claro. LCMS-ESI(+): 343 $[M+1]^+$.

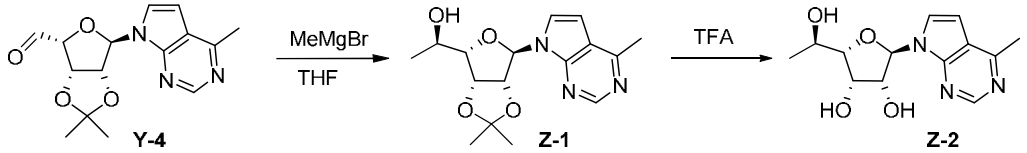
Etapa 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-6)

5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-

il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)oxazol (Y-5) (41 mg, 0,12 mmol) se trató con TFA (250 ul) y agua (30 ul), luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante SFC para obtener Y-6 (19,6 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido. LCMS-ESI(+): 303 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.87 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.79 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 5.66 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 5.46 - 5.58 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 1 H) 4.33 (q, J=3.91 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H).

Ejemplo 70 (Esquema Z) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Z-2)

Esquema Z



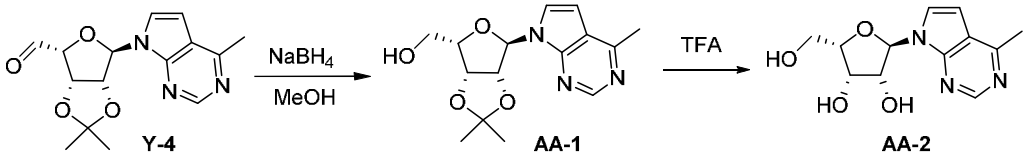
Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Z-2)

A una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (60,7 mg, 0,2 mmol) en THF (0,67 ml, 0,3 M) enfriada en un baño de acetona con hielo seco, se agregó bromuro de metilmagnesio 3,0 M (400 ul, 1,20 mmol). Después de 2 horas, se agregó más bromuro de metilmagnesio 3,0 M (400 ul, 1,20 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 19 horas más, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (acuoso), luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (Heptano/EtOAc=60/40 a 0/100 y luego EtOAc/MeOH= 100/0 a 70/30) para obtener Z-1 (23 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

El aceite Z-1 (23 mg, 0,072 mmol) se disolvió en una mezcla de TFA (250 ul) y agua (30 ul) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (1 ml) y luego se concentró al vacío para obtener un aceite rojo. El aceite se purificó mediante cromatografía SFC para obtener Z-2 (5,46 mg, 10 % de rendimiento); LCMS-APCI(+): 280 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J=7.34, 4.40 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=3.30 Hz, 1 H) 4.21 (dd, J=7.70, 2.57 Hz, 1 H) 4.01 - 4.15 (m, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 1.23 (d, J=6.36 Hz, 3 H).

Ejemplo 71 (Esquema AA) (2S,3S,4R,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (AA-2)

Esquema AA



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (AA-1)

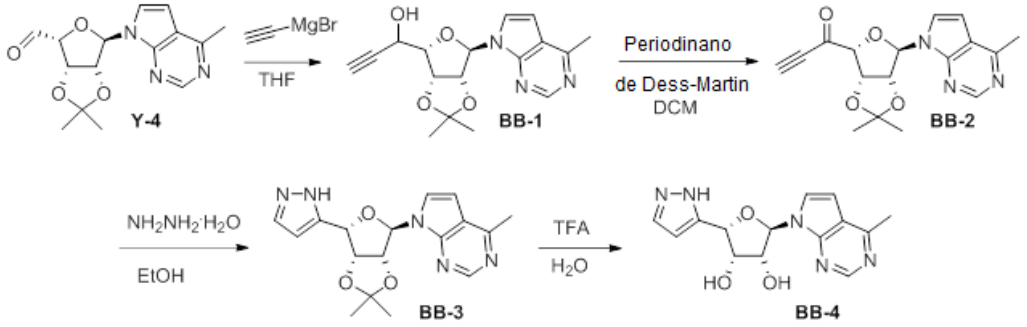
A una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (220 mg, 0,725 mmol) en MeOH (2,42 ml) a temperatura ambiente, se agregó $NaBH_4$ (31,1 mg, 0,798 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se inactivó con agua y se concentró para retirar el MeOH. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, luego el EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (50-100 % de EtOAc-heptano durante 7 minutos, luego 0-3 % de MeOH-EtOAc durante 7 min) para obtener AA-1 (192 mg, 87 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.35 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.62 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=3.9, 5.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (AA-2)

Una mezcla de alcohol AA-1 (24 mg, 0,079 mmol), TFA (2,73 mmol, 209 ul) y H_2O (1,36 mmol, 246 ul) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía SFC para obtener AA-2 (9,33 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-APCI(+): 266 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 6.27 - 6.29 (m, 1 H) 5.47 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=5.38 Hz, 1 H) 3.25 - 3.28 (m, 1 H) 3.14 (t, J=3.79 Hz, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H)

Ejemplo 72 (Esquema BB) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (BB-4)

Esquema BB



Etapa 1: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1)

A una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (141 mg, 0,465 mmol) en THF (0,667 ml, 0,3 M) enfriada en un baño de acetona con hielo seco, se agregó bromuro de etinilmagnesio (5,58 ml, 2,79 mmol, 0,5 M). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 45 horas, la mezcla de reacción se volvió a enfriar en un baño de acetona con hielo seco, luego se agregó más bromuro de etinilmagnesio (5,58 ml, 2,79 mmol, 0,5 M). El baño de acetona con hielo seco se reemplazó con un baño de agua helada. Después de 6 horas más, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc combinado se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60/40 a 0/100 de heptano/EtOAc) durante 9 minutos, luego MeOH/EtOAc con 0-3 % de MeOH durante 5 minutos, para obtener BB-1 (70 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS-ESI(+): 330 $[MH]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.61 - 8.85 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 6.48 - 6.69 (m, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 5.45 - 5.75 (m, 2 H) 4.67 - 4.84 (m, 1 H) 4.57 (dd, J=7.09, 3.67 Hz, 1 H) 2.65 - 2.82 (m, 3 H) 1.53 - 1.70 (m, 3 H) 1.33 - 1.49 (m, 3 H)

Etapa 2: Síntesis de 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ona (BB-2)

Una mezcla de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1) (70 mg, 0,21 mmol) y periodinano de Dess-Martin (108 mg, 0,255 mmol) en DCM (0,708 ml, c=0,3 M) se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, LCMS indicó que el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60/40 a 0/100 de heptano/EtOAc) para obtener BB-2 (37 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido rojo. LCMS-ESI(+): 328 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz,

CLOROFORMO-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.62 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

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

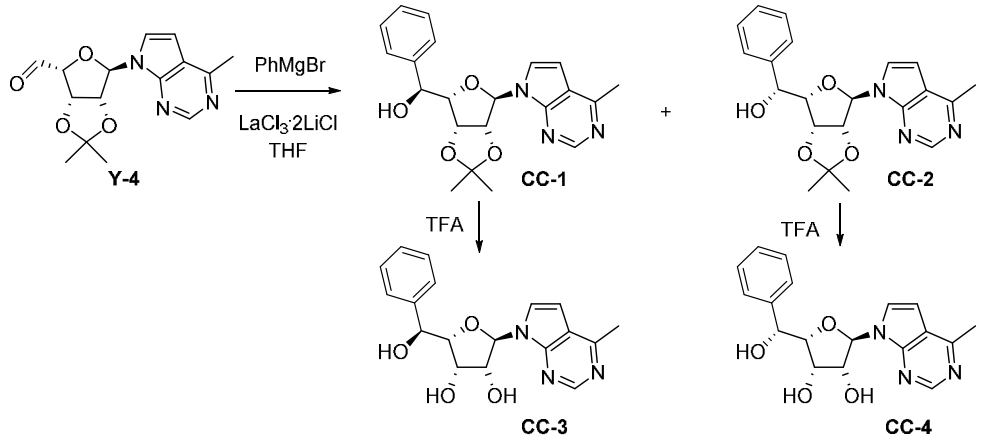
A una solución de 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ona (BB-2) (37 mg, 0,11 mmol) en EtOH (0,377 ml) a temperatura ambiente, se agregó monohidrato de hidrazina (6,58 ul, 0,136 mmol). Después de 7 minutos, LCMS indicó que la cetona de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (6/4 a 0/10 de heptano/EtOAc durante 8 min, luego 0/100 a 3/97 de MeOH/EtOAc) para obtener 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (BB-3) (23 mg) como un aceite marrón rojizo. LCMS-ESI(+): 342 $[M+1]^+$.

7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (BB-3) (23 mg) se trató con una mezcla de TFA (200 ul) y agua (20 ul), luego se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía SFC para obtener BB-4 (7,51 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido. LCMS-APCI(+):302 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.66 (br. s., 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 6.28 - 6.58 (m, 2 H) 5.76 (br. s., 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 2.73 (br. s., 3 H).

Ejemplo 73 (Esquema CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-3)

Ejemplo 74 (Esquema CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-4)

Esquema CC



Etapa 1: Síntesis de (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (CC-1) y (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (CC-2)

A una solución de $LaCl_3 \cdot 2LiCl$ 0,6 M (4,01 ml, 2,41 mmol) en THF enfriada en un baño de agua helada, se agregó bromuro de fenilmagnesio 3 M (0,73 ml, 2,19 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (332 mg, 1,09 mmol) en THF (2,19 ml). Después de 17 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado, luego se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa permaneció como emulsión debido al exceso de sales. La capa de EtOAc se separó, y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas de EtOAc acumuladas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, luego se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (0-100 % de EtOAc en heptano) para obtener una mezcla 1:1 de diastereómeros (130 mg, 31 % de rendimiento) como una espuma blanca. Los diastereómeros se separaron mediante SFC (columna Whelk-O1 (S,S) de 4,6 x 100 mm, 5 u, 20 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) para obtener CC-1 (56 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 382 $[M+1]^+$, >99 % de, ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=3.8, 5.7 Hz, 1H), 5.02 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=3.7, 7.1 Hz, 1H), 3.30 (d, J=5.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) y CC-2 (41 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 382 $[M+1]^+$, ~98 % de, ^1H NMR (400MHz,

CLOROFORMO-d) δ ppm 7.40 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 6.48 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=3.4, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.3, 7.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J=1.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-3)

El material CC-1 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60-100 % de EtOAc-heptano durante 8 minutos, luego 0-5 % de MeOH-EtOAc durante 8 minutos) para obtener CC-3 (17 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 342 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.68 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 3H), 4.85 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 2.60 (s, 3H)

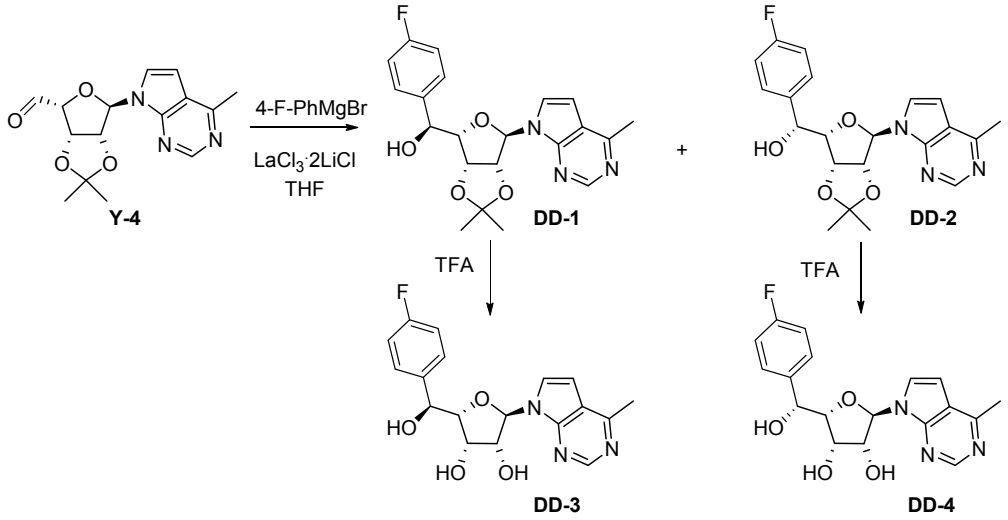
Etapa 3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-4)

El material CC-2 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60-100 % de EtOAc-heptano durante 8 minutos, luego 0-5 % de MeOH-EtOAc durante 8 minutos) para obtener CC-4 (8 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 342 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.86 (dd, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.40 (dd, J=2.2, 8.1 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H)

Ejemplo 75 (Esquema DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-3)

Ejemplo 76 (Esquema DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-4)

Esquema DD



Etapa 1: Síntesis de (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (DD-1) y (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (DD-2).

Los compuestos se prepararon mediante un método similar a CC-1 y CC-2 (Esquema CC) mediante el uso de bromuro de 4-F-fenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. Los diastereómeros se separaron mediante SFC (columna Chiralpak IC-3 de 4,6 x 100 mm, 3 u, 20 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) para obtener DD-1 (63 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 400 $[M+1]^+$, >99 % de, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J=5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.64 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J=3.9, 5.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 4.53 (dd, J=3.8, 7.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) y DD-2 (55 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 400 $[M+1]^+$, >99 % de, ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.69 (br. s., 1H), 7.47 (dd, J=5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.64 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=3.7, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=3.4, 7.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.38 (s, 3H)

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

El material DD-1 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema

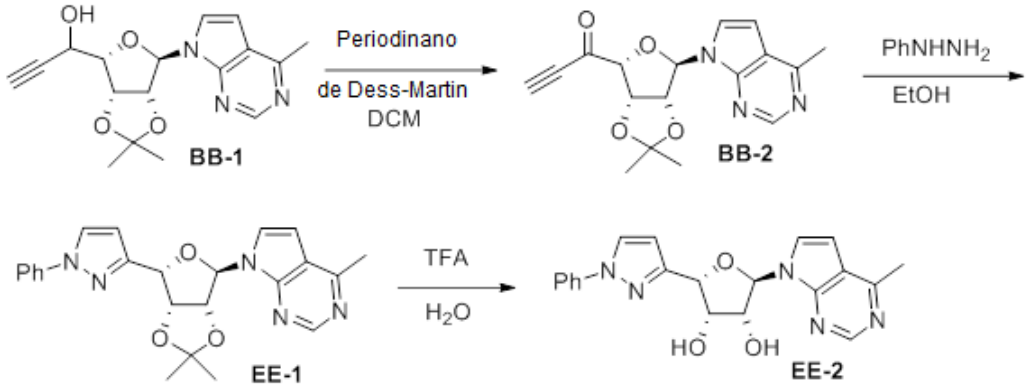
AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60-100 % de EtOAc-heptano durante 9 minutos, luego 0-5 % de MeOH-EtOAc durante 5 minutos) para obtener DD-3 (37 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 360 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.61 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 2H), 6.99 (t, J=7.9 Hz, 2H), 6.68 (br. s., 1H), 6.27 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 3H).

Etapa 3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-4).

El material DD-2 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60-100 % de EtOAc-heptano durante 9 minutos, luego 0-3% de MeOH-EtOAc durante 4 minutos) para obtener DD-4 (26 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 360 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=6.0, 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.29 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.69 (m, 2H), 4.37 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (s, 1H)

Ejemplo 77 (Esquema FF) (2S,3S,4R,5R)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (EE-2)

Esquema EE



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (EE-1)

Una solución de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1) (99 mg, 0,30 mmol) y periodinano de Dess-Martin (153 mg, 0,361 mmol) en DCM (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se inactivó con 10 % de tiosulfato de sodio (acuoso). La capa acuosa se extrajo con DCM, luego la capa de DCM combinada se

lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (40-100 % de EtOAc en heptano) para obtener BB-2.

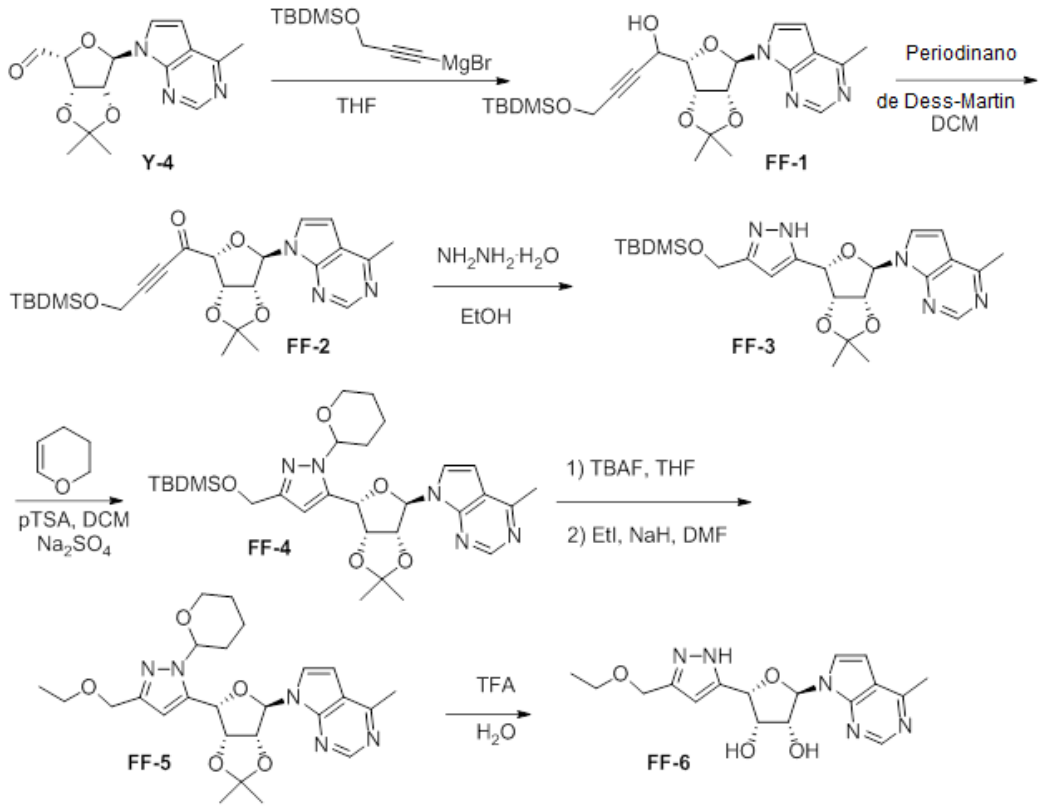
Una mezcla de BB-2 y fenilhidrazina (33 ul, 0,331 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (0-50 % de EtOAc en heptano) para obtener EE-1 (55 mg, 44 % de rendimiento) como una espuma amarilla. LCMS-ESI(+): 418 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.8, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

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

El material EE-1 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (60-100 % de EtOAc-heptano durante 8 minutos, luego 0-3 % de MeOH-EtOAc durante 6 minutos) para obtener EE-2 (34 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 378 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

Ejemplo 78 (Esquema GG) (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(etoximetil)-1H-pirazol-5-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FF-6)

Esquema FF



Etapa 1: Síntesis de 4-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)but-2-in-1-ol (FF-1)

El compuesto FF-1 se preparó de manera similar a BB-1 (Esquema BB) mediante el uso de bromuro de (3-((ter-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)magnesio en lugar de bromuro de etinilmagnesio. (289 mg, 62 % de rendimiento) como un cristal ámbar. LCMS-ESI(+): 474 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.20 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.11 - 5.96 (m, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.51 (dd, J=3.8, 5.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.68 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 3H), 0.97 - 0.76 (m, 9H), 0.19 - 0.00 (m, 6H)

Etapa 2: Síntesis de 4-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)but-2-in-1-ona (FF-2)

El compuesto FF-2 se preparó de manera similar a BB-2 (Esquema BB) mediante el uso de periodinano de Dess-Martin para obtener el material (195 mg, 68 % de rendimiento) como un cristal ámbar. LCMS-ESI(+): 472 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.21 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.79

- 5.71 (m, 1H), 5.63 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)

Etapa 3: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-3)

A una solución de 4-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)but-2-in-1-ona (FF-2) (195 mg, 0,413 mmol) en EtOH (1,38 ml), se agregó monohidrato de hidrazina (22 ul, 0,455 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (0-50 % de EtOAc en heptano) para obtener FF-3 (124 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite ámbar claro. LCMS-ESI(+): 486 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.23 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=3.5, 5.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.67 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (d, J=2.2 Hz, 6H)

Etapa 4: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-4)

Una mezcla de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-3) (124 mg, 0,255 mmol), dihidropirano (116 ul, 1,28 mmol), Na_2SO_4 (300 mg, 2,11 mmol) y PTSA (4 mg, 0,0255 mmol) en DCM (0,85 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas, luego se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. La capa de DCM se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (0-70 % de EtOAc/heptano para obtener FF-4 (105 mg, 72 % de rendimiento) como una espuma blanca. LCMS-ESI(+):570 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.76 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.42 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.57 - 5.36 (m, 2H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.62 (m, 2H), 4.16 - 3.92 (m, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 9H), 0.15 - 0.00 (m, 6H).

Etapa 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(etoximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-5)

A una solución de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-

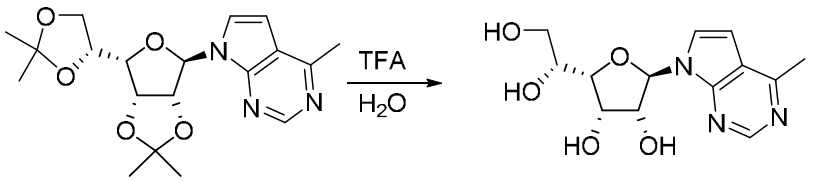
2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-4) (105 mg, 0,184 mmol) en THF (614 ul) a temperatura ambiente, se agregó TBAF 1 M en THF (276 ul, 0,276 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite, luego se volvió a disolver en EtOAc. El EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró, luego se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se disolvió en DMF (614 ul), luego se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó yoduro de etilo (57 mg, 0,369 mmol) y luego NaH (9 mg, 0,221 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 (20-80 % de EtOAc-heptano) para obtener FF-5 (50 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS-ESI(+): 484 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.76 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91 - 5.77 (m, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 5.42 (ddd, J=2.4, 4.9, 10.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=3.7, 5.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (qd, J=7.0, 10.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.64 (d, J=2.4 Hz, 5H), 1.41 (d, J=5.4 Hz, 3H), 1.19 (q, J=7.1 Hz, 3H).

Etapa 6: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(etoximetil)-1H-pirazol-5-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FF-6)

El compuesto FF-5 se trató con TFA de manera similar al **Ejemplo 71** (etapa 2, Esquema AA). El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía SFC para obtener FF-6 (5 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-ESI(+): 360 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.44 (q, J=6.8 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 79 (Esquema HH) (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1)

Esquema GG



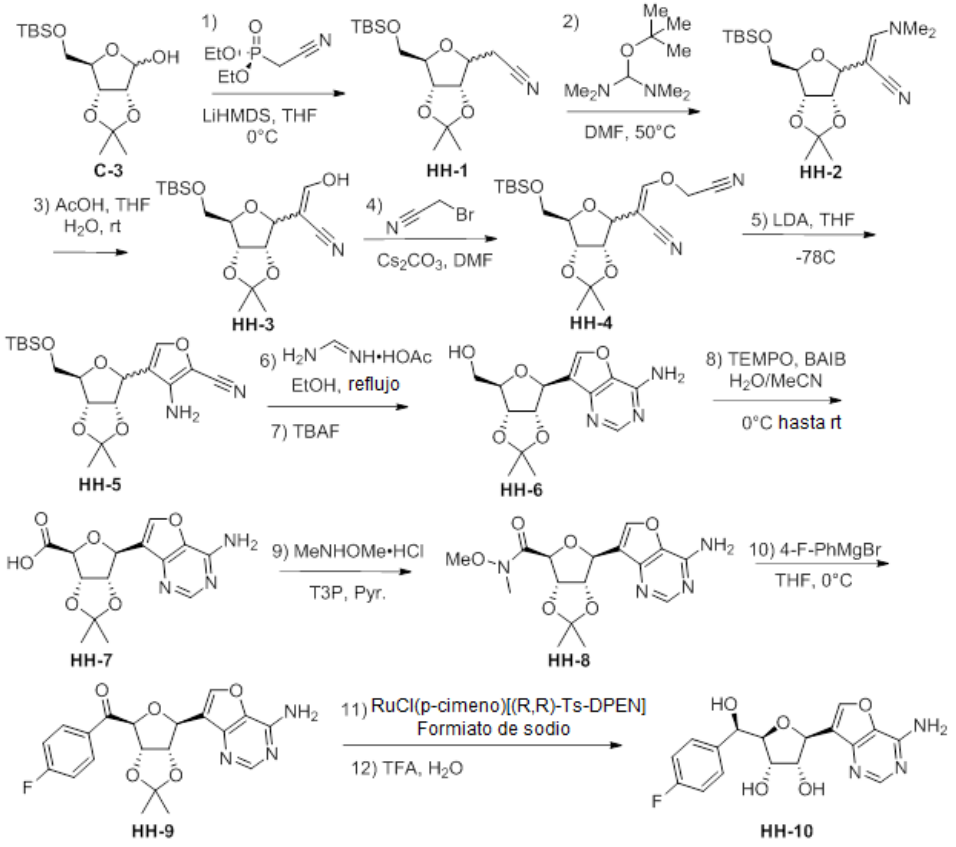
Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1)

Una mezcla de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2) (59 mg, 0,16 mmol), TFA (250 ul) y agua (50 ul) se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, luego se diluyó en tolueno (1 ml) y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite crudo se purificó mediante SFC (columna ZymorSpher Diol Monol de 150 x 21,2mm con 10-25 % de MeOH a 6 %/min, 100 bar, 58 ml/min) para obtener (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1) (18 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido. LCMS-APCI(+): 296 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 7.71 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 4.90 (dd, J=6.85, 4.40 Hz, 1 H) 4.52 (dd, J=6.36, 3.42 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=3.79 Hz, 1 H) 4.03 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 3.61 - 3.77 (m, 2 H) 2.76 (s, 3 H)

Ejemplo 80 (Esquema HH) (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (HH-10)

Esquema HH



Síntesis de 2-((3aS,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)acetonitrilo (HH-1)

Etapa 1: A un matraz de fondo redondo secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en una corriente de argón, se agregó (dietilfosfono)acetonitrilo (1,91 ml, 11,8 mmol) y THF (105 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y se agregó por goteo LHMDS (11,8 ml, 11,8 mmol, solución 1 M en hexanos). La solución se agitó durante 1 h a 0 ºC, luego se agregó por goteo C-3 (Esquema C) como una solución en THF (10 ml). La reacción se monitoreó mediante TLC usando tintura de $KMnO_4$ para la visualización. Después de 1,5 h, se consideró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó de manera inversa mediante la adición en una mezcla de agua/hielo (~250 ml), y la solución se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. Las fases se separaron, y el producto se extrajo con 3 porciones (~50 ml) de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (50 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 15 % de EtOAc/heptano, fracciones de 27 ml) para obtener el compuesto HH-1 (3,14 g, 97 %) como un aceite incoloro, en una relación ~2,5:1 de productos ciclizados:no ciclizados. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR integrada para el producto ciclizado (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.68-4.75 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.11-4.24 (m, 2H), 3.74 (dd, J=2.32, 7.83 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.70 (dd, J=4.03, 6.11 Hz, 1H), 2.66 (d, J=6.72 Hz, 1H), 1.55 (br. s., 3H), 1.36 (s, 3H), 0.86-0.92 (m, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). ^{1}H NMR integrada para el producto no ciclizado (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.03 (dd, J=3.85, 16.20 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=2.02, 16.20 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.99 Hz, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.78 (d, J=3.06 Hz, 1H), 3.75 (d, J=1.47 Hz, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Síntesis de 3-amino-4-((3aS,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)furan-2-carbonitrilo (HH-5)

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-1 (1,28 g, 3,91 mmol), se agregó DMF (20 ml) y *t*-butoxi-bis(dimetilamino)-metano (6 ml, 29,1 mmol). El matraz se colocó en un baño de arena y se calentó a 50 ºC durante 70 h. El matraz se retiró del baño de arena y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con MTBE, y la solución se lavó con 3 porciones de agua y 1 porción de salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo HH-2 (1,5 g)

como un aceite viscoso naranja. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-2 crudo (1,50 g), se agregó agua (30 ml) y ácido acético (0,9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se agregó una alícuota adicional de ácido acético (0,9 ml). La reacción se agitó durante 24 h más, y se agregó otra alícuota de ácido acético (1,8 ml). Después de agitarse durante 22 h más, la reacción se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. La solución se lavó con una porción de agua, 2 porciones de $NaHCO_3$ acuoso semisaturado y 1 porción de salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo HH-3 (1,21 g) como un aceite amarillo. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-3 crudo (1,21 g), se agregó DMF (40 ml), carbonato de cesio (1,33 g, 4,08 mmol) y bromoacetonitrilo (0,28 ml, 4,08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante TLC usando tintura de $KMnO_4$ para la visualización. Después de 2 h, se consideró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 2 porciones de agua y 1 porción de salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (50 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 40 % de EtOAc/heptano, fracciones de 21 ml) para obtener el producto deseado HH-4 (0,71 g) como un aceite amarillo pálido. El producto deseado se obtuvo como una mezcla de isómeros y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-4 (0,71 g, 1,80 mmol), se agregó THF (45 ml). La solución se enfrió hasta -78 ºC, luego se agregó por goteo LDA (4,5 ml, 9,00 mmol, solución 2 M en THF/*n*-heptano/etilbenceno). La solución se agitó a -78 ºC durante 3 h. La reacción se inactivó a -78 ºC con NH_4Cl acuoso semisaturado (100 ml) y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 30 % de EtOAc/heptano, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto HH-5 (322 mg, 21 %

durante 4 etapas) como un aceite viscoso naranja. El producto se aisló como una mezcla ~3:1 de anómeros, lo que favoreció al isómero beta. LCMS [M+H] 395; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.12 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.37 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H, diastereómero menor) 1.59 (s, 3 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.45 Hz, 2 H) 3.91 (dd, J=11.37, 2.45 Hz, 1 H) 4.15 (q, J=2.57, Hz, 1 H) 4.20 - 4.23 (m, 1 H, diastereómero menor) 4.62 (t, J=6.24 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 4.81 (dd, J=6.72, 3.42 Hz, 2 H) 4.83 (d, J=4.03 Hz, 1 H, diastereómero menor) 4.92 (d, J=5.99 Hz, 1 H, diastereómero menor) 5.14 (d, J=4.03 Hz, 1 H, diastereómero menor) 7.22 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H, diastereómero menor).

Síntesis de ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (HH-6)

Etapa 6: A un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-5 (322 mg, 0,816 mmol), se agregó formamidina, sal del ácido acético (2,55 g, 24,5 mmol), y etanol (10 ml). El vial se selló con una tapa de teflón, se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 90 ºC durante 3 días. 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 EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 porción de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (250 mg) como un aceite marrón que contenía un subproducto desililado.

Etapa 7: La mezcla cruda se disolvió en THF (4,0 ml), luego se agregó por goteo fluoruro de tetrabutilamonio (1,22 ml, 1,22 mmol, solución 1 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 100 % de EtOAc con respecto a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 15 ml) para obtener el anómero mayor (HH-6) (97 mg, 39 % durante 2 etapas) como una goma naranja. El anómero menor (40,9 mg, 16 % durante 2 etapas) también se aisló como una goma naranja. LCMS [M+H] 308; ^{1}H NMR (anómero beta) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 5.05 (dd, J=0.92, 5.81 Hz, 1H), 5.00 (d, J=6.24 Hz, 1H), 4.89 (t, J=5.99 Hz, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 3.97 (dd, J=1.59, 12.59 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=1.53, 12.53 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). ^{1}H NMR (anómero alfa) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.40 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 5.86 (br. s., 2H), 5.39 (d, J=3.06 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=3.79, 5.50 Hz, 1H), 4.87 (d, J=5.87 Hz, 1H), 4.27 (t, J=4.40 Hz, 1H), 3.72-3.87 (m, 2H), 2.09

(s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Síntesis del ácido (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (HH-7)

Etapa 8: A un matraz de fondo cónico, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-6 (97,0 mg, 0,316 mmol), se agregó acetonitrilo (2,8 ml) y agua (0,7 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, se agregó diacetoxiiodosobenceno (224 mg, 0,694 mmol), y luego se agregó TEMPO (9,86 mg, 0,063 mmol). La solución se agitó a 0 ºC durante 30 minutos, y luego se retiró el baño de hielo. La solución se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto HH-7 (75,9 mg, 75 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS [M+H] 322; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.27 (d, J=4.52 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=2.45, 5.87 Hz, 1H), 4.59 (d, J=2.32 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Síntesis de (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (HH-8)

Etapa 9: A un vial de 4 dram, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-7 (75,9 mg, 0,236 mmol), se agregó dimetilhidroxilamina clorhidrato (26,5 mg, 0,272 mmol), EtOAc (0,33 ml) y piridina (0,11 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, luego se agregó anhídrido 1-propanfosfónico (0,3 ml, 0,500 mmol, solución al 50 % en peso en EtOAc). La reacción se agitó a 0 ºC durante 4 h. La reacción se inactivó con 0,42 ml de 20 % de ácido cítrico acuoso, y los contenidos del vial se extrajeron con 3 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de $NaHCO_3$ acuoso semisaturado y 1 porción de salmuera semisaturada, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con 3 porciones de $CHCl_3$/*i*-PrOH 3:1. El segundo conjunto de extractos orgánicos se secó ($MgSO_4$), se filtró, se combinó con el primer conjunto de extractos y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 100 % de EtOAc a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el producto deseado, contaminado con una impureza menor. El residuo se volvió a someter a cromatografía en columna flash (10 g de SiO_2, Biotage, 100 % de heptano con respecto a 10 % de MeOH/EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto HH-8 (29,2 mg, 34 %) como un cristal incoloro. LCMS [M+H] 365; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ

ppm 8.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 5.46 (s, 1H), 4.98-5.20 (m, 3H), 3.77 (br. s., 3H), 3.22 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (HH-10)

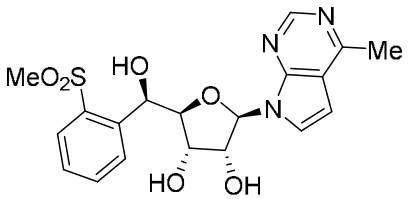
Etapa 10: A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-8 (29,2 mg, 0,080 mmol), se agregó THF (0,4 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, luego se agregó por goteo bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,16 ml, 0,160 mmol, solución 1 M en THF). La solución se agitó a 0 ºC durante 2 h, y se agregó una alícuota adicional de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,16 ml, 0,160 mmol, solución 1 M en THF). La solución se agitó a 0 ºC durante 1 h más. La reacción se inactivó a 0 ºC con NH_4Cl acuoso saturado y se volvió a diluir con agua. A la solución se agregó EtOAc, y las fases se separaron con una pipeta. La fase acuosa se extrajo con 2 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron en un lecho de $MgSO_4$, y las sales se lavaron con varias porciones pequeñas de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener HH-9 (32 mg) como un sólido amarillo pálido, contaminado con impurezas menores. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H] 400; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.12 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5.44, 8.86 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=5.56, 8.50 Hz, 2H), 5.52 (dd, J=2.02, 6.05 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 5.23 (d, J=5.99 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

Etapa 11: A un matraz de fondo cónico, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía HH-9 crudo (32 mg, 0,080 mmol), se agregó formiato de sodio (218 mg, 3,20 mmol) y RuCl(*p*-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5,1 mg, 0,008 mmol). El matraz se purgó con argón, luego se agregó EtOAc desgasificado (0,33 ml) y agua (1,34 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agregó una porción adicional de EtOAc (1,0 ml) para mejorar la solubilidad. La reacción continuó agitándose a temperatura ambiente durante 13 h. La reacción se concentró al vacío, y la solución acuosa de producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El análisis de LCMS indicó que la d.r. es ~2:1.

Etapa 12: Al matraz de fondo cónico que contenía la solución acuosa de producto crudo, se agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar al vacío. Este proceso se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Lux Cellulose-1 de 4,6 x 100 mm, 3 u, 25 % de MeOH a 120 bar, 4 ml/min) a fin de separar los diastereómeros, para obtener el

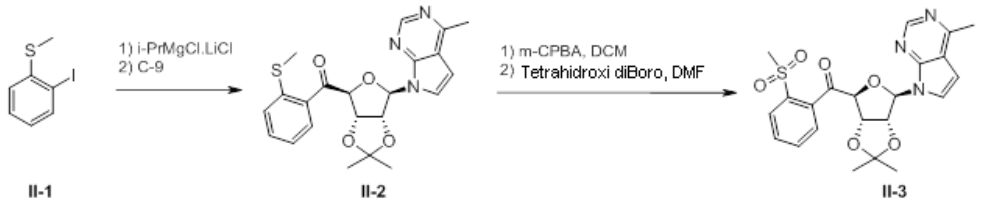
compuesto del título JJ-10 (diastereómero mayor, 17,02 mg) como un sólido blanco que contenía una impureza menor. El material se volvió a purificar mediante cromatografía de intercambio iónico (Varian SCX de 20 cc, 5 g, 100 % de MeOH a 100 % de NH_3 7 N/MeOH) para obtener el compuesto HH-10 (7,5 mg, 26 % durante 3 etapas, 99 % de) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 362; $[\alpha]_D^{22}$ = -27.3 (c = 0.1, MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J=5.56, 8.38 Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.86 Hz, 2H), 5.01 (d, J=1.96 Hz, 1H), 4.92 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=5.14, 8.68 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=0.98, 2.32 Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.14 Hz, 1H).

Ejemplo 81 ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metilsulfonil)fenil)metanona



La síntesis del **Ejemplo 81** siguió procedimientos similares a las etapas 9-11 del Ejemplo 9 (Esquema C) con el reactivo de Grignard adecuado y una etapa de oxidación adicional que se muestra en el Esquema II. LCMS [M+1] 442; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.25 - 6.22 (m, 1H), 6.22 - 6.18 (m, 1H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

Esquema II



Etapa 1: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metiltio)fenil)metanona (II-2)

A una solución de 2-iodotioanisol (500 mg, 2 mmol) en THF seco (8 ml), se agregó iPrMgCl.LiCl (1,54 ml, 2 mmol, 1,3 M) a -60 ºC. La mezcla se agitó a -60 ºC durante 20

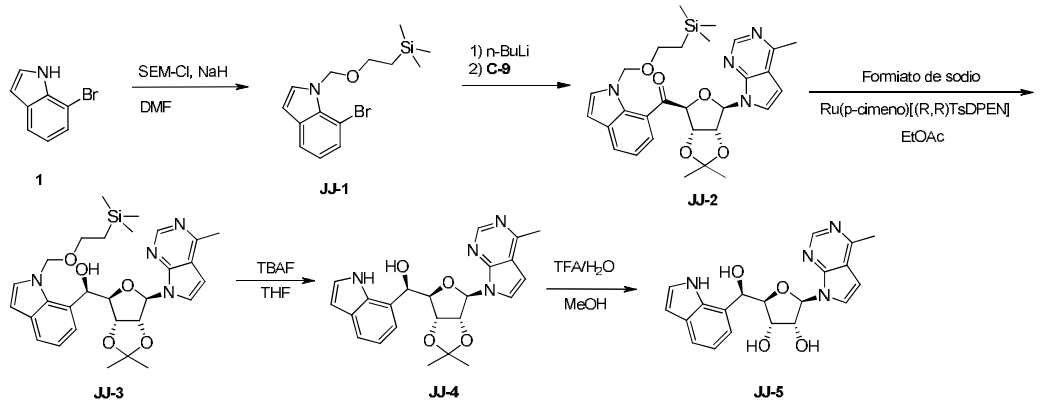
min. La mezcla se tornó de color amarillo claro. Se agregó **C-9** (200 mg, 0,552 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente (15 °C) y luego a temperatura ambiente (15 °C) durante 30 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto se concentró al vacío para obtener el crudo (400 mg). 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 **II-2** (130 mg, 55,4 %) como una goma amarilla. LCMS [M+23] 448

Etapa 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metilsulfonil)fenil)metanona (II-3)

A una solución de **II-2** (130 mg, 0,306 mmol) en DCM (10 ml), se agregó m-CPBA (248 mg, 1,22 mmol) a temperatura ambiente (15 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 horas. LCMS mostró que el pico principal era 474 (M+16+1) y que se había formado N-óxido. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en DMF (10 ml), y luego tetrahidroxidiboro (164 mg, 1,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 min. LCMS mostró que el compuesto deseado se había formado. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (500 mg). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para obtener **II-3** (130 mg, 93 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 458; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.57 (td, J=2.1, 4.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=2.8, 6.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=3.0, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (br. s., 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

Ejemplo 82 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1H-indol-7-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJ-5)

Esquema JJ



Etapa 1: Síntesis de 7-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol (JJ-1)

A una solución de 7-bromoindol (1,9 g, 9,692 mmol) en DMF seco (20 ml), se agregó NaH al 60 % (581 mg, 14,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó SEM-Cl (1,78 g, 10,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (3 g). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-10 % para obtener **JJ-1** (2,3 g, 72,7 %) como un aceite incoloro. La HNMR mostró que había alrededor de 10 % del material de inicio. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.53 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.88 - 5.83 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), -0.04 - -0.10 (m, 9H)

Etapa 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)metanona (JJ-2)

A una solución incolora de **JJ-1** (661 mg, 2,03 mmol) en THF seco (6 ml), se agregó n-BuLi 2,5 M (0,891 ml, 2,23 mmol) a -85~-90 °C durante 10 min. La solución ligeramente amarilla resultante se agitó a -85~-90 °C durante 1 h, en donde se formó un poco de sólido. A la suspensión blanca, se agregó una solución de **C-9** (200 mg, 0,552 mmol) en THF seco (2 ml) a -85 °C. La mezcla se agitó a -85 °C durante 2 horas y luego se inactivó con NH_4Cl acuoso. LCMS mostró que la mayor parte de **C-9** se había consumido, y el compuesto deseado se observó. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml

x 2). El extracto se concentró al vacío para obtener el crudo (400 mg). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para obtener **JJ-2** (80 mg, 26,4 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+23] 571

Etapa 3: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)metanol (JJ-3)

El compuesto **JJ-2** se sometió a reducción de manera similar a la etapa 10 del Esquema C para obtener **JJ-3**. LCMS [M+23] 573

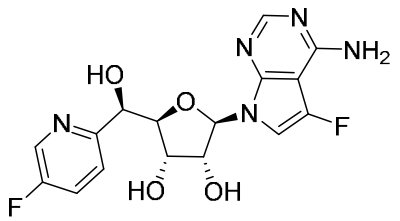
Etapa 4: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1H-indol-7-il)metanol (JJ-4)

A una solución de **JJ-3** (60 mg, 0,109 mmol) en THF (2 ml), se agregó TBAF (2 g), y la mezcla se agitó a 60 ^{o}C durante un fin de semana. LCMS mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml x 3), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo **JJ-4** (24 mg, 52,4 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 421

Etapa 5: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1H-indol-7-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJ-5)

El compuesto **JJ-4** se sometió a condiciones de desprotección de manera similar (etapa 10, Esquema C) para obtener **JJ-5**. LCMS [M+1] 381; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.3, 7.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.38 (dd, J=1.6, 5.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)

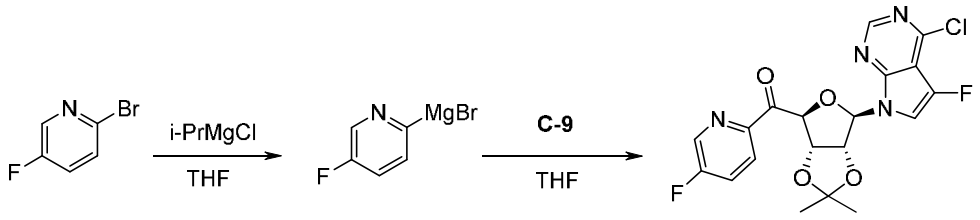
Ejemplo 83 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



El compuesto del título **(Ejemplo 83)** se preparó de manera análoga al **Ejemplo 60**

(Esquema R) en donde el cloruro de 3-fluoro-2-piridil magnesio se sustituyó en lugar de bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio. LCMS [M+23] 402; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dt, J=2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 2H), 6.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.01 (t, J=3.9 Hz, 1H

Esquema KK



KK-1 **KK-2** **KK-3**

Etapa 1: Síntesis de bromuro de (5-fluoropiridin-2-il)magnesio (KK-2)

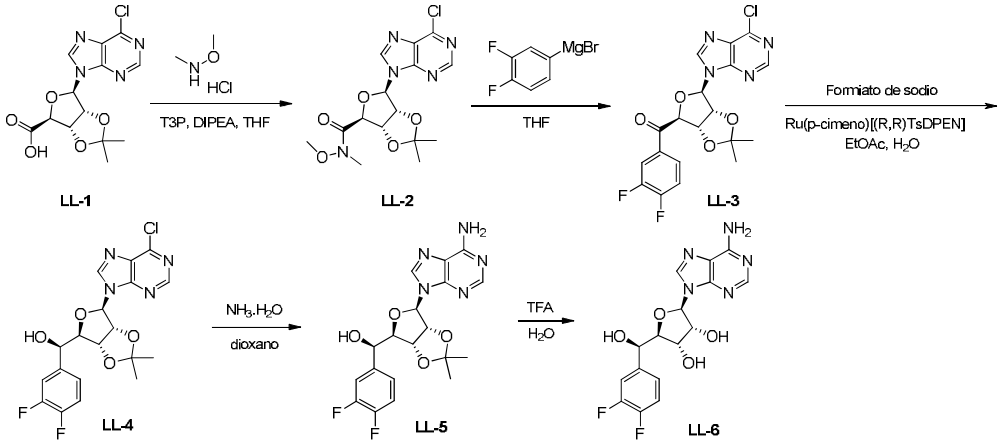
A una solución ligeramente amarilla de 2-bromo-fluoropiridina (1 g, 5,68 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó iPrMgCl.LiCl (1,3 M en THF, 4,37 ml, 5,68 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 2 horas. La reacción cambió de clara a oscura. Se inactivó una alícuota con acetona, y TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que una mancha adecuada con alta polaridad se había formado. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)metanona (KK-3)

A una solución de **C-9** (100 mg, 0,250 mmol) en THF seco (2 ml), se agregó **2** (~0,386 M en THF, recién preparado, 1,29 ml, 0,499 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 2 horas. LCMS mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (128 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 437

Ejemplo 84 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (LL-6)

Esquema LL



Etapa 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (LL-2)

A una suspensión de **LL-1** (*Biorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 1618-1629) (1,00 g, 2,93 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (429 mg, 4,40 mmol) en THF (20 ml), se agregaron DIPEA (1,14 g, 8,80 mmol) y 50 % de T3P (2,80 g, 2,57 ml, 4,40 mmol) a temperatura ambiente (12 °C). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente (12 °C) durante 20 horas. TLC (DCM:MeOH = 10:1, UV) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que una mancha adecuada se había formado. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NH_4Cl acuoso (50 ml), $NaHCO_3$ acuoso (50 ml), salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el residuo (1,35 g) como un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con (MeOH:DCM, 0-10 %) para obtener **LL-2** (1,10 g, 97,7 %) como un aceite amarillo. LCMS [M+23] 406; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.43 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 5.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

Etapa 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (LL-3)

A una solución ligeramente amarilla de **LL-2** (500 mg, 1,30 mmol) en THF seco (19,5 ml), se agregó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (0,5 M en THF, 4,95 ml, 2,48 mmol) a 5 °C. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 5 °C durante 10 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1, UV) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que una mancha UV adecuada se había formado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (40 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **LL-3** crudo

(800 mg, 141 %, pureza: 70 %) como una goma amarilla, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 437

Etapa 3: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (LL-4)

A la suspensión de **LL-3** crudo (800 mg, ~1,3 mmol) en EtOAc/H_2O (2 ml/8 ml) (purgada con argón o nitrógeno durante 30 min) se agregaron Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (20 mg, 0,031 mmol, 10 mg/ml de EtOAc) y formiato de sodio (1,30 g, 19,1 mmol, ~ 2,5 mol/l de H_2O) a temperatura ambiente (14 ^oC). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (14 ^oC) durante 20 h. LCMS mostró que SM se había consumido y que el compuesto deseado se había detectado. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que dos manchas principales se habían formado. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (630 mg) como un aceite marrón. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-78 % para obtener **LL-4** (280 mg, 50 %) como un sólido marrón. LCMS [M+1] 439; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (br. s., 1H), 6.29 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=2.5, 6.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=2.4, 6.1 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=2.5, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (LL-5)

Una solución de **LL-4** (70 mg, 0,16 mmol) en dioxano/$NH_3.H_2O$ (2 ml/2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 120 ^oC durante 20 min. TLC (DCM:MeOH = 10:1) y LCMS mostraron que el material se había consumido y que una nueva mancha había aparecido. La mezcla se concentró al vacío para obtener el crudo (90 mg) como un sólido amarillo. El crudo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 15:1) para obtener **LL-5** (38 mg, 57 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 420; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.39 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=3.1, 6.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=2.0, 6.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

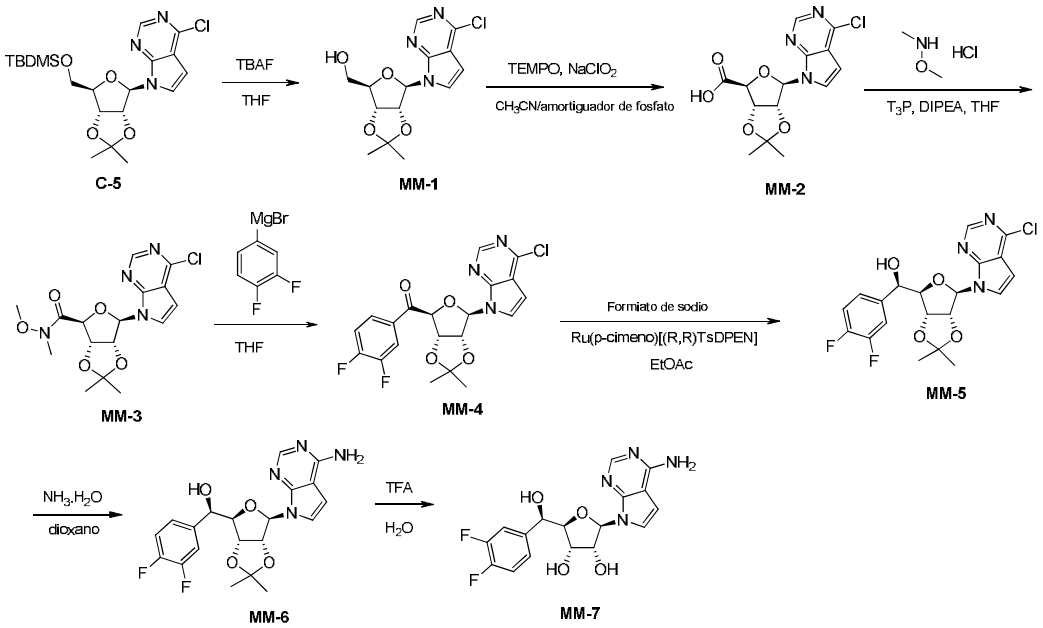
Etapa 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (LL-6)

A una suspensión de **LL-5** (110 mg, 0,25 mmol) en H_2O (5 ml), se agregó TFA (5 ml) a (0 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (12 ^oC) durante 2 horas.

LCMS mostró que SM se había consumido y que el producto deseado estaba limpio. 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 **LL-6** (40 mg, 42 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 380; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.75 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.07 (d, J=4.3 Hz, 2H)

Ejemplo 85 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MM-7)

Esquema MM



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

A una solución de **C-5** crudo (32,5 g, 66 mmol) en THF (325 ml), se agregó solución 1 M de TBAF en THF (6,65 ml, 6,65 mmol) a temperatura ambiente (15 °C). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante un fin de semana. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que había una gran cantidad de SM. Se agregó TBAF 1 M (6,65 ml, 6,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 24 horas. TLC mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que la mancha deseada estaba limpia. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener 100 ml. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (200 ml x 2), salmuera (200

ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **MM-1** crudo (22,5 g, 100 %) como un aceite ligeramente amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. HNMR mostró que la pureza del producto era de alrededor de 80 %. LCMS [M+1] 326; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=1.5, 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 3H)

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

A una mezcla de dos fases de **MM-1** (20 g, 49 mmol) y TEMPO (3,07 g, 19,6 mmol) en CH_3CN (200 ml) y amortiguador de fosfato (146 ml, 0,67 M, pH=6,7), se agregó una solución de $NaClO_2$ (12,3 g, 123 mmol) en agua (54 ml) a 35 ^oC. La mezcla se agitó a 35 ^oC durante 16 horas más. La mezcla se tornó de color oscuro. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para eliminar CH_3CN, en donde el precipitado se formó. La mezcla se ajustó con HCl 1N hasta obtener pH=2. El sólido se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta secarse para obtener **MM-2** (12 g, 72 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 340; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64 - 5.26 (m, 2H), 4.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

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

A una suspensión de **MM-2** (12 g, 35,32 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (5,17 g, 53,0 mmol) en THF (200 ml), se agregaron DIPEA (30 ml, 172 mmol) y 50 % de T3P (33,7 g, 30,9 ml, 53 mmol) a temperatura ambiente (15 ^oC). Después de la adición de DIPEA, la mezcla se tornó de color rojo. La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) durante 20 horas, en donde se formó un poco de sólido. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) 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 retirar la mayor parte de THF. El residuo se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). El extracto se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (100 ml), salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **MM-3** (12 g, 88,7 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 383

Etapa 4: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-

2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (MM-4)

A una solución ligeramente amarilla de **MM-3** (1,00 g, 2,61 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (0,5 M en THF, 6,66 ml, 3,33 mmol) a 5 ^{o}C. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 5 ^{o}C durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que se habían formado una mancha UV adecuada y una mancha UV de una semana. La mezcla se inactivó con NH4Cl acuoso (20 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **MM-4** crudo (1,34 g, >100 %) como una goma amarilla, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=7.7, 8.6, 9.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=2.1, 6.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

Etapa 5: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (MM-5)

A una solución ligeramente amarilla de **MM-4** crudo (1,34 g, ~2,61 mmol) en EtOAc (8 ml), se agregó formiato de sodio acuoso 2,5 M (41,8 ml, 104 mmol) a temperatura ambiente (20 ^{o}C). La mezcla se hizo burbujear con N_2 durante 1 h. Se agregó Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol). Luego de hacerse burbujear con N_2 durante 5 min, la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (20 ^{o}C) durante 20 horas. LCMS mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla 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 el crudo (1,4 g). HNMR mostró que la relación de dos isómeros era de alrededor de 4:1. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc/éter de petróleo de 0-60 % para obtener **MM-5** (750 mg, 65,6 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 438; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7.7, 11.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.71 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1.3, 6.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (MM-6)

Una solución de **MM-5** (500 mg, 1,14 mmol) en dioxano/$NH_3.H_2O$ (5 ml/ 5 ml) se calentó a 120 ^{o}C en irradiación de microondas durante 20 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que había SM. La mezcla se calentó a 120 ^{o}C en irradiación de microondas

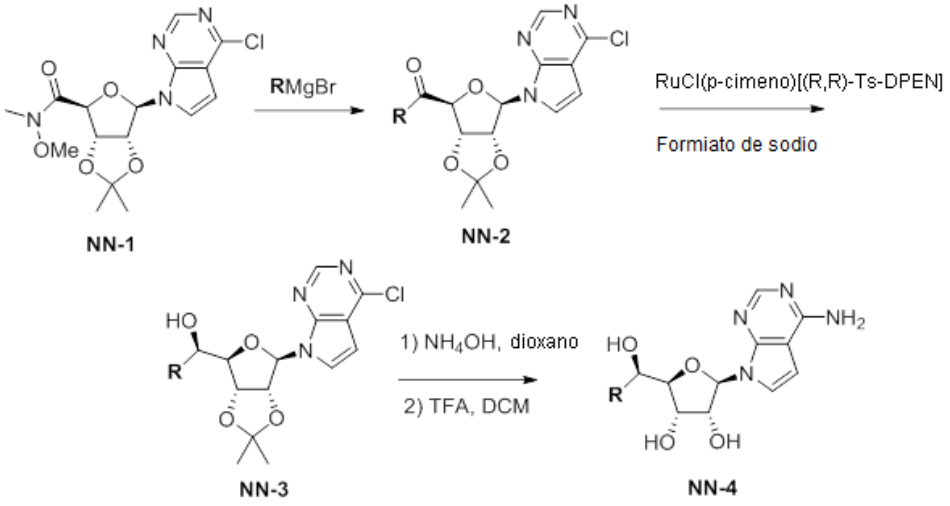
durante 40 min más. TLC mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó en Na2SO4 y se concentró al vacío hasta secarse para obtener **MM-6** (500 mg, >100 %) como un sólido blanco. LCMS mostró que la pureza del producto era de alrededor de 94 %. LCMS [M+1] 419

Etapa 7: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MM-7)

Al compuesto **MM-6** (500 mg, ~1,2 mmol) se agregó TFA/H_2O (7 ml/ 7 ml, enfriado a 0 ^oC). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente 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 (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el crudo (450 mg). El crudo se volvió a cristalizar de EtOAc (20 ml) y pentano (20 ml) para obtener el producto **MM-7** (380 mg, 84 %) como un sólido blanco. LCMS [M+23] 401; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H)

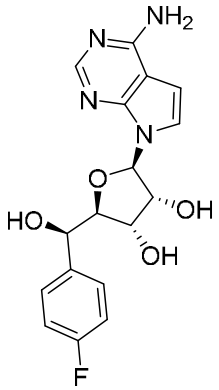
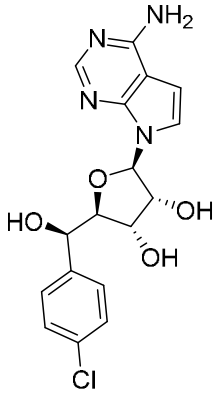
Ejemplos 86-88

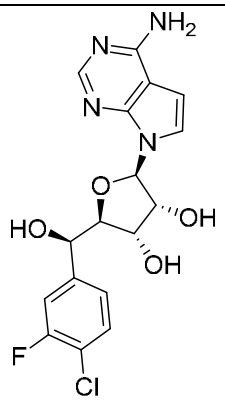
Esquema NN



La síntesis de los **Ejemplos 86-88** en el Esquema NN siguió procedimientos similares

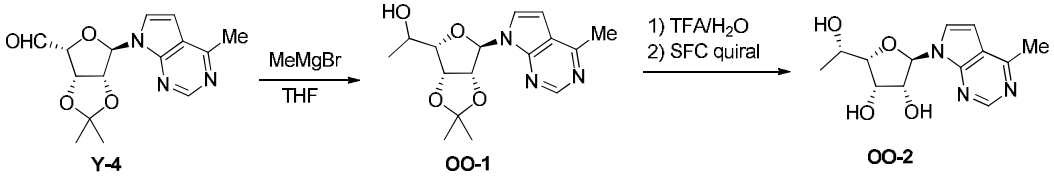
a las etapas 4-7 del Ejemplo 85 (Esquema MM) con el reactivo de Grignard adecuado.

Ejemplo	Estructura	MW (peso molecular)	IUPAC
86		383 [M+23]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, J=5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 4H), 6.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H)
87		377 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (d, J=4.3 Hz, 2H)

88		395 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.81 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H)

Ejemplo 89 (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (OO-2)

Esquema OO



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

Se colocó $CeCl_3$ en un matraz de 25 ml y se calentó a 150 °C al vacío durante 1 h. El matraz luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron THF (8 ml) y MeMgBr (1,8 ml, 3M), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó por goteo una solución de **Y-4** (400 mg, 1,0 mmol) en THF. LCMS mostró que había alrededor de 30 % de SM. La mezcla se inactivó con NH_4Cl. La mezcla se diluyó con H_2O y EtOAc. La capa orgánica se concentró para obtener **OO-1** crudo (420 mg, 97 %) como un aceite. LCMS [M+1] 320

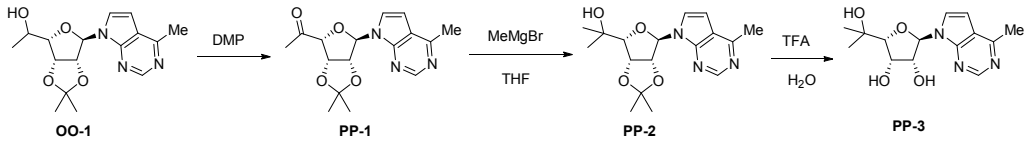
Etapa 2-3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (OO-2)

Una solución de **OO-1** (50 mg, 0,16 mmol) en TFA/H_2O (2 ml/2 ml) se agitó a 20 °C

durante 24 h. TLC DCM:MeOH = 10:1 mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró para obtener 44 mg, 100 % como un aceite. LCMS [M+1] 280. El compuesto deseado **OO-2** se separó mediante SFC quiral. LCMS [M+1] 280; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J=4.4, 7.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, J=3.0, 7.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.5 Hz, 3H).

Ejemplo 90 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)propan-2-ol (PP-3)

Esquema PP



Etapa 1: 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ona (PP-1)

A una solución de **OO-1** (420 mg, 1,32 mmol) en DCM (5 ml), se agregó DMP (669 mg, 1,2 mmol). La solución se agitó a 25 ^oC durante 1 h, en donde se formó una gran cantidad de sólido. La reacción se tornó de color rojo. TLC DCM/EtOAc = 1:1 mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con 1,0 g de $Na_2S_2O_3$ en 4 ml de $NaHCO_3$. La mezcla se agitó a 25 ^oC durante 2 min. La capa orgánica se concentró para obtener el sólido crudo, que se purificó mediante columna flash con EtOAc/DCM 0~50 % para obtener **PP-1** (270 mg, 64,7 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 318

Etapa 2: 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)propan-2-ol (PP-2)

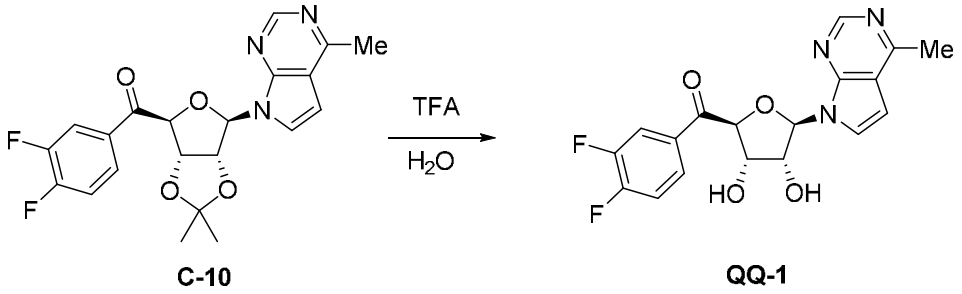
A una solución de **PP-1** (100 mg, 0,315 mmol) en THF (2 ml), se agregó MeMgBr (0,42 ml, 1,26 mmol, 3 M en Et_2O) y se enfrió con un baño de hielo seco/acetona. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 ^oC durante 10 min. Se formó una gran cantidad de sólido y luego este se tornó transparente. TLC DCM:EtOAc = 1:1 mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con 0,3 ml de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se concentró para obtener **PP-2** (100 mg, 95 %) como un aceite incoloro. LCMS [M+1] 334

Etapa 3: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (PP-3)

A una mezcla de **PP-2** (100 mg, 0,3 mmol) en H_2O (1 ml), se agregó TFA (1ml). La solución se agitó a 25 °C durante 24 h. TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró para obtener aceite crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **PP-3**. LCMS [M+1] 294; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=4.1, 8.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)

Ejemplo 91 (3,4-difluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)metanona (QQ-1)

Esquema QQ



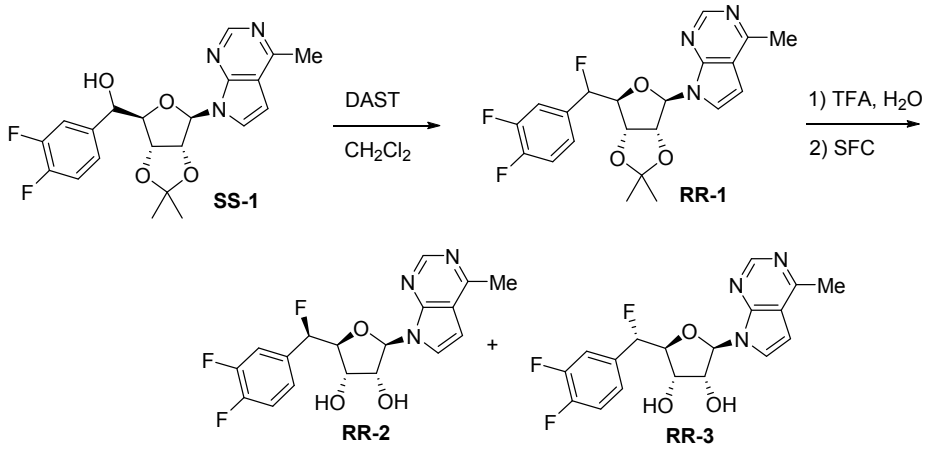
Un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética, se cargó con **C-10** (48,6 mg, 117 mmol) y agua (0,5 ml), y luego se agregó por goteo ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 2 porciones de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna ZymorSPHER pir/diol de 150 x 4,6 mm, 5-50 % de MeOH, 4,5 ml/min) para obtener el compuesto del título **QQ-1** (15,3 mg, 35 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 376; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.91 (d, J=6.49 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.76 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 6.81 (d, J=3.59 Hz, 1H), 6.41 (d, J=6.83 Hz, 1H), 5.48 (d, J=2.39 Hz, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

Ejemplo 92 (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-2)

Ejemplo 93 (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-3)

Esquema RR



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-((3,4-difluorofenil)fluorometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (RR-1)

A una solución de **SS-1** (Esquema SS) (500 mg, 1,20 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2, se agregó DAST (965 mg, 5,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua, se transfirió a una ampolla de decantación y se diluyó con 10 ml de agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de 5 ml de CH_2Cl_2. La fase orgánica se combinó y se lavó con 10 ml de salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 50 % de EtOAc/heptano para obtener aceite amarillo **RR-1** (190 mg, 37,8 %).

Etapa 3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-2) y (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-3)

Se disolvió **RR-1** (190 mg, 0,453 mmol) en 2 ml de TFA, se agregaron 2 ml de H2O, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró y luego se purificó mediante SFC con columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3u con 20 % de MeOH/DEA a 120 bar y 4 ml/min para obtener 19,96 mg (**RR-2**) y 59,05 mg (**RR-3**) como sólidos blancos.

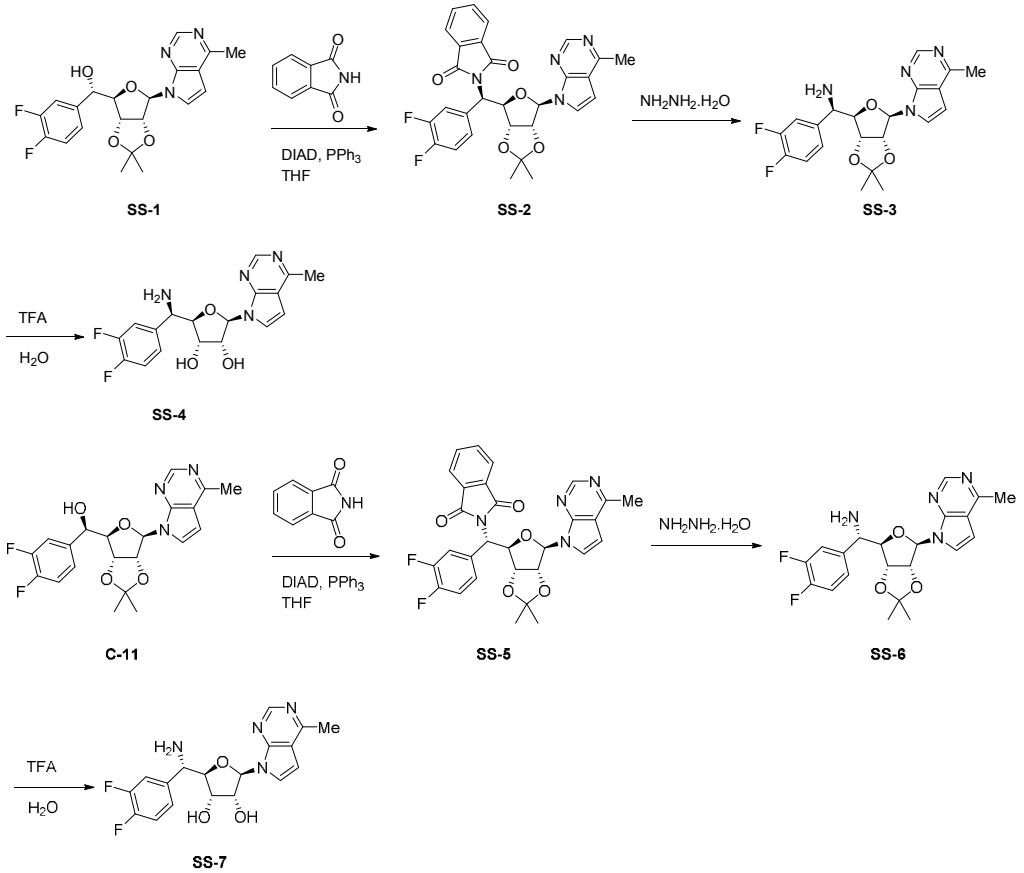
RR-2 - LCMS [M+1] 380; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.20

(m, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 4.47 (q, J=5.50 Hz, 1 H) 5.38 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 5.80 - 5.90 (m, 1H) 6.26 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.71 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H)

RR-3 - LCMS [M+1] 380; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 4.54 - 4.60 (m, 1 H) 5.48 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.74 -5.84 (m, 1 H) 6.21 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.62 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H)

Ejemplo 94 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-4)

Esquema SS



Etapa 1: Síntesis de 2-((R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (SS-2)

En un matraz de fondo redondo se agregaron **SS-1** (Esquema SS) (100 mg, 0,240 mmol), ftalimida (53 mg, 0,359 mmol), trifenilfosfina (94,3 mg, 0,359 mmol) y THF (1,20

ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó por goteo DIAD (0,074 ml, 0,359 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El material crudo se purificó mediante columna Gold ISCO de 12 g, 0-100 % EtOAc/heptanos para obtener **SS-2** (84 mg, 64 %). LCMS [M+1] 547; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.87 (dd, J=3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.14 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.03 - 6.82 (m, 2H), 6.54 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.54 - 5.38 (m, 2H), 5.16 (dd, J=3.9, 6.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (SS-3)

En un matraz de fondo redondo se agregó **SS-2** (84 mg, 0,15 mmol) en EtOH (2 ml) e hidrato de hidrazina (1,50 ml, 30,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LCMS mostró el producto deseado. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener un sólido blanco **SS-3** (50 mg, 78 %). LCMS [M+1] 417; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.63 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 5.31 (dd, J=3.8, 6.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J=3.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-4)

En un vial se agregaron **SS-3**, TFA (1 ml) y agua (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LCMS mostró la desprotección total. Se concentró y se obtuvo una base libre con una columna SCX de 1 g, primero se purgó con MeOH, luego con 10 % de NH_3 7 N/MeOH para obtener el producto. Se liofilizó hasta formar un sólido blanco para obtener **SS-4** (6 mg, 80 %). LCMS 377 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.32 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.70 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H)

Ejemplo 95 (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-7)

Etapa 1: Síntesis de 2-((S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (SS-5)

En un matraz de fondo redondo se agregaron **C-11** (Esquema SS) (100 mg, 0,240 mmol), ftalimida (53 mg, 0,359 mmol), trifenilfosfina (94 mg, 0,359 mmol) en THF (1,20 ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió hasta 0 ^{o}C en un baño de hielo. Se agregó por goteo DIAD (0,074 ml, 0,359 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite que luego se purificó mediante columna Gold ISCO de 12 g, 0-100 % EtOAc/heptanos para obtener **SS-5** (32 mg, 24 %). LCMS [M+1] 547; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 4H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.56 (m, 2H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (SS-6)

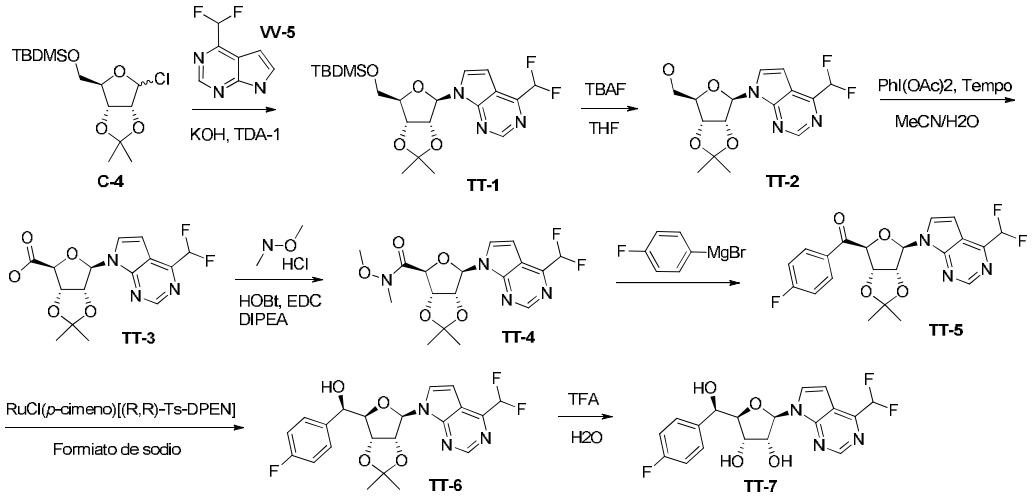
En un matraz de fondo redondo se agregaron **SS-5** (32 mg, 0,059 mmol), EtOH (1,17 ml, 0,05 M) e hidrato de hidrazina (0,570 ml, 11,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LCMS indica la formación del producto deseado. La reacción se concentró hasta obtener un aceite para obtener **SS-6** (24 mg, 98 %). LCMS [M+1] 417

Etapa 3: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-7)

En un matraz de fondo redondo que contenía **SS-6** (24 mg, 0,059 mmol), se agregaron TFA (1 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. LCMS indicó la desprotección total. La reacción luego se concentró y se purificó mediante una columna SCX, primero se eluyó con MeOH y luego con solución de NH_3 7 N/MeOH al 10 % para obtener el producto. Se purificó mediante SFC para obtener un sólido blanco (**SS-7**) (3 mg, 10 %). LCMS [M+1] 377; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J=4.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.61 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H)

Ejemplo 96 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (TT-7)

Esquema TT



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (TT-1)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 4 del Ejemplo 9 (Esquema C) con 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-5**) para generar **TT-1**. LCMS [M+1] 456; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.67 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.63 - 6.96 (m, 2 H) 6.49 (d, J=3.06 Hz, 1 H) 5.08 (dd, J=6.24, 3.06 Hz, 1 H) 4.97 (dd, J=6.24, 2.93 Hz, 1 H) 4.37 (q, J=3.26 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=11.25, 3.42 Hz, 1 H) 3.82 (dd, J=11.25, 3.55 Hz, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 0.89 - 0.92 (m, 9 H) 0.08 (d, J=1.71 Hz, 6 H)

Etapa 2: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (TT-2)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 6 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-1** para generar **TT-2**. LCMS [M+1] 342; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (s, 1 H) 7.44 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.64 - 6.96 (m, 2 H) 5.96 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 5.28 (t, J=5.38 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.11, 1.83 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=12.47, 1.83 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=12.47, 2.20 Hz, 1 H) 1.66 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H)

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

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 7 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-2** para generar **TT-3**. LCMS [M+1] 356.

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

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 8 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-3** para generar **TT-4**. LCMS [M+1] 399; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 6.64 - 6.97 (m, 3 H) 5.19 - 5.31 (m, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)

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

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 9 del Ejemplo 9 (Esquema C) con bromuro de (4-fluorofenil)magnesio y **TT-4** para generar **TT-5**. LCMS [M+1] 434; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 2 H) 7.39 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.01 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 6.57 - 6.88 (m, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 5.71 (dd, J=6.11, 2.08 Hz, 1 H) 5.48 (d, J=5.62 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 1.71 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H)

Etapa 6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (TT-6)

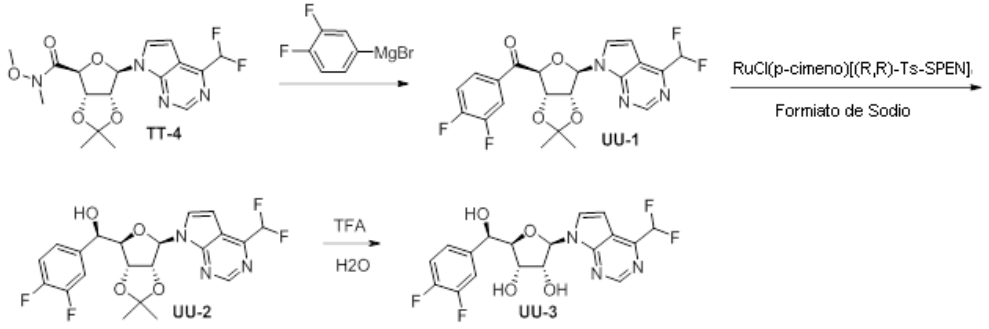
Se siguieron procedimientos similares a la etapa 10 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-5** para generar **TT-6**. LCMS [M+1] 436.

Etapa 7: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (TT-7)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-6** para generar **TT-7**. LCMS [M+1] 396; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.36 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 7.00 - 7.27 (m, 3 H) 6.80 (br. s., 1 H) 6.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.28 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 4.09 (br. s., 1 H) 3.96 (d, J=5.06 Hz, 1 H)

Ejemplo 97 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (UU-3)

Esquema UU



Etapa 1: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (UU-1)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 9 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-4** y bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio para generar **UU-1**. LCMS [M+1] 452; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1 H) 7.54 - 7.66 (m, 2 H) 7.36 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 6.53 - 6.88 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 5.74 (dd, J=6.05, 2.14 Hz, 1 H) 5.50 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 1.71 (s, 3 H) 1.47 (s, 3 H)

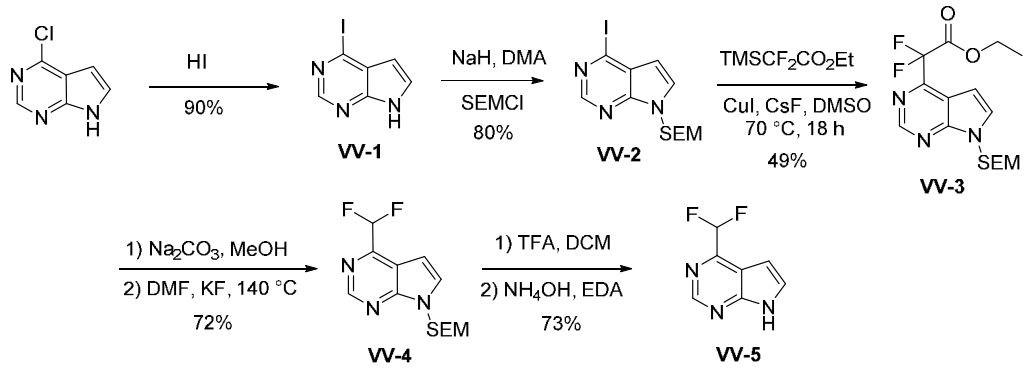
Etapa 2: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (UU-2)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 10 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **UU-1** para generar **UU-2**. LCMS [M+1] 454.

Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (UU-3)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando **UU-2** para generar **UU-3**. LCMS [M+1] 414; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1 H) 8.09 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 7.13 - 7.33 (m, 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 6.28 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.08 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 5.37 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 5.19 (d, J=4.18 Hz, 1 H) 4.82 (t, J=4.51 Hz, 1 H) 4.54 - 4.64 (m, 1 H) 4.16 (br. s., 1 H) 4.03 (d, J=5.06 Hz, 1 H)

Esquema VV



Etapa 1: 4-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-1)

Se enfrió ácido yodhídrico (10 ml) en un baño de hielo y luego se agregó 4-cloro-7H-pirrolo[2,3D]pirimidina (565 mg, 3,68 mmol) en 5 porciones. La suspensión amarilla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua y luego se secaron en alto vacío para obtener 1230 mg (90 %) de 4-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-1**) como la sal de HI. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.69 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (dd, J=2.4, 3.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H); LCMS [M+1] 246.

Etapa 2 : 4-iodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-2)

Se suspendió dispersión de hidruro de sodio (351 mg, 8,77 mmol, 60 %) en DMA (10 ml) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó por goteo 4-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-1**) (1,79 g, 7,31 mmol) como una solución en DMA (10 ml), y la agitación continuó en el baño de hielo durante 20 min. Se agregó por goteo SEMCL (1350 mg, 7,31 mmol, 1,44 ml) en una solución de DMA (5 ml), y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante un total de 2,5 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), luego se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando la columna ISCO de Si de 40 g con 0-40 % EtOAc/Hep para obtener 2,2 g (80 %) de 4-iodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-2**). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.82 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); LCMS [M+1] 376.

Etapa 3: 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (VV-3)

A un vial se agregaron 4-iodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-2**) (2000 mg, 5,329 mmol), yoduro de cobre(I) (1220 mg, 6,40 mmol) y fluoruro de potasio (433 mg, 7,46 mmol). El vial se tapó y se purgó con nitrógeno, y luego se agregaron DMSO (10,7 ml, c=0,5 M) y difluoro(trimetilsilil)acetato de etilo (2160 mg, 10,7 mmol, 1,74 ml). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, luego las capas se separaron, y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando la columna ISCO de Si de 24 g con 0-70 % EtOAc/Hep para obtener 975 mg (49 %) de 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (**VV-3**). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); LCMS [M+1] 372.

Etapa 4: 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-4)

A una solución de 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (**VV-3**) (96,0 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1 ml), se agregó carbonato de sodio (100 mg, 1 mmol, 0,5 ml, 2,0 M) a temperatura ambiente. Con la adición de la base, se formó un precipitado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se absorbió en agua (15 ml), luego el pH se ajustó a 4 con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (2 x 15). Los extractos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se disolvió en DMF (2,0 ml, c=0,086 M), y se agregó fluoruro de potasio (93,8 mg, 1,61 mmol). La reacción se calentó hasta 140 °C durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron para obtener 56 mg (72 %) de 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-4**). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.73 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.9 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H); LCMS [M+1] 300.

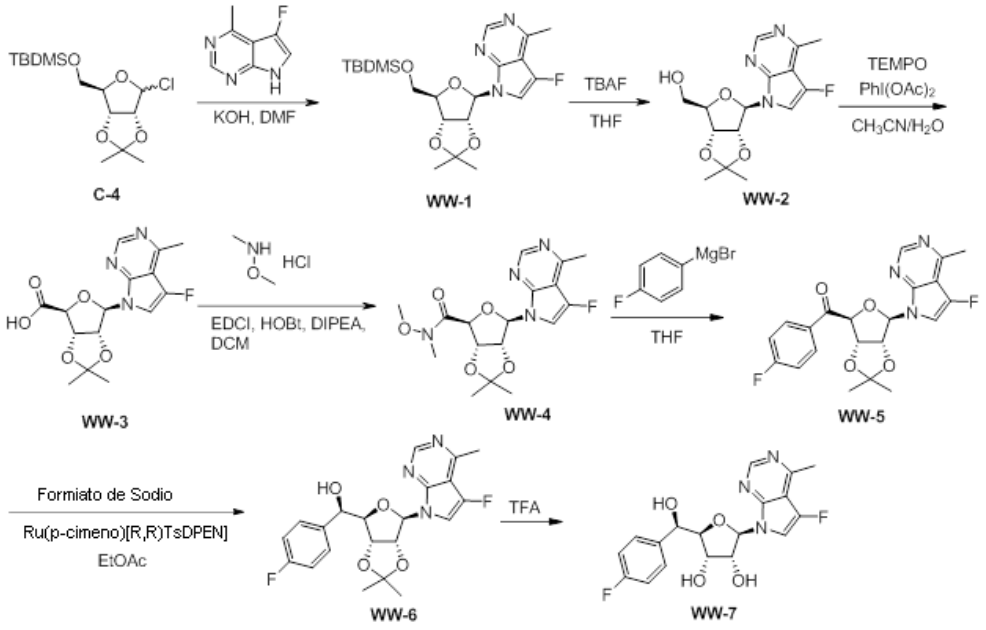
Etapa 5: 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-5)

A una solución de 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-4**) (56 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml), se agregó ácido trifluoroacético (740 mg, 6,5 mmol, 0,50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró y se secó en alto vacío. El sólido amarillo se disolvió en MeOH (1

ml), luego se agregaron hidróxido de amonio (328 mg, 2,62 mmol, 0,364 ml) y etilendiamina (5,63 mg, 0,0935 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a 7 con HCl 1 N, y luego se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron para obtener 23,0 mg (73 %) de 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **(VV-5**). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.51 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.18 (t, J=54.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.7 Hz, 1H); LCMS [M+1] 170.

Ejemplo 98 (2R,3R,4S,5R)-2-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (WW-7)

Esquema WW



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (WW-1)

5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7742–7747) se usó en un procedimiento similar a la etapa 4 en el Esquema C para generar **WW-1**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.46 (br. s., 1H),

5.02 - 4.89 (m, 2H), 4.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 - 0.04 (m, 6H)

Etapa 2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (WW-2)

La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a la etapa 6 en el Esquema C usando **WW-1** para generar **WW-2**. LCMS [M+1] 324

Etapa 3: Ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (WW-3)

La síntesis siguió procedimientos de oxidación similares a la etapa 7 en el Esquema C usando **WW-2** para generar **WW-3**.

Etapa 4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (WW-4)

La síntesis siguió procedimientos de formación de amida similares a la etapa 8 en el Esquema C usando **WW-3** para generar **WW-4**.

Etapa 5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (WW-5)

La síntesis siguió procedimientos de adición de Grignard similares a la etapa 9 en el Esquema C usando **WW-4** y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio para generar **WW-5**.

Etapa 6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (WW-6)

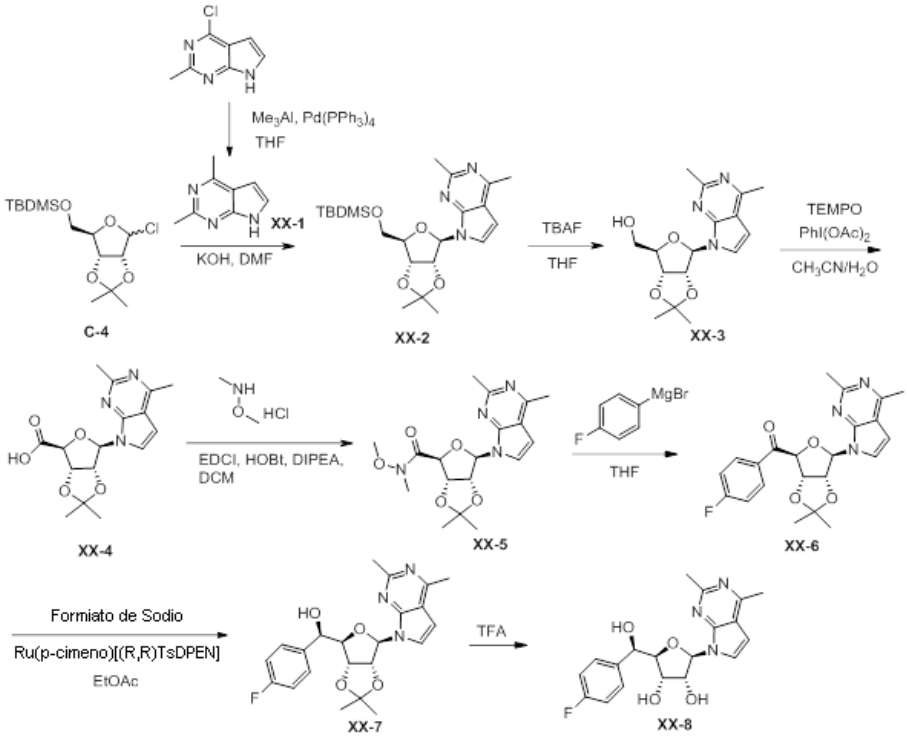
La síntesis siguió procedimientos de reducción similares a la etapa 10 en el Esquema C usando **WW-5** para generar **WW-6**. LCMS [M+1] 418

Etapa 7: (2R,3R,4S,5R)-2-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (WW-7)

La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a la etapa 11 en el Esquema C usando **WW-6** para generar **WW-7**. LCMS [M+1] 378; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5.9, 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)

Ejemplo 99 (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (XX-8)

Esquema XX



Etapa 1: Síntesis de 2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (XX-1)

A $Pd(PPh_3)_4$ (517 mg, 0,448 mmol) se agregó una solución de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *57*, 1097-1110) (1,5 g, 8,95 mmol) en THF seco (15 ml). La suspensión se desgasificó con N_2 cuatro veces. Se agregó una solución 2 M de trimetilaluminio (8,95 ml, 17,9 mmol) a la mezcla anterior en agua helada; después de la adición, la solución amarilla se calentó a 80 ^oC durante 16 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que SM se había consumido completamente y que una mancha principal se había formado. La mezcla se inactivó muy cuidadosamente con sal de Rochelle acuosa enfriada (15 ml) en agua helada, se generó una gran cantidad de gas, luego se diluyó con agua y EtOAc, la solución se filtró a través de celite. La fase de agua se volvió a extraer con EtOAc (6 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante biotage flash que se eluyó con DCM/MeOH = 1-5 % para obtener **XX-1** (0,9 g, 68,3 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.74 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.54 (br. s., 1H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-

dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (XX-2)

Se usó 2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**XX-1**) en un procedimiento similar a la etapa 4 en el Esquema C para generar **XX-2**.

Etapa 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (XX-3)

La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a la etapa 6 en el Esquema C usando **XX-2** para generar **XX-3**. LCMS [M+1] 320.

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

La síntesis siguió procedimientos de oxidación similares a la etapa 7 en el Esquema C usando **XX-3** para generar **XX-4**. LCMS [M+1] 334.

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

La síntesis siguió procedimientos de formación de amida similares a la etapa 8 en el Esquema C usando **XX-4** para generar **XX-5**.

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

La síntesis siguió procedimientos de adición de Grignard similares a la etapa 9 en el Esquema C usando **XX-5** y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio para generar **XX-6**.

Etapa 7: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (XX-7)

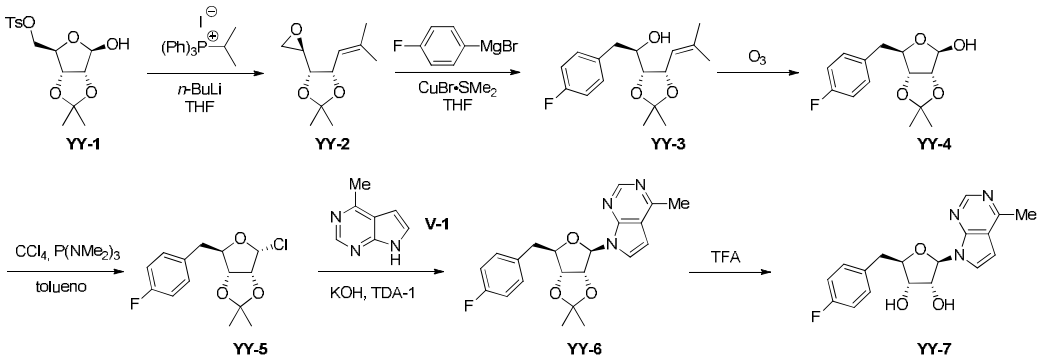
La síntesis siguió procedimientos de reducción similares a la etapa 10 en el Esquema C usando **XX-6** para generar **XX-7**. LCMS [M+1] 414.

Etapa 8: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (XX-8)

La síntesis siguió procedimientos similares a la etapa 11 en el Esquema C usando **XX-7** para generar **XX-8**. LCMS [M+1] 374; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.71 - 6.70 (m, 1H), 6.20 - 6.19 (m, 1H), 6.11 - 6.09 (m, 1H), 5.27 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.10 (m, 1H), 4.83 – 4.80 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.11 – 4.10 (m, 1H), 4.01 – 4.00 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

Ejemplo 100 (2R,3S,4R,5R)-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (YY-7)

Esquema YY



Etapa 1: Síntesis de (4S,5S)-2,2-dimetil-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-((R)-oxiran-2-il)-1,3-dioxolano (YY-2)

A un matraz de fondo redondo secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un desecador, se agregó yoduro de trifenilisopropilfosfonio (13,2 g, 30,6 mmol) y THF (23 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y luego se agregó por goteo *n*-butil litio (12 ml, 30 mmol, 2,5 M en hexano). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, en cuyo momento se obtuvo una solución de iluro de color rojo oscuro. A la solución de iluro se agregó **YY-1** crudo (*Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 3567) (4,58 g) como una solución en THF (15 ml). El baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, el análisis de TLC indicó que no había ningún material de inicio. La reacción se inactivó con la adición suave de agua (~100 ml), lo cual generó la precipitación de óxido de trifenilfosfina. Los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de celite y se enjuagaron con varias porciones de MTBE. El filtrado se transfirió a una ampolla de decantación, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 3 porciones de MTBE. 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 hept. con respecto a 40 % de MTBE/hept., fracciones de 20 ml) para obtener el compuesto del título **YY-2** (0,56 g, 21 % en 3 etapas de d-ribosa) como un aceite amarillo pálido. TLC (30 % de EtOAc/Hept): Rf = 0.34 (producto visualizado con tinción con $KMnO_4$); ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.36-5.48 (m, 1H), 5.01 (dd, J=6.24, 8.80 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.00 (ddd, J=2.69, 4.07, 7.06 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=3.97, 5.07 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=2.57, 5.01 Hz, 1H), 1.83 (d, J=0.86 Hz, 3H), 1.77 (d, J=1.22 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol (YY-3)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregó complejo bromuro de cobre-sulfuro de dimetilo (697 mg, 3,39 mmol). El vial se purgó con un flujo de argón durante ~5 minutos, y se agregó THF (8 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se agregó bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (7,0 ml, 7,0 mmol, 1,0 M en THF). La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y luego se agregó **YY-2** (0,56 g, 2,8 mmol) como una solución en THF (6 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más, en cuyo momento el análisis de TLC mostró que no había ningún material de inicio. La reacción se inactivó con la adición por goteo de NH_4Cl acuoso saturado y se transfirió a una ampolla de decantación con agua. La solución acuosa se extrajo con 4 porciones de EtOAc. 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 hept. con respecto a 40 % de MTBE/Hept., fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **YY-3** (0,57 g, 69 %) como un aceite incoloro. TLC (20 % de EtOAc/Hept.): Rf = 0.34; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.24 (dd, J=5.62, 8.31 Hz, 2H), 6.95-7.06 (m, 3H), 5.40 (d, J=9.29 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=6.30, 9.23 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=6.30, 8.62 Hz, 1H), 3.83 (dt, J=2.81, 8.56 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=2.57, 14.06 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=8.56, 13.94 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de (3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (YY-4)

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **YY-3** (0,57 g, 1,9 mmol), se agregaron DCM (10 ml) y MeOH (10 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se sometió a aspersión con un flujo de ozono. Después de la aspersión continua durante 1 hora, el análisis de TLC mostró que no había ningún material de inicio. La reacción se sometió a aspersión con nitrógeno durante ~15 minutos, y luego se agregó dimetilsulfuro (1,4 ml, 19 mmol). El baño de hielo se retiró, y la solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de SiO_2, Isco, 100 % de hept. con respecto a 40 % de EtOAc/Hept., fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **YY-4** (0,42 g, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.16-7.24 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 5.48 (d, J=2.57 Hz, 1H), 4.71 (d, J=5.87 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.75 Hz, 1H), 4.45 (t, J=7.89 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=8.44, 14.43 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=7.58, 13.82 Hz, 1H), 2.65 (d, J=2.81 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de (3aR,4R,6R,6aR)-4-cloro-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol (YY-5)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron **YY-4** (226 mg, 0,841 mmol), tolueno (1,9 ml) y tetracloruro de carbono (0,11 ml, 1,09 mmol). La solución se enfrió a -50 °C, y se agregó por goteo hexametiltriaminofosfina (0,23 ml, 1,26 mmol). Después de completar la adición, el vial se transfirió a un baño de hielo, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con salmuera helada (0,5 ml), y la fase orgánica se separó con una pipeta. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), y la solución cruda de cloruro **YY-5** se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (YY-6)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron pirrolopirimidina **V-1** (75,0 mg, 0,56 mmol), hidróxido de potasio (70,7 mg, 1,26 mmol), tolueno (2,3 ml), acetonitrilo (0,38 ml) y TDA-1 (0,11 ml, 0,34 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento la solución cruda de cloruro **YY-5** se agregó al vial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso semisaturado y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. El producto se extrajo con 3 porciones de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas 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 hept. con respecto a 100 % de EtOAc, 9 ml de fracciones) para obtener el compuesto del título **YY-6** (120 mg, 55 % en 2 etapas) como una goma amarilla. LCMS [M+H] 384; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.87 (s, 1H), 7.04 – 7.18 (m, 2H), 6.88 – 7.03 (m, 2H), 6.72 (br. s, 1H), 6.25 (d, J=2.57 Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6.30, 4.46 Hz, 1H), 4.34 – 4.47 (m, 1H), 2.83-3.12 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

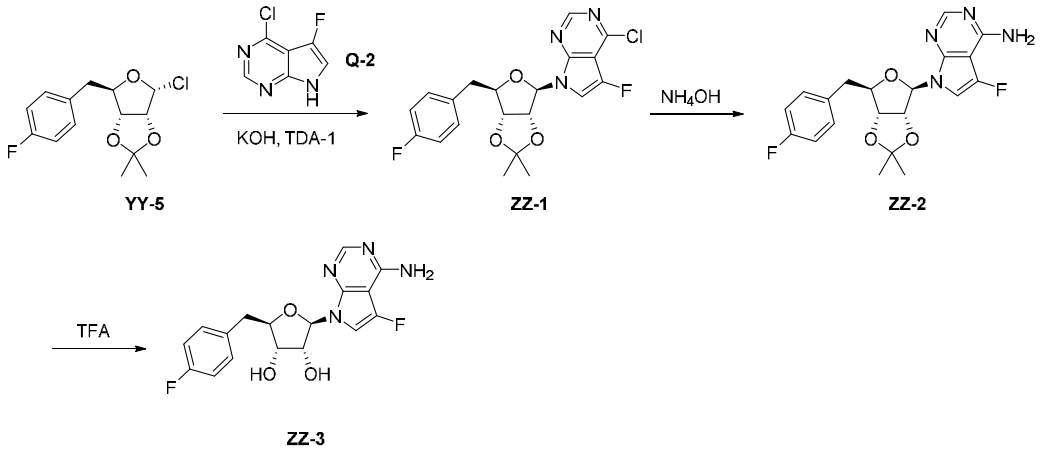
Etapa 6: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (YY-7)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **YY-6** (120 mg, 0,313 mmol), se agregaron agua (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 3 porciones de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo

crudo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna ZymorSpher HADP, columna 4,6 x 150 mm con 10 % a 50 % de MeOH, 3,0 ml/min) para obtener el compuesto del título **YY-7** (35,2 mg, 33 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 344; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.50, 8.44 Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.80 Hz, 2H), 6.73 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.65 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, J=4.89 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.09 (dd, J=4.65, 14.18 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=6.36, 13.94 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); ^{19}F PCD NMR (376 MHz, METANOL-d4) δ ppm -119.11 (s, 1F).

Ejemplo 101 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(4-fluorobencil)tetrahidrofuran-3,4-diol (ZZ-3)

Esquema ZZ



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ZZ-1)

A un vial de reacción secado en el horno, equipado con una barra agitadora magnética y enfriado en un flujo de argón, se agregaron pirolopirimidina **Q-2** (64 mg, 0,37 mmol), hidróxido de potasio (46,9 mg, 0,835 mmol), tolueno (1,59 ml), acetonitrilo (0,26 ml) y TDA-1 (71 µl, 0,223 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento se agregó una solución cruda de cloruro **YY-5**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso semisaturado y se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc. El producto se extrajo con 3 porciones de EtOAc, y 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 hept. con respecto a 100

% de EtOAc, fracciones de 9 ml) para obtener el compuesto del título **ZZ-1** (60,5 mg, 38 % en 2 etapas) como una goma incolora. LCMS [M+H] 422; ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.12 (dd, J=5.44, 8.50 Hz, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.81 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.57 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=2.81, 6.60 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=4.34, 6.54 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 2.98 (dq, J=6.30, 14.28 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 5-fluoro-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (ZZ-2)

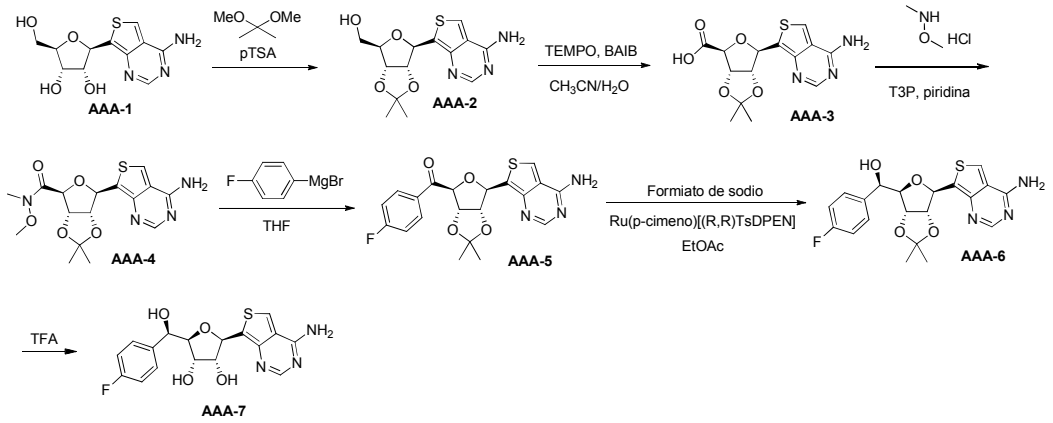
Un vial para microondas, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **ZZ-1** (60,5 mg, 0,143 mmol), se cargó con dioxano (0,36 ml) e hidróxido de amonio (0,36 ml). El vial se selló con una tapa de teflón y se colocó en un bloque de calentamiento. La reacción se calentó a 120 °C durante 22 horas. La reacción se liofilizó, y el producto crudo **ZZ-2** (65,7 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H] 403

Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(4-fluorobencil)tetrahidrofuran-3,4-diol (ZZ-3)

A un vial de reacción, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **ZZ-2** crudo (65,7 mg), se agregó agua (0,7 ml), y luego se agregó por goteo ácido trifluoroacético (0,7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se transfirió a una ampolla de decantación con EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 3 porciones de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con 1 porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna ZymorSpher HADP 150 x 21,2 mm, 20-30 % de MeOH, 60 ml/min) para obtener el compuesto del título **ZZ-3** (19,6 mg) como un sólido blanco. LCMS [M+H] 363; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.72, 8.46 Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.37 Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.88 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.06 (d, J=5.12 Hz, 1H), 4.31 (t, J=5.47 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.93 (t, J=4.53 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.04, 14.09 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=8.20, 14.18 Hz, 1H).

Ejemplo 102 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (AAA-7)

Esquema AAA



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (AAA-2)

A una suspensión de **AAA-1** (*Journal of American Chemistry Society*, **2011**, *133*, 14912) (243 mg, 0,858 mmol) en acetona (8,58 ml, 1 M), se agregaron dimetioxipropano (0,737 ml, 6,00 mmol) y PTSA (163 mg, 0,858 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó en una columna ISCO de 12 g que se eluyó con 100 % de EtOAc y 10 % de MeOH/EtOAc para obtener una goma transparente **AAA-2** (80 mg, 29 %, anómero beta). LCMS [M+1] 324; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 5.49 (d, J=5.26 Hz, 1 H), 4.89 - 4.95 (m, 1 H), 4.86 (dd, J=6.30, 3.00 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=3.18 Hz, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)

Etapa 2: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (AAA-3)

En un matraz de fondo redondo se agregaron **AAA-2** (86 mg, 0,27 mmol), acetonitrilo (2,8 ml) y agua (0,7 ml). La solución se enfrió a 0 ^{o}C (baño de hielo), se agregaron diacetoxiiodobenceno (BAIB, 188 mg, 0,585 mmol) y luego TEMPO (8,31 mg, 0,05 mmol), y se agitó a 0 ^{o}C (solución amarilla transparente). Después de 2,5 horas, LCMS mostró una conversión en el ácido completa. La reacción se concentró y se usó como crudo (**AAA-3**) para la siguiente reacción (formación de amida de Weinreb); LCMS [M+1] 338.

Etapa 3: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (AAA-4)

En un matraz de fondo redondo se agregaron **AAA-3** (80 mg, 0,24 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (115 mg, 1,18 mmol), THF (2 ml) y piridina (0,095 ml, 1,18

mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó por goteo T3P (50 % en EtOAc, 0,3 ml, 0,5 mmol). En la cuarta gota (viscosa), apareció una goma. Se agregaron otros 5 eq. de piridina (0,095 ml, 1,18 mmol). El baño de hielo se retiró, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró la masa del producto en una región muy polar. Se concentró y se usó como **AAA-4** crudo (96 mg) en la siguiente reacción. LCMS [M+1] 381.

Etapa 4: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (AAA-5)

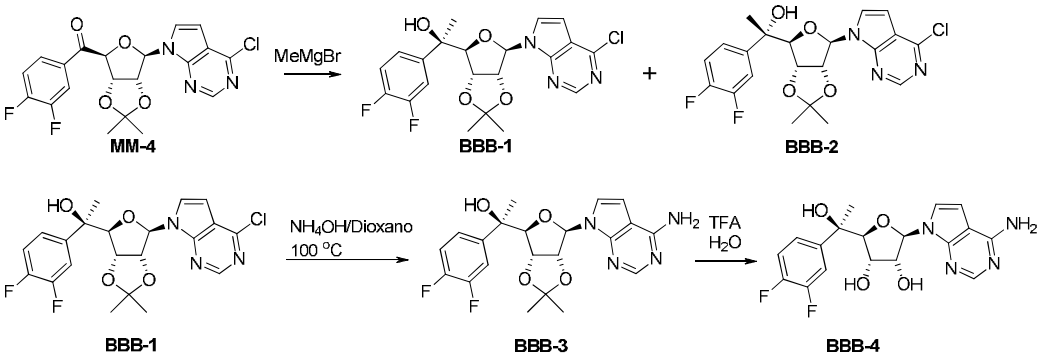
En un vial seco que contenía **AAA-4** (96 mg, 0,25 mmol) y THF (2 ml), enfriado a 0 °C con un baño de hielo, se agregó por goteo bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,75 ml, 0,756 mmol, 1M en THF) a 0 °C. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con NH_4Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El material crudo se purificó en una columna ISCO de 12 g, 0-100 % EtOAc/heptanos, luego 10 % de MeOH/EtOAc para obtener **AAA-5** como un aceite (6 mg, 6 %). LCMS [M+1] 416

Etapa 5-6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (AAA-6) y **(2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (AAA-7)**

A un vial para microondas de fondo cónico, equipado con una barra agitadora magnética y que contenía **AAA-5** (6 mg, 0,01 mmol), se agregaron formiato de sodio (40 mg, 0,578 mmol) y Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (0,1 mg, 0,001 mmol). Se purgó con argón. Se agregaron agua (0,240 ml, purgada con argón durante 30 min) y EtOAc (0,06 ml, purgado con argón durante 30 min), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. LCMS mostró el producto **AAA-6**. La reacción se concentró hasta secarse para obtener un aceite marrón. Se agregaron 2 ml de TFA y 1 ml de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS mostró el producto **AAA-7**. Se concentró y se obtuvo una base libre con una columna SCX (que se eluyó con MeOH, luego 10 % de NH_3/MeOH). El producto crudo luego se purificó mediante SFC para obtener **AAA-7**. LCMS [M+1] 378.

Ejemplo 103 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (BBB-4)

Esquema BBB



Etapa 1: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-1) y (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-2)

A una solución de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (**MM-4**) (200 mg, 0,456 mmol) en THF seco (4,5 ml, c=0,10 M) a temperatura ambiente, se agregó bromuro de metilmagnesio (0,765 ml, 2,29 mmol, 3,0 M); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla se agregó lentamente NH_4Cl acuoso (40 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). El extracto se combinó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna con 30 % de EtOAc/heptano, para obtener 170 mg (82 % de rendimiento) de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-1**) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 452; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.58 (s, 4 H) 4.67 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 5.12 - 5.17 (m, 1 H) 5.86 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.18 - 7.22 (m, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 1 H) 8.72 (s, 1 H). La elución con 40 % de EtOAc/heptano produjo 26 mg (13 % de rendimiento) de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-2**) como un aceite.

LCMS [M+1] 452; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (s, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 4.64 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.66, 4.46 Hz, 1 H) 5.30 (dd, J=6.72, 2.57 Hz,

1 H) 5.78 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 8.71 (s, 1 H).

Etapa 2: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-3)

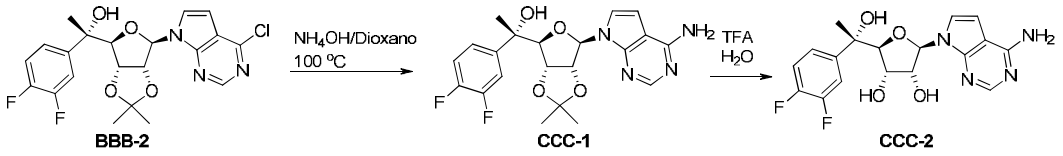
Se disolvió (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (170 mg, 0,376 mmol) en 5 ml de dioxano, se agregaron 5 ml de hidróxido de amonio; el recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se agregó H_2O, se extrajo con EtOAc, se purificó mediante cromatografía en columna con 70-80 % EtOAc/heptano para obtener 159 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro (**BBB-3**) que se solidificó al vacío.
LCMS [M+1] 433; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 4.49 - 4.56 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 5.16 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 5.81 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 2 H) 6.51 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.90, 8.19 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.48 (ddd, J=11.98, 7.76, 2.14 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (BBB-4)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C). LCMS [M+1] 393;
1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.41 (s, 2 H) 3.68 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.13 (s, 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 5.17 (br. s., 1 H) 5.86 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.47 (br. s., 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H)

Ejemplo 104 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (CCC-2)

Esquema CCC



Etapa 1: Síntesis de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (CCC-2)

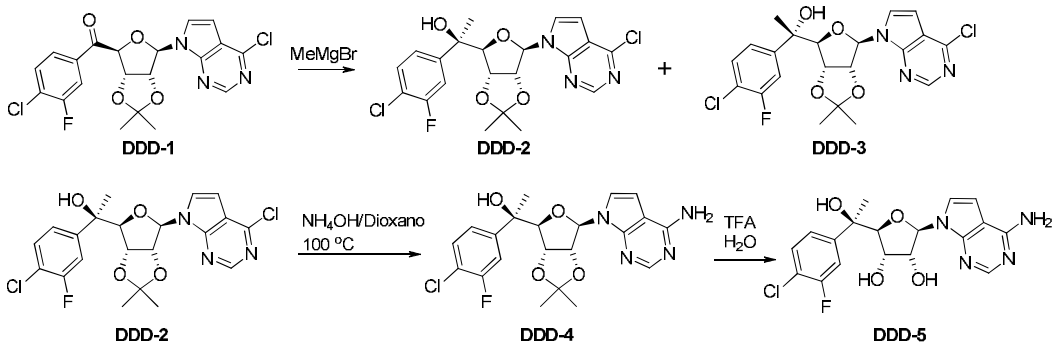
Se disolvió (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-2**) (26 mg, 0,058 mmol) en 1 ml de dioxano, se agregó 1 ml de hidróxido de amonio; el recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se agregó H2O, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 25 mg (100 % de rendimiento) de **CCC-1** como un aceite.
LCMS [M+1] 433; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 4.62 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.60, 4.52 Hz, 1 H) 5.28 (dd, J=6.60, 2.32 Hz, 1 H) 5.61 (br. s., 2 H) 5.69 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 (ddd, J=11.92, 7.64, 2.20 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (CCC-2)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C). LCMS [M+1] 393;
1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.48 (s, 3 H) 4.17 (s, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 2 H) 5.93 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.56 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H)

Ejemplo 105 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (DDD-5)

Esquema DDD



Etapa 1: Síntesis de (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (DDD-2) y (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (DDD-3)

A una solución de (4-cloro-3-fluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (**DDD-1**, Esquema DDD preparado de manera similar a **MM-4** usando bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio) (230 mg, 0,509 mmol) en THF seco (5,0 ml, c=0,10 M) a temperatura ambiente, se agregó bromuro de metilmagnesio (0,848 ml, 2,54 mmol, 3,0 M); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla se agregó lentamente NH_4Cl acuoso (40 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). El extracto se combinó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna con 25 % de EtOAc/heptano para obtener 175 mg (73,5 % de rendimiento) de (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (**DDD-2**) como un sólido blanco.

LCMS [M+1] 468; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 4.56 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=6.11, 1.10 Hz, 1 H) 5.15 (t, J=5.75 Hz, 1 H) 5.86 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.34 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 8.72 (s, 1 H).

La elución con 30 % de EtOAc/heptano produjo 26 mg (11 % de rendimiento) de (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (**DDD-3**) como un aceite.

LCMS [M+1] 468; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (s, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 4.65 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.66, 4.46 Hz, 1 H) 5.30 (dd, J=6.72, 2.57 Hz, 1 H) 5.77 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.19 - 7.24

(m, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 8.71 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (DDD-4)

Se disolvió (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (175 mg, 0,374 mmol) en 5 ml de dioxano, se agregaron 5 ml de hidróxido de amonio; el recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se agregó H_2O, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4y se concentraron para obtener 168 mg (100 % de rendimiento) de **DDD-4** como un aceite.

LCMS [M+1] 449; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (s, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 4.52 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 4.62 - 4.68 (m, 1 H) 5.09 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.17 (br. s., 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H)

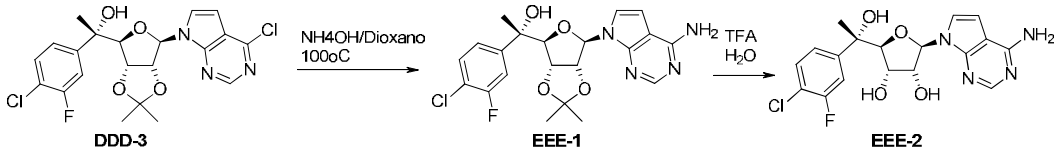
Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (DDD-5)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C). LCMS [M+1] 409;

1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.41 (s, 3 H) 3.67 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 4.13 (s, 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.86 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 7.40 - 7.42 (m, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 8.13 (br. s., 1 H)

Ejemplo 106 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (EEE-2)

Esquema EEE



Etapa 1: Síntesis de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (EEE-1)

Se disolvió (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (26 mg, 0,056 mmol) en 1 ml de dioxano, se agregó 1 ml de hidróxido de amonio; el recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se agregó H_2O, y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 25 mg (100 % de rendimiento) de **EEE-1** como un aceite.

LCMS [M+1] 449; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 4.62 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.48, 4.52 Hz, 1 H)5.28 (dd, J=6.60, 2.32 Hz, 1 H) 5.69 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 5.77 (br. s., 2 H) 6.34 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.38, 1.77

Hz, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 8.31 (br. s., 1 H)

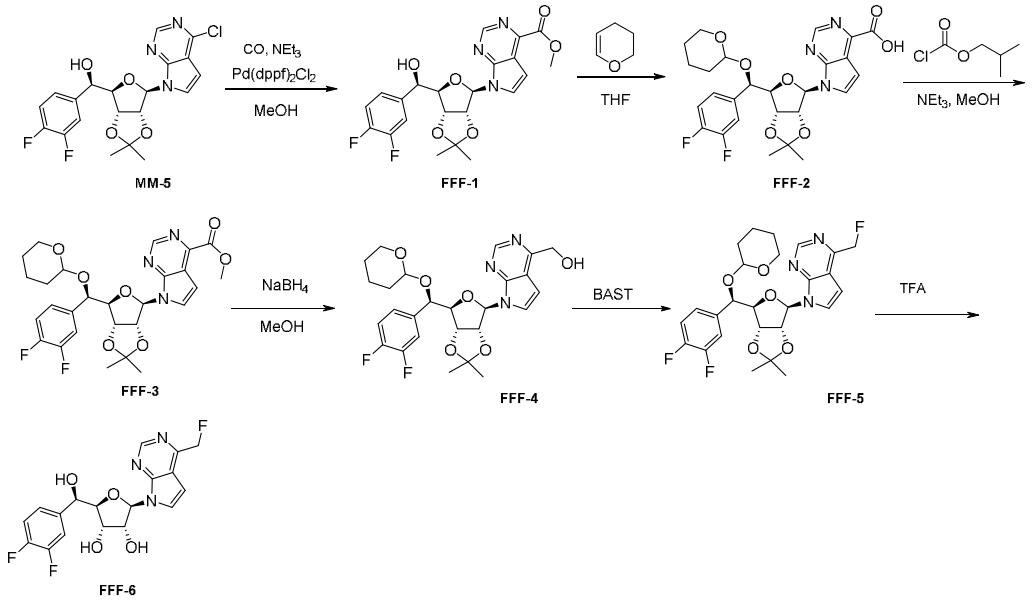
Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (EEE-2)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 11 del Ejemplo 9 (Esquema C). LCMS [M+1] 409;

1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.48 (s, 3 H) 4.20 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=5.39, 1.43 Hz, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 5.34 (br. s., 2 H) 5.89 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.29 (dd, =8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.51 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H)

Ejemplo 107 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(fluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FFF-6)

Esquema FFF



Etapa 1 – Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo (FFF-1)

Una mezcla de **MM-5** (Esquema FFF) (500 mg, 1,14 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (167 mg, 0,228 mmol) y Et_3N (462 mg, 4,57 mmol) en MeOH (50 ml) se desgasificó con CO cuatro veces. La mezcla se agitó a 100 ^oC en CO (2 MPa) en una autoclave durante 20 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado y que el producto estaba limpio. La mezcla 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 100 % para obtener **FFF-1** (500 mg, 94,9 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 462 ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (s, 1H), 7.48 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.8, 11.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.94 (dd, J=1.4, 6.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de ácido 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico (FFF-2)

A una solución de **FFF-1** (300 mg, 0,60 mmol) y PPTS (32,7 mg, 0,13 mmol) en THF (3 ml), se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (109 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 1 h. La mezcla se agitó

a temperatura ambiente en N_2 durante 12 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la relación de SM: producto era alrededor de 5:1. Se agregaron $CuSO_4$ (1 eq) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,09 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 para obtener **FFF-2** (120 mg, 34,7 %) como un sólido. LCMS [M+1] 532

Etapa 3 – Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo (FFF-3)

A una solución de **FFF-2** (110 mg, 0,207 mmol) y Et_3N (83,8 mg, 0,828 mmol) en THF seco (2 ml), se agregó cloroformiato de isobutilo (56,5 mg, 0,414 mmol) a 0 ^oC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 1 h. A la mezcla se agregó MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se había formado una nueva mancha. La mezcla se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **FFF-3** (100 mg, 88 %) como una goma y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+23] 568

Etapa 4 – Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol (FFF-4)

A una solución de **FFF-3** (150 mg, 3,96 mmol) en MeOH (15 ml), se agregó $NaBH_4$ (150 mg, 3,96 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido y que una nueva mancha se había formado. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para obtener **FFF-4** (90 mg, 63,2 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 518

Etapa 5 – Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-(fluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FFF-5)

A una solución **FFF-4** (50 mg, 0,0966 mmol) en DCM seco (5 ml) se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (150 mg, 0,678 mmol) a -70 ^oC. La solución amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 2 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM

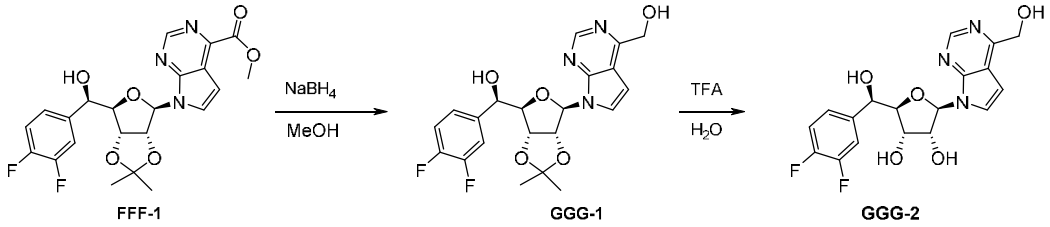
se había consumido y que el pico principal tenía la masa deseada. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 50 % para obtener **FFF-5** (25 mg, 50 %) como un sólido blanco. LMCS [M+1] 520

Etapa 6 – Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(fluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FFF-6)

Al compuesto **FFF-5** (25 mg, 0,0481 mmol) se agregó TFA/H_2O (1 ml/ 1 ml) a temperatura ambiente (25 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 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 $MgSO_4$ y se concentró al vacío para obtener el crudo (18 mg). El crudo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:11) para obtener **FFF-6** (13 mg, 68,3 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 396; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.33 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.81 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.14 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J=5.5 Hz, 1H)

Ejemplo 108 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GGG-2)

Esquema GGG



Etapa 1 – Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (GGG-1)

A una solución de **FFF-1** (Esquema GGG) (200 mg) en MeOH (30 ml), se agregó $NaBH_4$ (492 mg, 13 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para retirar

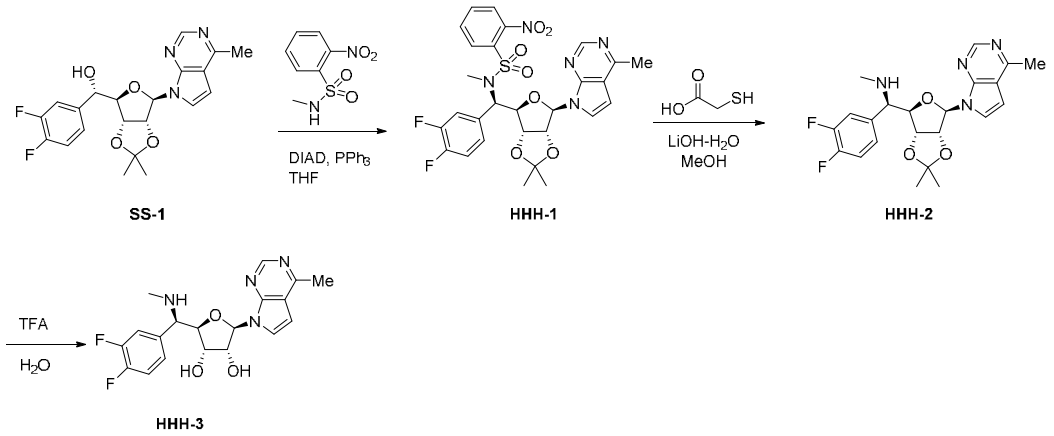
la mayor parte de MeOH. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material crudo, que se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 2:3) para obtener **GGG-1** (80 mg, 42,6 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 434; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.88 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.61 (br. s., 1H), 5.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 5.16 - 5.02 (m, 3H), 4.94 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 2 – Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GGG-2)

A una solución de TFA/H_2O (2 ml/ 2 ml) se agregó **GGG-1** (60 mg, 0,138 mmol) a 0 ^oC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (30 ^oC) durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **GGG-2** (45 mg, 83 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 394 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.61 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J=5.5 Hz, 1H)

Ejemplo 109 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (HHH-3)

Esquema HHH



Etapa 1: Síntesis de N-((R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-N-metil-2-nitrobencensulfonamida (HHH-1)

En un matraz de fondo redondo se agregaron **SS-1** (Esquema HHH) (100,0 mg, 0,240 mmol), N-metil-2-nitrobencensulfonamida (62,2 mg, 0,287 mmol), trifenilfosfina (94,3 mg, 0,359 mmol) y THF (17,3 mg, 0,240 mmol, 1,20 ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió hasta 0 ^{o}C en un baño de hielo. Se agregó por goteo DIAD (77,3 mg, 0,359 mmol, 0,0740 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LCMS mostró una conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **HHH-1** como un sólido (57 mg, 39 %). LCMS [M+1] 616; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=2.5, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=4.2, 6.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=4.2, 8.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-metilmetanamina (HHH-2)

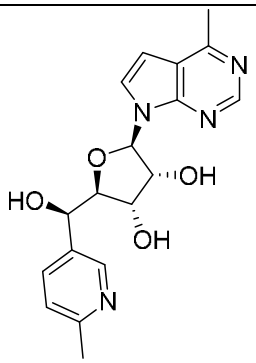
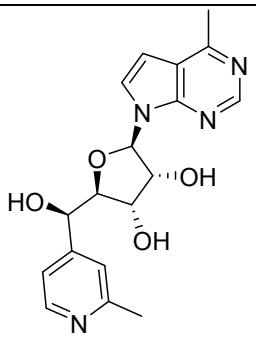
Una suspensión **HHH-1** (57,0 mg, 0,093 mmol) en MeOH se trató con ácido mercaptoacético (0,020 ml, 0,277 mmol) e hidróxido de litio hidrato (23,3 mg, 0,556 mmol). La reacción se agitó a 55 ^{o}C durante 24 h. La reacción se hizo pasar directamente a una columna SCX, primero se purgó con MeOH, luego con 10 % de NH_3 7 N/MeOH para obtener el producto (**HHH-2**) como un aceite transparente. LCMS [M+1] 431

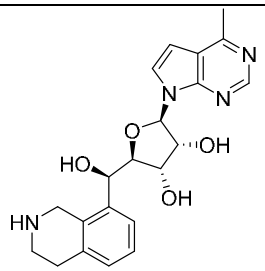
Etapa 3: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (HHH-3)

El aceite crudo transparente **HHH-2** se disolvió en TFA y agua (1 ml de cada uno) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se hizo pasar directamente a una columna SCX, primero se purgó con MeOH, luego con 10 % de NH_3 7 N/MeOH para obtener el producto como un aceite transparente. Se purificó mediante SFC para obtener **HHH-3** como un sólido blanco (17,4 mg, 48 %) LCMS [M+1] 391; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.48 (q, J=6.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m,

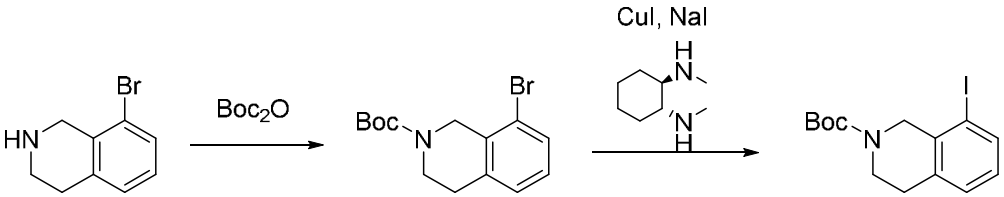
1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

La síntesis de los **Ejemplos 110-112** siguió procedimientos similares a las etapas 9-11 del Ejemplo 9 (Esquema C) usando el haluro de arilo adecuado para producir el reactivo de Grignard. Los procedimientos para producir el haluro de arilo que se usó para el Ejemplo 112 aparecen más adelante.

Ejemplo 110		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=5.3, 6.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=2.3, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.3, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
Ejemplo 111		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.3, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J=3.1 Hz, 1H), 4.20 (tt, J=1.0, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

Ejemplo 112		397 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 - 5.94 (m, 1H), 4.82 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.24 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)

Síntesis de 8-iodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (utilizado en el Ejemplo 112)



Etapa 1: Síntesis de 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

A la solución de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina HCl (1 g, 4,72 mmol) en DCM (20 ml), se agregaron Boc_2O (1030 mg, 4,72 mmol) y NEt_3 (960 mg, 9,43 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo (2000 mg). El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 30 % para obtener el producto deseado (1,36 mg, 94 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.64 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

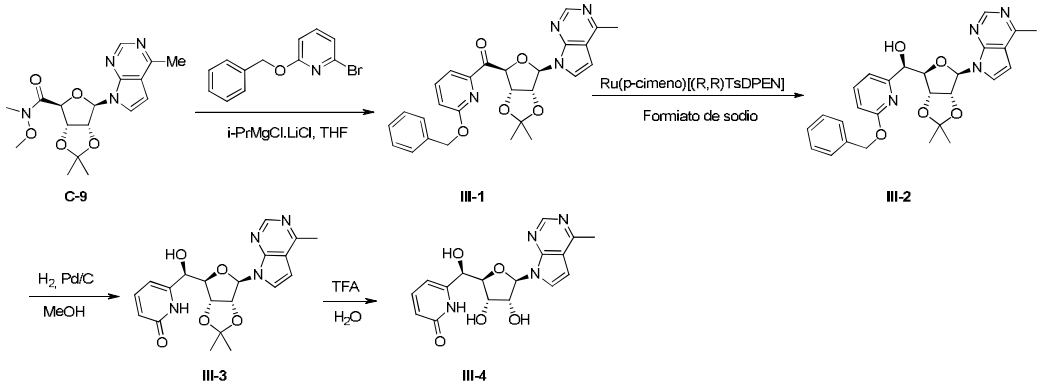
Etapa 2: Síntesis de 8-iodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1,60 mmol), NaI (720 mg, 4,80 mmol), CuI (45,8 mg, 0,240 mmol) y trans-N,N-dimetilciclohexandiamina (68 mg, 0,48 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con N_2

durante 10 min. La suspensión amarilla resultante se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 20 horas. LCMS mostró 50 % de conversión, por ende, se agregaron NaI (720 mg, 4,80 mmol), CuI (45,8 mg, 0,24 mmol) y trans-N,N-dimetilciclohexandiamina (68 mg, 0,40 mmol) adicionales, y luego se purgó con N_2 durante 10 min. La suspensión amarilla resultante se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto 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 el producto (450 mg, 78 %) como un aceite amarillo claro. LCMS [M-tBu] 304; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.62 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.81 (br. s., 2H), 1.50 (s, 9H)

Ejemplo 113 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (III-4)

Esquema III



Etapa 1: Síntesis de (6-(benciloxi)piridin-2-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (III-1)

A una solución de 2-(benciloxi)-6-bromopiridina (437 mg, 1,66 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó n-BuLi 2,5 M (0,662 ml, 1,66 mmol) a -65 °C. La suspensión amarilla se agitó a -65 °C durante 1 h. Se agregó una solución de **C-9** (150 mg, 0,414 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha nueva adecuada. La mezcla se vertió en agua (20 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 el material crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 487.

Etapa 2: Síntesis de (R)-(6-(benciloxi)piridin-2-il)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (III-2)

Una mezcla de color amarillo claro de **III-1** crudo (411 mg, 0,41 mmol) en EtOAc (2,5 ml) y formiato de sodio acuoso 2,5 M (11,6 ml, 29 mmol) se purgó con N_2 durante 5 min. A la mezcla se agregó Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol) a temperatura ambiente (20 ^oC). La mezcla amarilla resultante se agitó en N_2 a temperatura ambiente (20 ^oC) durante 20 horas. La mezcla 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. 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 (80 mg, 40 % en dos etapas) como una goma marrón. LCMS [M+1] 489; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J=2.8 Hz, 2H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de 6-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (III-3)

Una mezcla de **III-2** (80 mg, 0,16 mmol) y Pd/C (35 mg, 0,0164 mmol) en MeOH (4 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 ^oC) en un globo de H_2 durante 16 horas. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para obtener el producto (60 mg, 92 %) como una goma marrón. LCMS [M+1] 399; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.53 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.43 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.21 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.85 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

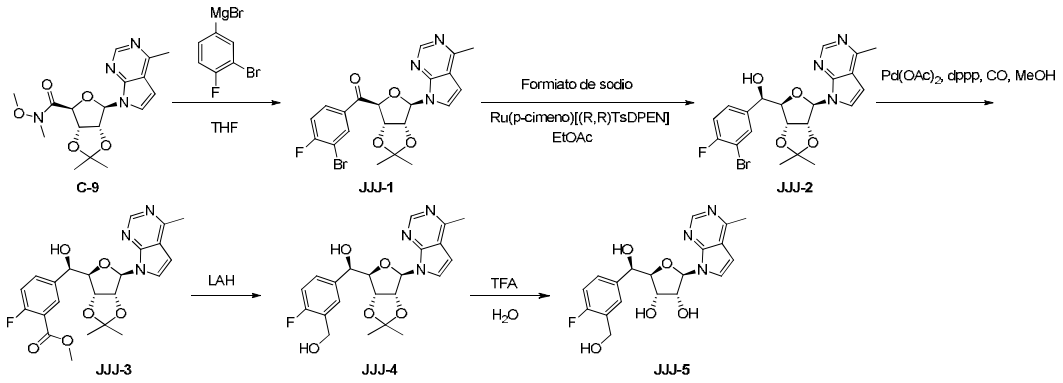
Etapa 4: Síntesis de 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (III-4)

A **III-3** (60 mg, 0,151 mmol) se agregó TFA/H_2O (1 ml/ 1 ml, previamente enfriado a 0 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 2 horas. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido, y se observó un pico (0,15 min). La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 (10 ml). La acuosa se saturó con NaCl y

se extrajo con EtOcA/THF (5 ml/5 ml x 6). El extracto se secó en Na_2SO_4 durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (25 mg, 43 %). LCMS [M+1] 359; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.43 (br. s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 6.84 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.32 (br. s, 2H), 6.19 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.31 (br. s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)

Ejemplo 114 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJJ-5)

Esquema JJJ



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

A una solución incolora de bromuro de (3-bromo-4-fluorofenil) magnesio (1 g, 3,3 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (3,4 ml, 4,4 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -20 °-40 °C durante 1 h, en donde la reacción se tornó amarilla. Se agregó **C-9** (400 mg, 1,1 mmol) en THF (6 ml), y la mezcla se tornó roja y se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el producto crudo (445 mg, 85 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 476

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

La solución de **JJJ-1** crudo (445 mg, 0,93 mmol) y formiato de sodio (2540 mg, 37,4 mmol) en EtOAc/H_2O (3,2 ml/12 ml) se purgó con N_2 durante 30 min, luego se agregó Ru(p-cimeno) [(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 24 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que el material de inicio se había consumido completamente y que la nueva mancha se había formado (el compuesto deseado). La reacción se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10-60 %) para obtener **JJJ-2** (300 mg, 67 %) como un sólido marrón. LCMS [M+1] 478; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.77 (td, J=0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1.3, 6.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (br. s., 3H)

Etapa 3: Síntesis de 5-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzoato de metilo (JJJ-3)

En un tubo sellado se cargó una solución de **JJJ-2** (150 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 ml) y DMF (5 ml). Se agregaron $Pd(OAc)_2$ (49 mg, 0,22 mmol), DPPP (91 mg, 0,22 mmol) y luego Et_3N (95 mg, 0,94 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con CO tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 ^oC en 3 MPa de CO durante 16 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que había alrededor de 50 % de material de inicio y que la nueva mancha era el producto deseado. La reacción se detuvo, y el solvente se retiró. El residuo se purificó mediante columna flash para obtener **JJJ-3** (26 mg, 27 %) y material de inicio (50 mg). LCMS [M+1] 458; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.71 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

Etapa 4: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)metanol (JJJ-4)

A una solución de **JJJ-3** (26 mg, 0,06 mmol) en THF seco (1 ml), se agregó LAH (7 mg, 0,17 mmol) en N_2 en una porción a 0 ^oC. La suspensión amarilla resultante se agitó a 10 ^oC durante 2 h. TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que la reacción estaba casi completa, luego se inactivó con EtOAc y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para

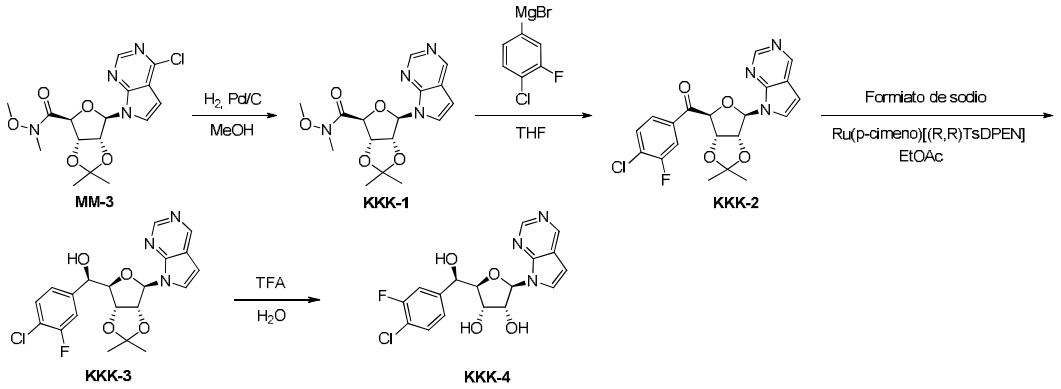
obtener el producto **JJJ-4** (15 mg, 61 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 430

Etapa 5: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJJ-5)

A una solución de **JJJ-4** (15 mg, 0,04 mmol) en agua (0,2 ml), se agregó TFA (0,1 ml), luego la reacción se agitó a 5 °C durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se había completado, y el solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), y se agregó K_2CO_3 (6 mg) y se agitó a temperatura ambiente (8 °C) durante 30 min. El solvente se retiró, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5 ml x 2). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante TLC preparativa para obtener **JJJ-5** (3 mg, 20 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 390; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, J=4.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.0, 7.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30 - 4.27 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)

Ejemplo 115 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (KKK-4)

Esquema KKK



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

Una mezcla de **MM-3** (1 g, 2,6 mmol) y Pd/C (200 mg) en MeOH (30 ml) se desgasificó con H_2 cuatro veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) en un globo de H_2 durante 2 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 100 %, luego 10 %

de MeOH en DCM para obtener el producto **KKK-1** (530 mg, 58 %) como una goma amarilla. LCMS [M+1] 349; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

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

A una solución de **KKK-1** (265 mg, 0,76 mmol) en THF seco (5 ml), se agregó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil) magnesio (2,0 ml, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (5 ml) y se diluyó con EtOAc (5 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material crudo **KKK-2** (380 mg, >99 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1] 418; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (KKK-3)

Una mezcla color amarillo claro de **KKK-2** crudo (75 mg, 0,16 mmol) en EtOAc (0,5 ml) y formiato de sodio acuoso 2,5 M (4 ml, 10 mmol) se purgó con N_2 durante 1 h. A la mezcla se agregó Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (10 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla amarilla resultante se agitó en N_2 a temperatura ambiente (25 °C) durante 20 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se extrajo con EtOAc (1 ml x 2). El extracto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para obtener el producto **KKK-3** (25 mg, 38 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 420; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

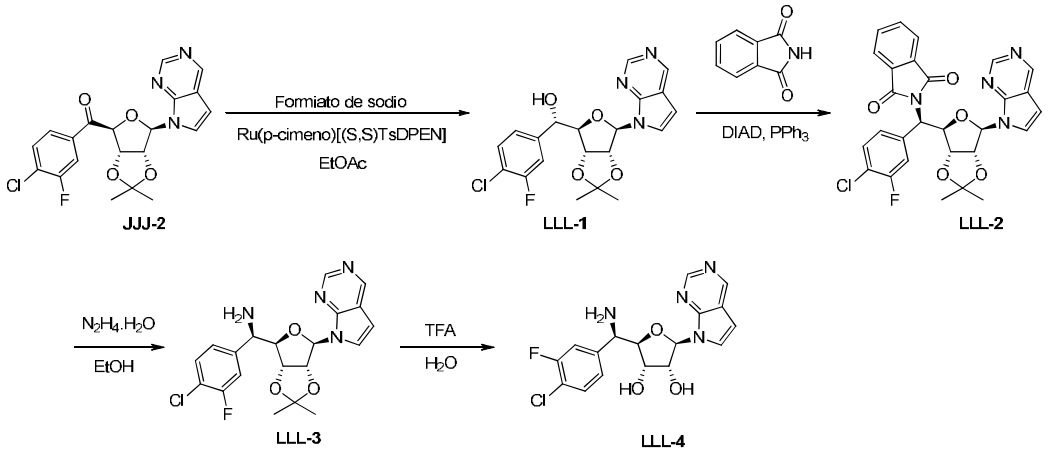
Etapa 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (KKK-4)

KKK-3 (25 mg, 0,06 mmol) se enfrió a 0 °C, y se agregó TFA/H_2O (1 ml de cada uno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 horas. LCMS mostró que

la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto se liofilizó para obtener un sólido blanco (20 mg, 88 %). LCMS [M+1] 380; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.83 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.02 (d, J=5.0 Hz, 1H)

Ejemplo 116 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (LLL-4)

Esquema LLL



Etapa 1: Síntesis de (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (LLL-1)

El compuesto **JJJ-2** (295 mg, 0,61 mmol) en EtOAc (2 ml) y formiato de sodio acuoso 2,5 M (16 ml, 40 mmol) se purgaron con N_2 durante 1 h. A la mezcla se agregó Ru(p-cimeno)[(S,S)TsDPEN] (40 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente (25 ^oC). La mezcla amarilla resultante se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 20 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que se había formado una mancha adecuada. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material crudo. (HNMR mostró la relación de los dos isómeros como 2.3:1) El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo de 0 a 60 % para obtener el producto **LLL-1** (110 mg, 43 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 420; ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=10.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 2H), 5.02 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (LLL-2)

A una solución de **LLL-1** (110 mg, 0,26 mmol), ftalimida (58 mg, 0,39 mmol) y PPh_3 (103 mg, 0,39 mmol) en THF seco (2 ml), se agregó DIAD (80 mg, 0,393 mmol) a 0 ^oC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) en N_2 durante 20 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para obtener el producto **LLL-2** (95 mg, 66 %) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 549; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J=3.0, 5.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.76 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 2H), 5.18 (dd, J=3.9, 6.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (LLL-3)

A una suspensión de color amarillo claro de **LLL-2** (90 mg, 0,16 mmol) en EtOH (2 ml), se agregó 85 % de $N_2H_4.H_2O$ (0,5 ml). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 16 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para obtener el producto **LLL-3** (50 mg, 72,8 %) como un sólido blanco. LCMS [M+1] 419; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=1.9, 10.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.6, 6.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=3.5, 6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

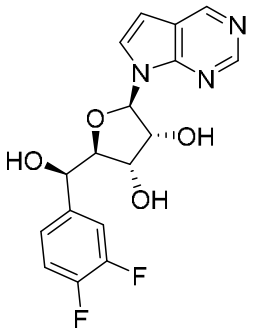
Etapa 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (LLL-4)

A **LLL-3** (50 mg, 0,12 mmol) se agregó TFA/H_2O (1 ml de cada uno, previamente enfriado a 0 ^oC). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ^oC) durante 2 horas. LCMS mostró que la mayor parte del material de inicio se había consumido y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se vertió en 20 % de K_2CO_3 (10 ml), se

diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto, **LLL-4**, se liofilizó hasta obtener un sólido blanco (30 mg, 66 %). LCMS [M+1] 379; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=2.1, 6.9 Hz, 1H).

Ejemplo 117 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol

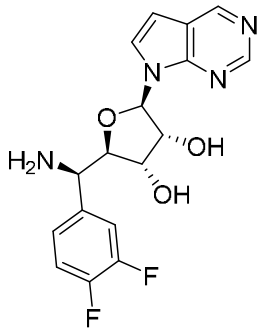
El Ejemplo 117 se preparó mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 115 (Esquema KKK), excepto que se usó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio en la etapa 2.



LCMS [M+1] 364; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J=4.5 Hz, 1H)

Ejemplo 118 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol

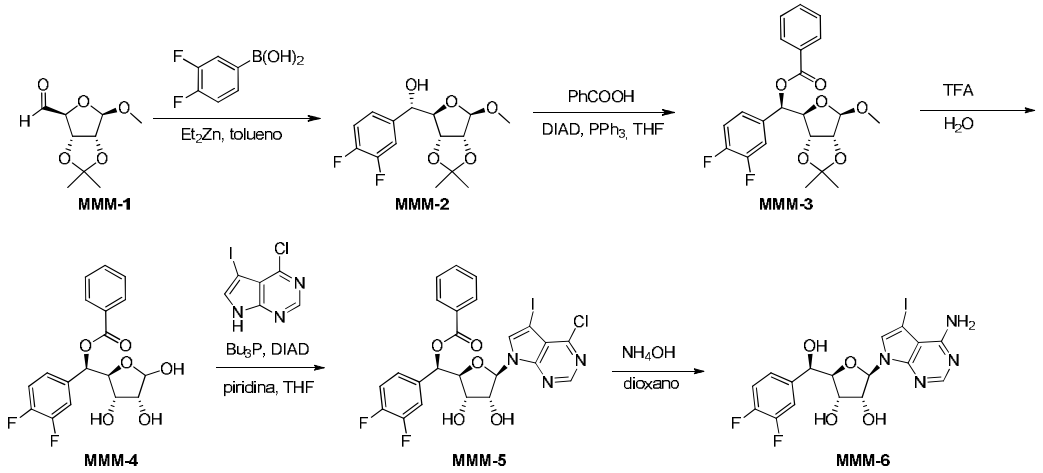
El Ejemplo 118 se preparó mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 116 (Esquema LLL), excepto que se usó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio en la etapa 2 del Ejemplo 117 (Esquema KKK).



LCMS [M+1] 363; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (dd, *J*=8.3, 10.8 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.70 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.56 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=2.1, 6.7 Hz, 1H)

Ejemplo 119 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MMM-6)

Esquema MMM



Etapa 1: Síntesis de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (MMM-2)

(3aR,4S,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído **MMM-1** se preparó usando un procedimiento de dos etapas descrito en la literatura, de *Tetrahedron*, **2013**, 10581-10592 y *Organic Letters*, Vol. 4, N.° 17, **2002**, 3001. A una suspensión blanca de ácido (3,4-difluorofenil)borónico (3,2 g, 20,26 mmol) en tolueno seco (79 ml), se agregó lentamente una solución de Et_2Zn (70,9 ml, 1 M en tolueno, 70,9 mmol) a 20 °C en N_2. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora, y la mayor parte del

sólido blanco se disolvió. Luego, se agregó lentamente una solución de **MMM-1** (4,1 g, 20,3 mmol) en tolueno (5 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas más. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:1, tinción con PMA) mostró que el material de inicio se había consumido, y se detectó una nueva mancha. La mezcla se inactivó lentamente con agua (40 ml) a 10 °C, y se formó un sólido amarillo. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml). El filtrado se separó, y la acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo como un aceite amarillo que se purificó mediante ISCO (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 4:1) para obtener 4 g de **MMM-2** (63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 - 7.01 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.89 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 4.63 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de benzoato de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (MMM-3)

A una mezcla de **MMM-2** (4 g, 12,65 mmol), PhCOOH (2,32 g, 19 mmol), PPh_3 (4,98 g, 19 mmol) en tolueno (90 ml), se agregó DIAD (3840 mg, 19 mmol) a 0 °C en N_2. La solución amarilla se agitó a 20 °C durante 3 horas. TLC (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) mostró que el material de inicio se había consumido, y se detectó una mancha en el polo inferior. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 saturado (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo como un aceite incoloro, que se purificó mediante ISCO (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 12%) para obtener 4,3 g de **MMM-3** (81 % de rendimiento) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 5.93 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); HRMS m/z $C_{22}H_{22}F_2O_6$ [M+23] 443.

Etapa 3: Síntesis de benzoato de (1R)-(3,4-difluorofenil)((2S,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (MMM-4)

La solución de **MMM-3** (1060 mg, 2,521 mmol) en 10 ml de ácido trifluoroacético y 5 ml de agua destilada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc 3 veces; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna con 100 % de EtOAc para obtener 0,9 g (97 % de rendimiento) de **MMM-4** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.61 (d, J=6.36 Hz, 1 H) 2.90 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 3.46 (d,

J=6.85 Hz, 1 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.15 - 4.23 (m, 1 H) 4.49 - 4.55 (m, 1 H) 5.35 (dd, J=6.72, 4.28 Hz, 1 H) 6.07 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.49 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 7.62 (t, J=7.46 Hz, 1 H) 8.05 - 8.10 (m, 2 H)

Etapa 4: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-cloro-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(3,4-difluorofenil)metilo (MMM-5)

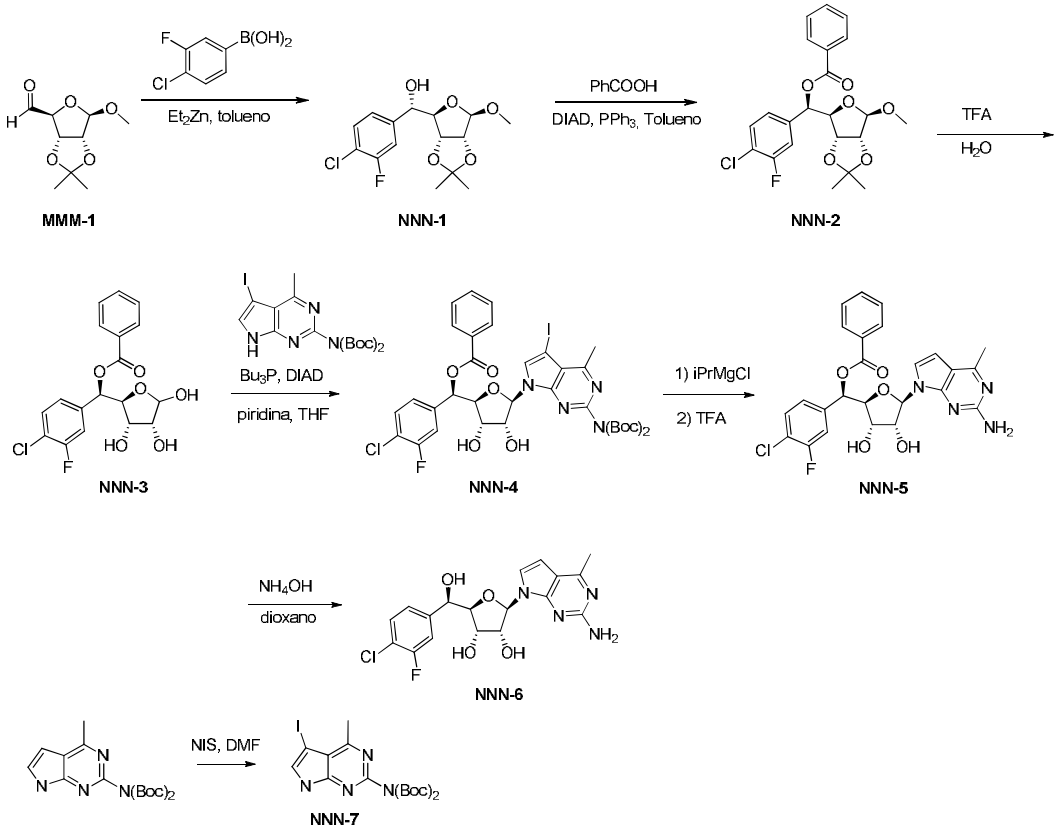
A una solución de 4-cloro-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (76,2 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de THF, se agregó piridina (21,6 mg, 0,27 mmol, 0,02 ml) a temperatura ambiente, se agregó azodiformiato de diisopropilo (116,0 mg, 0,57 mmol) y luego tri-N-butilfosfina (114 mg, 0,546 mmol) a temperatura ambiente, y se agregó **MMM-4** (100 mg, 0,27 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron EtOAc y H_2O, se extrajo con EtOAc 3 veces; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron, se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 60 mg (35 % de rendimiento) de **MMM-5** como un sólido blanco. LCMS [M+1] 627.9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.56 (dd, J=5.32, 2.75 Hz, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 2 H) 6.06 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=4.28 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 3 H) 7.38 (t, J=7.76 Hz, 2 H) 7.55 (t, J=7.46 Hz, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

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

Se disolvió **MMM-5** (23 mg, 0,037 mmol) en 1 ml de dioxano, se agregó 1 ml de solución de hidróxido de amonio. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 15,8 mg (86 % de rendimiento) de **MMM-6** como un sólido blanco. LCMS [M+1] 505.0; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.17 (dd, J=5.26, 1.83 Hz, 1 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.69 (dd, J=7.09, 5.38 Hz, 1 H) 4.96 (d, J=2.81 Hz, 1 H) 5.96 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H)

Ejemplo 120 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (NNN-6)

Esquema NNN



Etapa 1: Síntesis de (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (NNN-1)

A una suspensión blanca de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (3550 mg, 20,36 mmol) en tolueno seco (92 ml), se agregó lentamente una solución de Et_2Zn (71,3 ml, 1 M en tolueno, 71,3 mmol) a 20 °C en N_2. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. El sólido blanco se disolvió, y la mezcla se tornó transparente. Luego, se agregó lentamente una solución de **MMM-1** (4,11 g, 20,33 mmol) en tolueno (10 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas más. La mezcla se tornó amarilla. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 2:1, tinción con PMA, Rf~0,6) mostró que el material de inicio se había consumido, y se detectó una nueva mancha. La mezcla se inactivó lentamente con agua (40 ml) a 10 °C, y se formó un sólido amarillo. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se filtró. El filtrado se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante ISCO (gel de sílice, éter de petróleo : EtOAc = 4:1) para obtener 3,75 g de **NNN-1** (55 % de rendimiento) como una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.8, 10.0

Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.91 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 3H), 4.09 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (NNN-2)

A una mezcla de **NNN-1** (2,91 g, 8,745 mmol), PhCOOH (1,6 g, 13,1 mmol), PPh_3 (3440 mg, 13,1 mmol) en tolueno (60 ml), se agregó DIAD (2,65 g, 13,1 mmol) a 0 ^oC en N_2. La solución amarilla se agitó a 20 ^oC durante 3 horas. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 10:1) mostró que el material de inicio se había consumido, y se detectó una mancha en el polo inferior. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con Na_2CO_3 saturado (30 ml x 2) y salmuera (60 ml), se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante ISCO (gel de sílice, EtOAc: éter de petróleo = 0~10 %) para obtener 3,1 g de **NNN-2** (81 % de rendimiento) como una goma incolora. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (dd, J=1.3, 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.96 - 5.90 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) HRMS m/z para $C_{22}H_{22}FClO_6$ [M+23]+ 459.0567

Etapa 3: Síntesis de (5-iodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de bis-ter-butilo (NNN-7)

A una solución de (4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de bis-ter-butilo (350 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de DMF, se agregó N-iodosuccinimida (271 mg, 1,21 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron EtOAc y H_2O, se lavó con H_2O 3 veces, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna con 50 % de EtOAc/heptano para obtener 288 mg (60 % de rendimiento) de **NNN-7** como un sólido amarillo claro. LCMS [M+1] 475.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 17 H) 2.86 (s, 3 H) 7.79 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 12.54 (br. s., 1 H)

Etapa 4: Síntesis de benzoato de (1R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (NNN-3)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 3 del **Ejemplo 119**. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.61 (br. s., 1 H) 3.98 - 4.11 (m, 1 H) 4.19 (br. s., 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.28 - 5.39 (m, 1 H) 6.03 - 6.15 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H) 8.01 - 8.16 (m, 2 H)

Etapa 5: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-((bis-ter-butoxicarbonil)amino)-5-iodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metilo (NNN-4)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 4 del **Ejemplo 119**. LCMS [M+1] 839,0.

Etapa 6: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metilo (NNN-5)

Se disolvió **NNN-4** (150 mg, 0,179 mmol) en 2,0 ml de THF, se agregó cloruro de isopropil magnesio (64,9 mg, 0,447 mmol, 0,344 ml, 1,3 M) a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con H_2O, se agregó NH_4Cl saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc 3 veces; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron.

La solución del material crudo anterior en 1 ml de DCM y 1 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se agregó EtOAc, se lavó con agua; las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 44 mg (48 % en dos etapas) de **NNN-5** como un aceite amarillo. LCMS [M+1] 513,0.

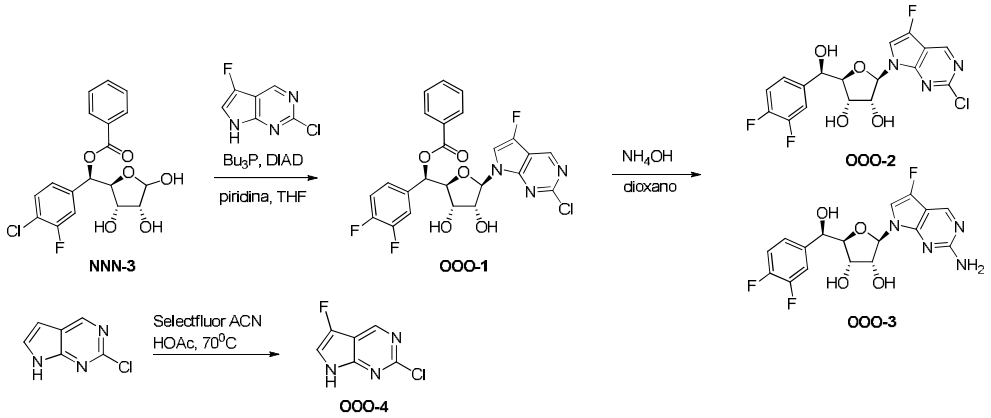
Etapa 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (NNN-6)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 5 del **Ejemplo 119**. LCMS [M+1] 408.9; ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.92 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.07 (br. s., 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.77 (br. s., 1 H) 5.00 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.09 (br. s., 2 H) 6.12 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.44 (br. s., 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.38 (d, J=10.34 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=7.81 Hz, 1 H)

Ejemplo 121 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-2)

Ejemplo 122 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-3)

Esquema OOO



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (OOO-4)

A una suspensión de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,4 g, 15,63 mmol) en MeCN (80 ml), se agregó selectfluor (8,3 g, 23,4 mmol). Se agregó ácido acético (8 ml), y la reacción se calentó a 70 ºC durante 17 h. Los volátiles se retiraron, y el residuo se disolvió en agua, se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc 3 veces. Los orgánicos se combinaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con 40 % de EtOAc/heptano para obtener 460 mg (17 % de rendimiento) de **OOO-4** como un sólido blanco. LCMS [M+1] 172.0; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (OOO-1)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 4 del **Ejemplo 119**. LCMS [M+1] 536.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 4.37 (dd, J=6.24, 3.55 Hz, 1 H) 4.52 (q, J=6.15 Hz, 1 H) 5.53 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 5.58 (d, J=6.24 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.19 (d, J=6.36 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.59 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H)

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

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 5 del **Ejemplo 119**.

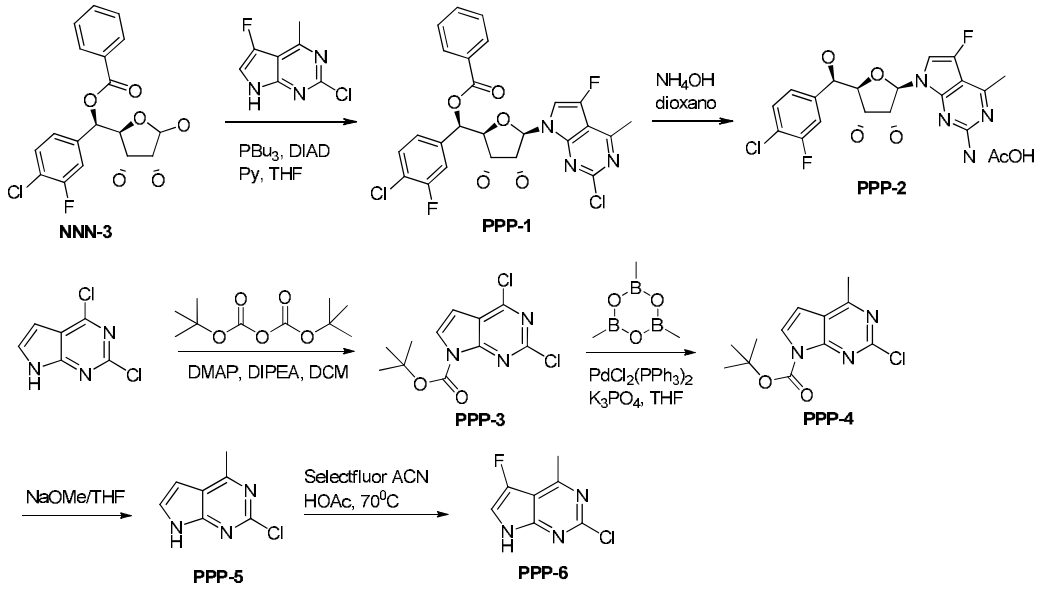
OOO-2 LCMS [M+1] 432.0. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.93 (br. s., 1 H) 4.05 (br. s., 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 5.33 (d, J=6.38 Hz, 1

H) 5.94 - 6.03 (m, 1 H) 6.04 - 6.13 (m, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=10.12 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 9.02 (br. s., 1 H)

OOO-3 LCMS [M+1] 413.0; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.14 - 4.23 (m, 2 H) 4.60 (dd, J=6.97, 5.26 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 5.96 - 6.03 (m, 1 H) 7.02 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=10.51, 1.59 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=7.89 Hz, 1 H) 8.51 (br. s., 1 H)

Ejemplo 123 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol acetato (PPP-2)

Esquema PPP



Etapa 1: Síntesis de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de ter-butilo (PPP-3)

Luego se agregaron 4-dimetilamino piridina (650 mg, 5,32 mmol), anhídrido de Boc (8710 mg, 39,9 mmol) y diisopropil etilamina (4120 mg, 31,9 mmol) a una suspensión agitada de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5000 mg, 26,59 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano para obtener 5,4 g (70,5 % de rendimiento) de **PPP-3** como un sólido amarillo. LCMS [M+1-2Cl-Boc] 120.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 (s, 9 H) 6.66 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=4.16 Hz, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de ter-butilo (PPP-4)

A **PPP-3** (4600 mg, 15,96 mmol), trimetilboroxina (5010 mg, 39,9 mmol), fosfato de

potasio-tribásico (6780 mg, 31,9 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1120 mg, 1.60 mmol), se agregó tetrahidrofurano (50 ml), la mezcla se desgasificó, se selló y se calentó a 100 ºC a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó, al residuo se agregaron diclorometano y H_2O, las capas se separaron, la capa acuosa [*omisión en el texto fuente*] con diclorometano 3 veces, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna con 10 % de EtOAc/DCM para obtener 2,5 g (58,5 % de rendimiento) de **PPP-4** como un sólido blancuzco. LCMS [M+1-Cl-Boc] 134.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 (s, 9 H) 2.72 (s, 3 H) 6.58 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=4.03 Hz, 1 H)

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (PPP-5)

A una solución enfriada (baño de hielo) de **PPP-4** (1940 mg, 7,246 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml, c=0,12 M), se agregó por goteo 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (2350 mg, 10,9 mmol, 2,49 ml). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 min antes de que se agregara agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró con DCM, se filtró y se enjuagó con DCM para obtener 1,13 g (93 % de rendimiento) de **PPP-5** como un sólido amarillo. LCMS [M+1-Cl] 134.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 6.61 (dd, J=3.67, 1.96 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=3.55, 2.32 Hz, 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (PPP-6)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 1 del **Ejemplo 121** y el **Ejemplo 122**. LCMS [M+1] 186.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2.70 (s, 3 H) 7.53 (t, J=2.32 Hz, 1 H) 12.14 (br. s., 1 H)

Etapa 5: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (PPP-1)

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 4 del **Ejemplo 119**. LCMS [M+1] 550.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2.68 (s, 3 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 4.35 (dd, J=6.17, 3.48 Hz, 1 H) 4.50 (q, J=5.79 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 5.56 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.17 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.54 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H)

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

Se siguieron procedimientos similares a la etapa 5 del **Ejemplo 119**. LCMS [M+1] 427.0; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 4.15 - 4.21 (m, 2 H) 4.62 (dd, J=6.97, 5.01 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.25, 1.77 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=10.51, 1.59 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.89 Hz, 1 H)

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	0,082	33	2,638	65	0,488	97	0,030
2	3,906	34	0,006	66	1,988	98	0,018
3	0,333	35	1,738	67	1,560	99	0,021
4	44,06	36	0,006	68	5,497	100	0,090
5	0,159	37	2,641	69	1,054	101	0,030
6	21,10	38	0,005	70	0,050	102	0,304
7	1,834	39	1,552	71	0,052	103	0,002
8	17,90	40	0,114	72	2,031	104	0,147
9	0,003	41	3,849	73	23,32	105	0,002
10	0,007	42	0,663	74	3,144	106	0,079
11	0,003	43	73,99	75	21,74	107	0,007
12	0,012	44	0,052	76	1,809	108	0,050
13	0,004	45	1,743	77	24,36	109	4,836
14	0,017	46	0,367	78	51,14	110	0,024
15	0,039	47	15,37	79	5,231	111	0,012
16	0,023	48	0,517	80	0,032	112	0,001
17	2,267	49	37,47	81	91,72	113	0,087
18	0,004	50	0,050	82	0,150	114	
19	0,065	51	14,73	83	0,013	115	0,002
20	0,054	52	1,261	84	0,003	116	0,005
21	0,033	53	9,229	85	0,001	117	0,005
22	0,108	54	0,024	86	0,002	118	0,035
23	0,793	55	4,757	87	0,001	119	0,007
24	30,79	56	0,011	88	0,001	120	
25	0,010	57	6,311	89	1,734	121	
26	0,018	58	1,983	90	3,241	122	
27	5,166	59	0,491	91	0,355	123	
28	11,22	60	0,002	92	0,014		
29	200	61	0,003	93	0,299		
30	0,752	62	0,052	94	0,009		
31	61,70	63	0,038	95	0,150		
32	0,005	64	0,005	96	0,051		

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)
9	0,016	36	0,044	63	3,400	98	0,250
10	0,043	37	3,000	64	0,018	99	0,364
11	0,015	38	0,042	83	0,323	110	1,730
12	0,100	39	10,50	84	0,048	111	0,148
13	0,112	40	2,700	85	0,006	112	0,350
26	0,211	44	3,400	86	0,009	115	0,046
27	8,700	50	3,200	87	0,005	116	1,640
32	0,025	60	0,010	88	0,003	117	0,092
33	4,400	61	0,014	92	0,257	119	0,322
34	0,026	62	2,300	94	1,785		

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

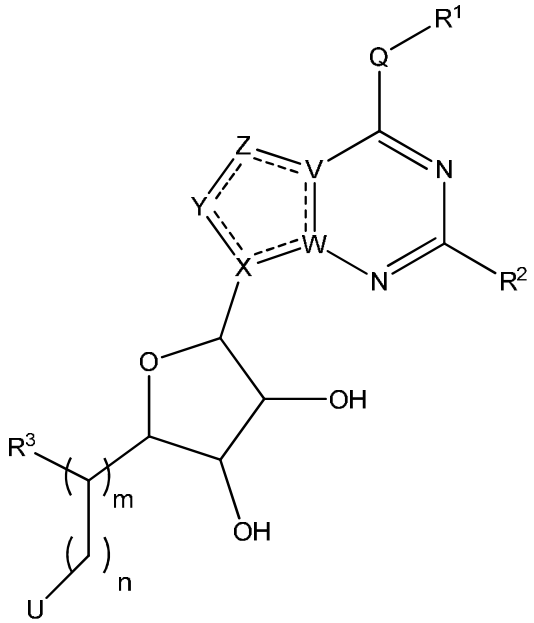
MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGFDFLCMPVFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRNSEAAML
QELNFGAYLGLPAFLLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDII
ENAPTTHTEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAVALEIGADLPSNHVIDRWLGEPIKA
AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNHHSEKEFCSYLQYLEYLS
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, $(C_1\text{-}C_3)$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;

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, SR^6, $N(R^6)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12

miembros, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)heteroalquilo y (C_1-C_8)haloalquilo, en donde U no es CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 en el 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;

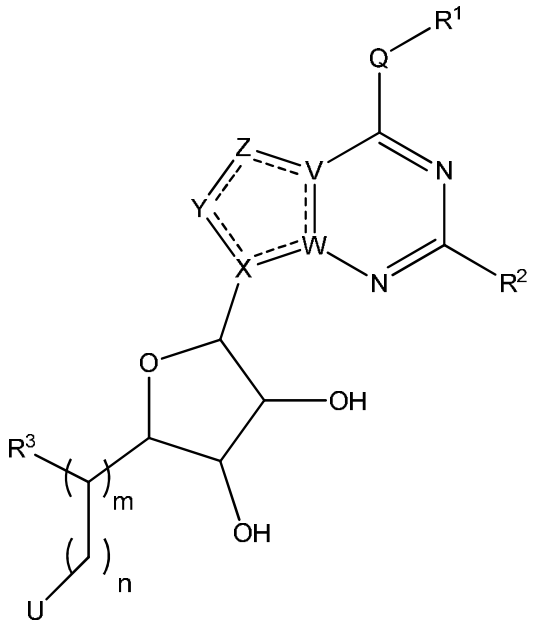
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y $N(R^{13})_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada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

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

2. Un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

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

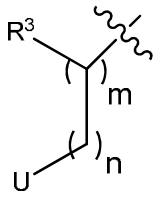
R^1 se selecciona del grupo que consiste en $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^4, SR^4 y $N(R^4)_2$, en donde cada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

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, SR^6, $N(R^6)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$heteroalquilo y $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, en donde U no es

CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, O(C_2-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, N(R^6)$_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^7)$_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde, si –Q-R^1 es NH_2 o H, 

no es -CH_2-SH, -CH_2-S-(C_1-C_8 alquilo), -CH_2-NH_2, -CH_2(H)(C_1-C_8alquilo o -CH_2-(C_1-C_8 alquilo)$_2$;

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 en el 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 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

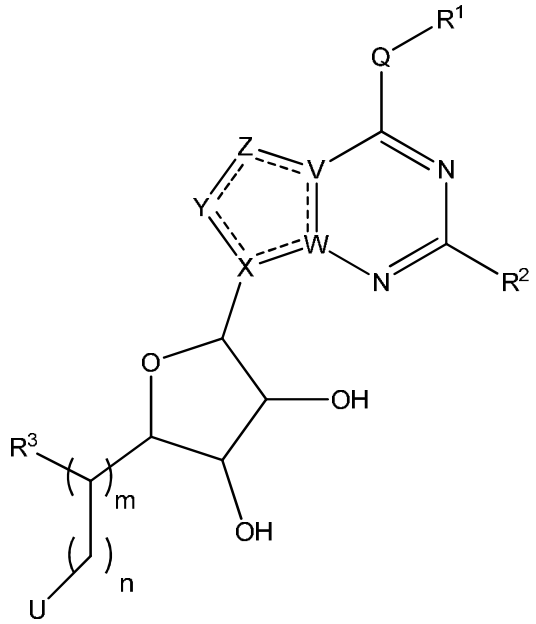
tiocarbonilo;

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

3. 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 $A\text{-}R^{14}$, en donde A está ausente, $(C_1\text{-}C_3)$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;

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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

U se selecciona del grupo que consiste en OR^6, (C_1-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)heteroalquilo y (C_1-C_8)haloalquilo, en donde U no es CH_2-hidroxi si m+n=0, y en donde U no es hidroxi si m+n=1, y R^3 es hidrógeno, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, O(C_2-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, N(R^6)$_2$ y SO_2R^6, y en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^7)$_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 en el 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;

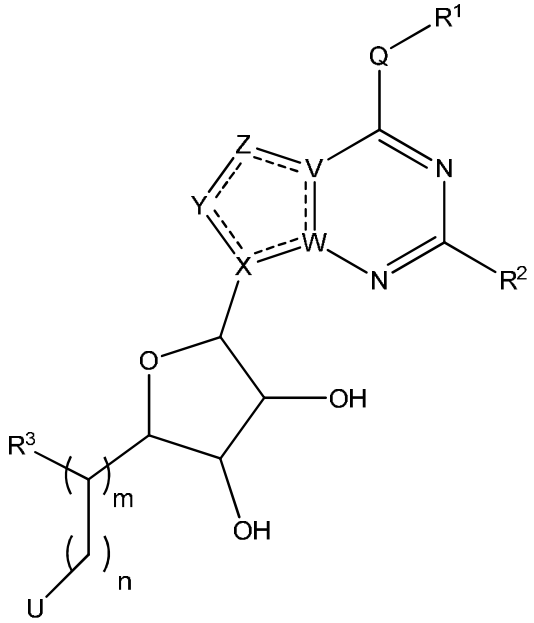
Z es CR^{12}, N, NR^{12}, O o S, en donde R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, fluoro, cloro, bromo, SH, S-(C_1-C_8)alquilo y N(R^{13})$_2$, en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N, en donde cada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

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

4. 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 $A\text{-}R^{14}$, en donde A está ausente, $(C_1\text{-}C_3)$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;

R^2 es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo 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;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o NH_2, o R^3 está ausente si m es 0;

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

C_8)alquileno;

U es (C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, O(C_2-C_8)alquil-N(R^6)$_2$, (C_1-C_8)haloalquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, (C_3-C_{10})cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, N(R^6)$_2$ y SO_2R^6, en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquil-N(R^7)$_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o (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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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 CH, C(O), C(S), N o NR^{10}, en donde R^{10} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, hidroxi, (C_1-C_8)alcoxi, halógeno, SH, S-(C_1-C_8)alquilo, y en donde Y forma un [*omisión en el texto fuente*] doble con un miembro del anillo adyacente si es CH o N;

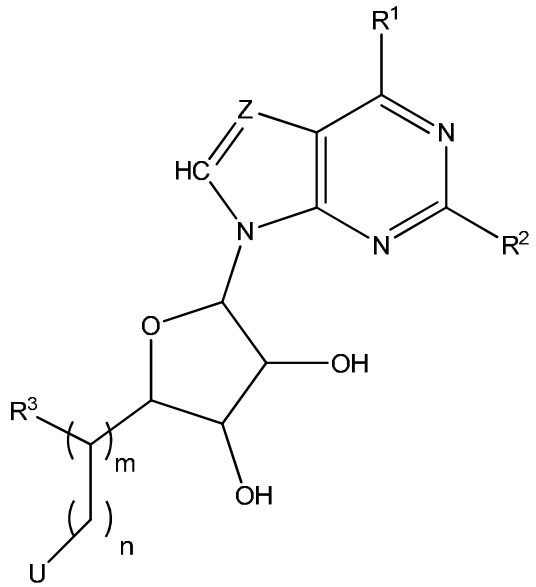
Z es CR^{12}, N, NR^{12} u O, en donde cada R^{12} es hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo o halógeno, y en donde Z forma un enlace doble con un miembro del anillo adyacente si es CR^{12} o N;

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

m es 0-1; y

n es 0-1.

5. 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 $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $N(R^4)_2$ o $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, en donde cada R^4 es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros;

R^2 es hidrógeno, metilo o NH_2;

R^3 es hidroxi o NH_2;

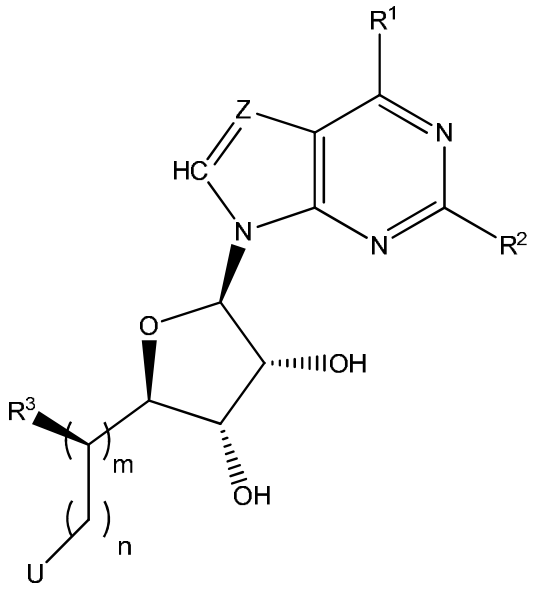
U es $(C_5\text{-}C_{12})$arilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en donde U se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $O(C_2\text{-}C_8)$alquil-$N(R^6)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$haloalquilo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halógeno, $(C_5\text{-}C_{12})$arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, $(C_3\text{-}C_{10})$cicloalquilo, heterociclilo de 3-12 miembros, OR^6, $N(R^6)_2$ y SO_2R^6, en donde cada R^6 es independientemente hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquil-$N(R^7)_2$, en donde cada R^7 es hidrógeno o $(C_1\text{-}C_8)$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^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Z es CR^{12}, en donde cada R^{12} es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo o halógeno;

m es 0-1; y

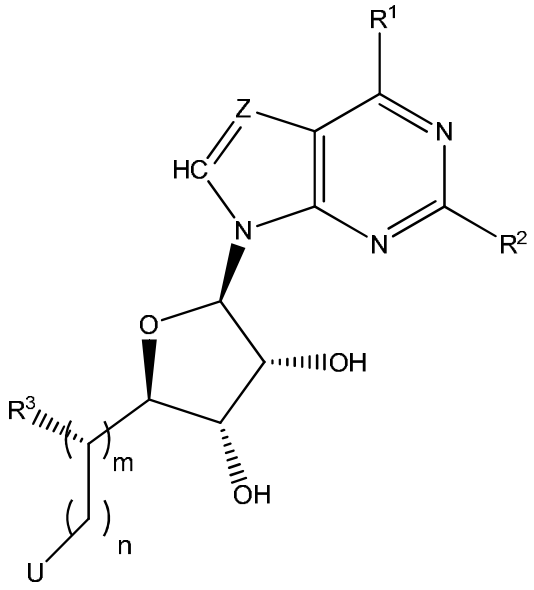
n es 0-1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la Fórmula (II) es:



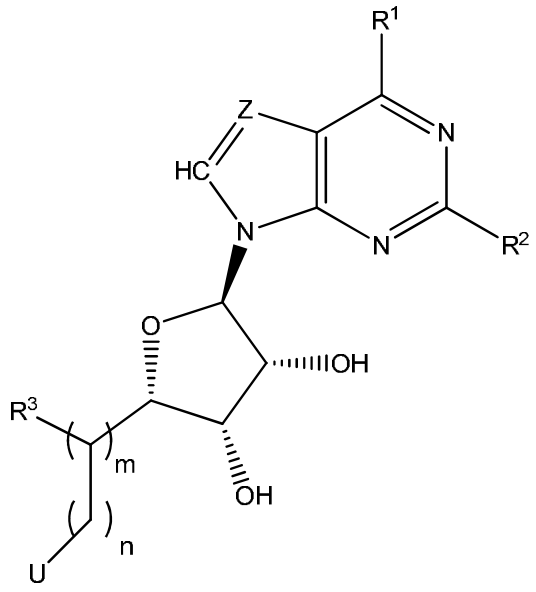
.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la Fórmula (II) es:



.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la Fórmula (II) es:



.

9. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es NH_2, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

10. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es NH_2, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

11. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

12. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es CH_3, Z es CF, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

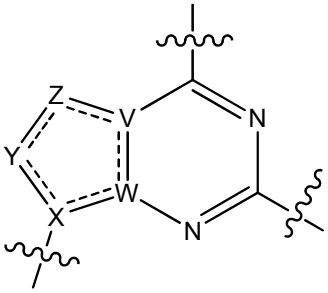
13. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es NH_2, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

14. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es CH_3, Z es CH, R^2 es CH_3, R^3 es hidroxi, m es 1, y n es 0.

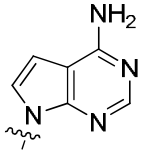
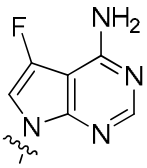
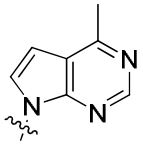
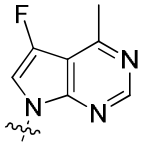
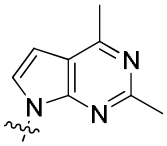
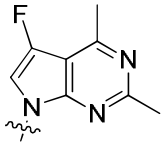
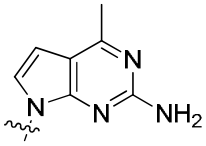
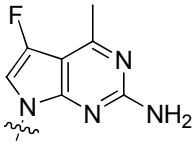
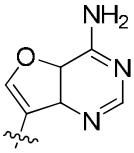
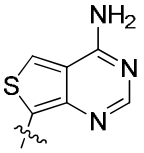
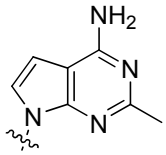
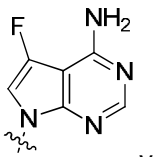
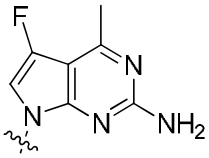
15. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde U se sustituye opcionalmente con

(C_5-C_{12})arilo o heteroarilo de 5-12 miembros.

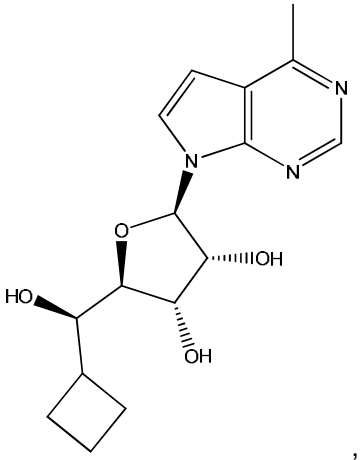
16. El compuesto o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde



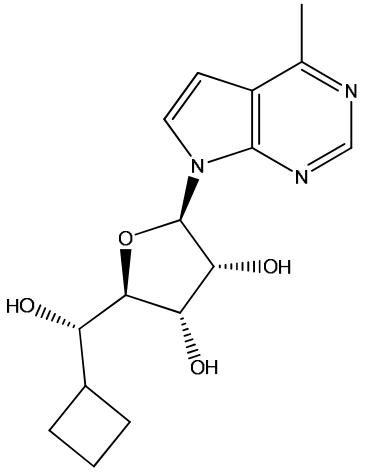
se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

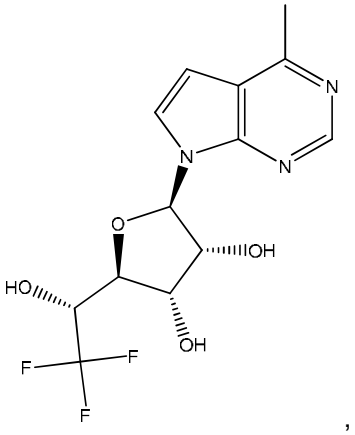
17. Un compuesto seleccionado de:


N
N
N
O
OH
HO
OH

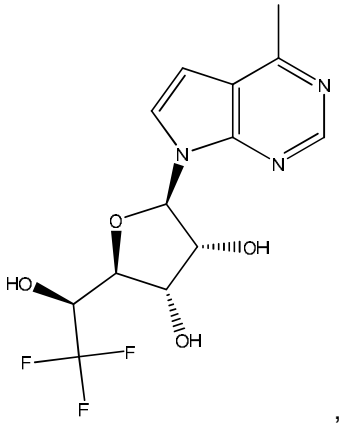
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

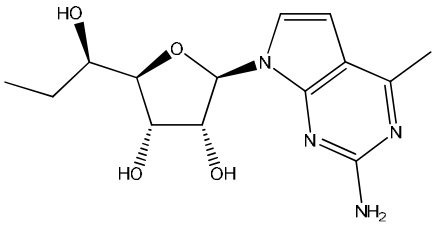
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

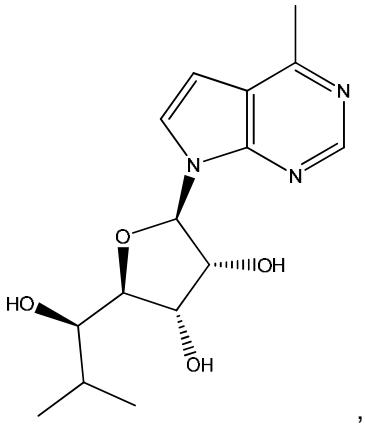
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

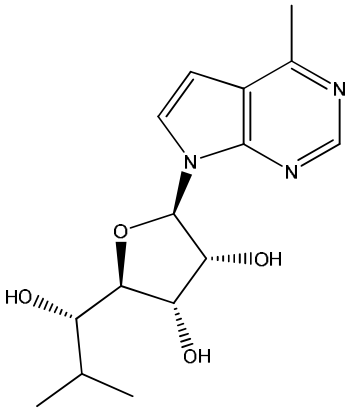
,

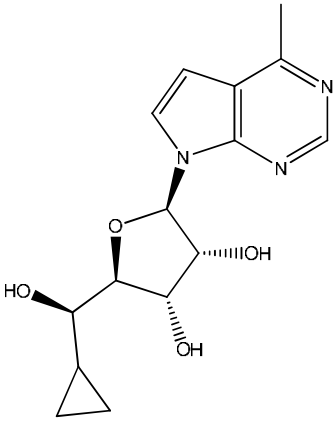

HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2

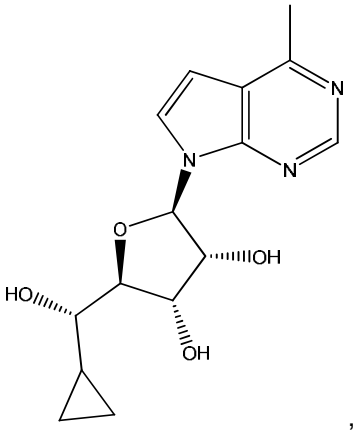
,

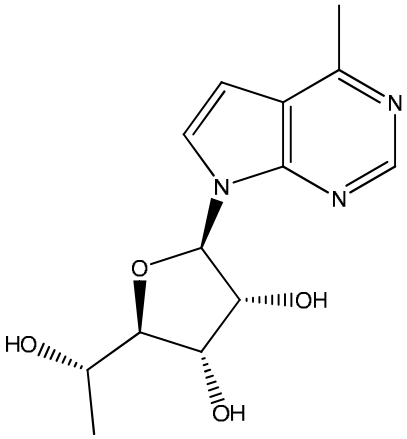

N
N
N
O
OH
HO
OH

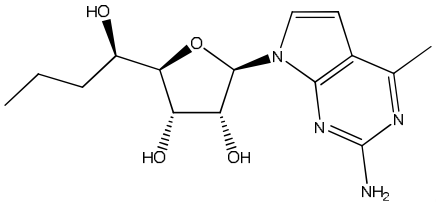
,

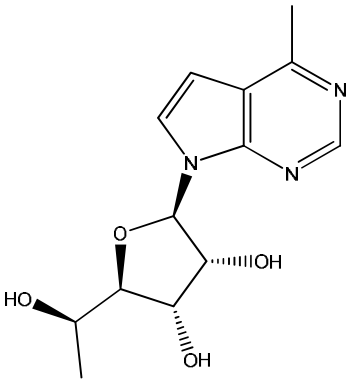

N
N
N
O
OH
HO
OH
,

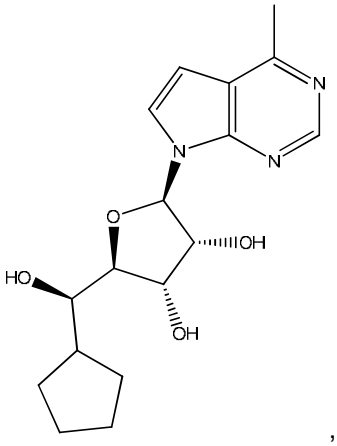

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
,

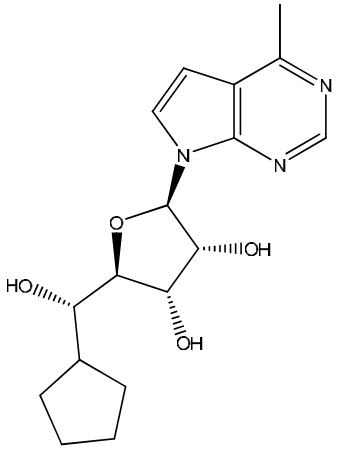

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2
,

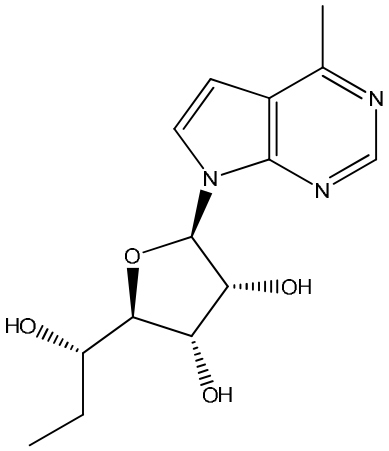

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

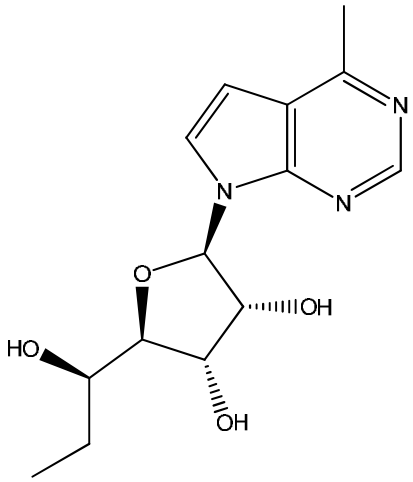
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

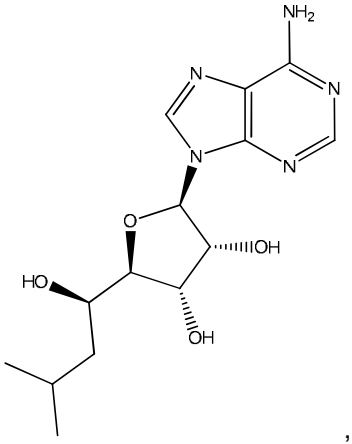
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

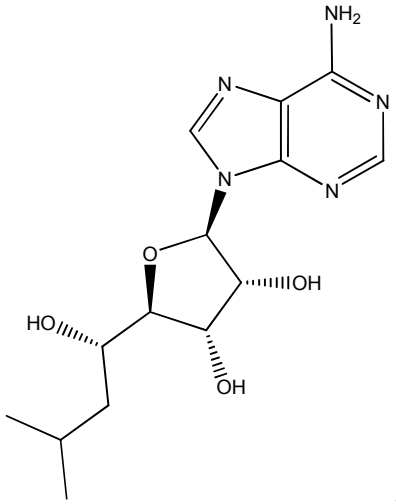
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

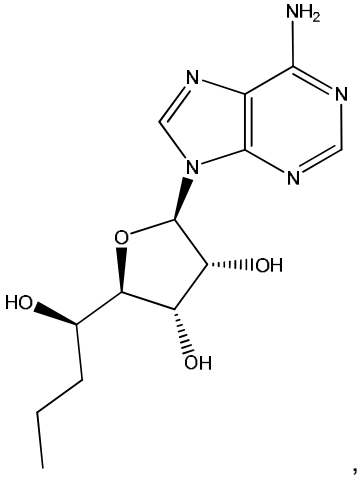
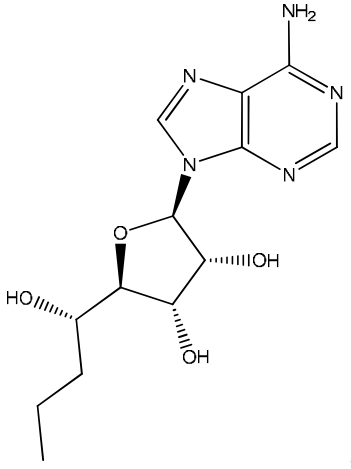
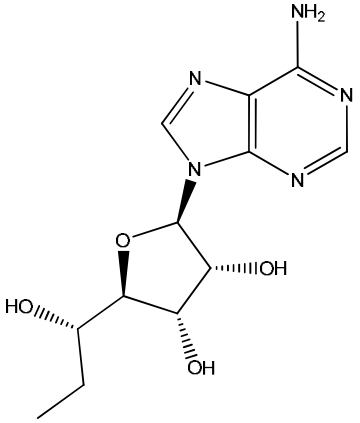
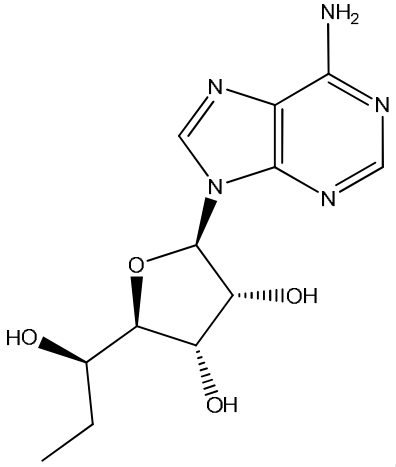
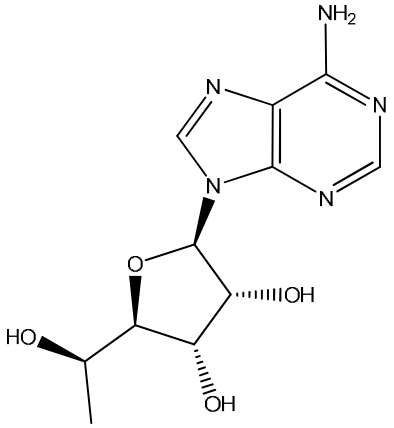
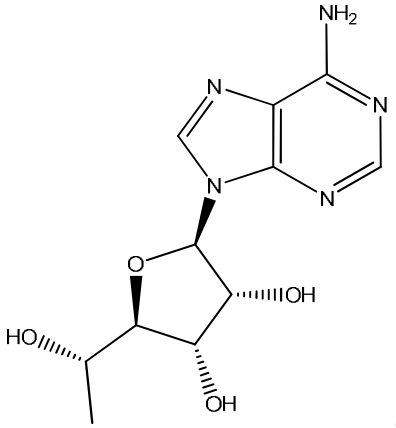
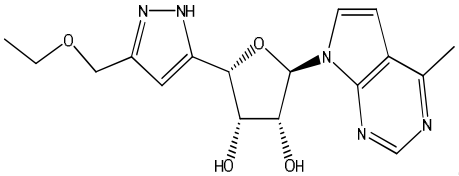
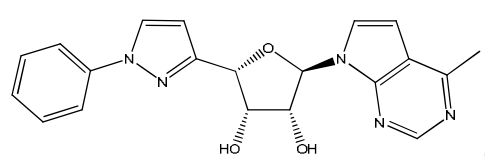
,

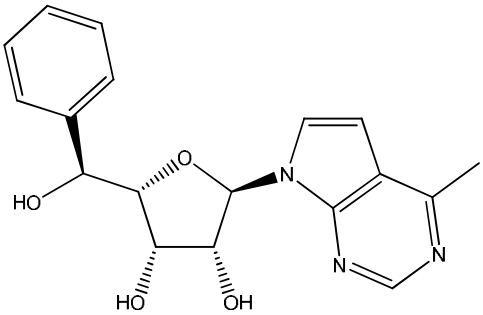

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

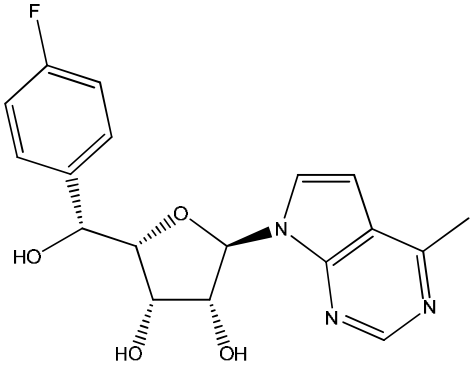
,

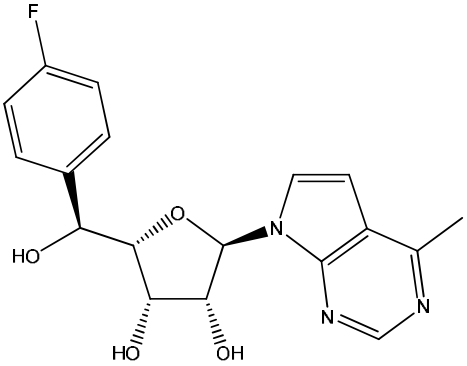

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

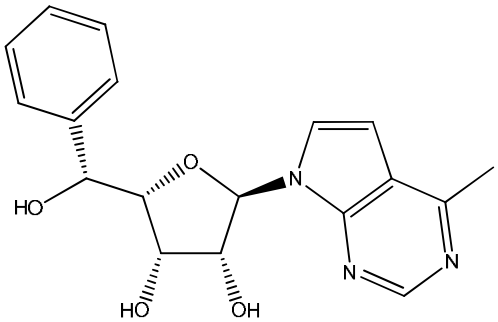
,

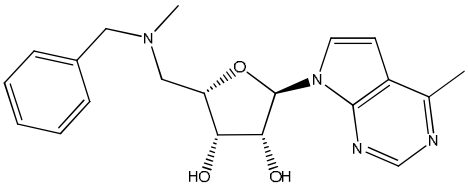

,

,

,

,

,

,

,

,

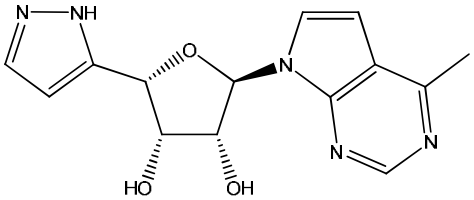

HO
O
N
N
N
HO
OH
,

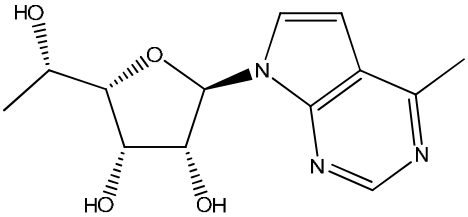

F
HO
O
N
N
N
HO
OH
,

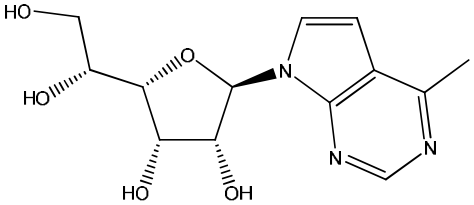

F
HO
O
N
N
N
HO
OH
,

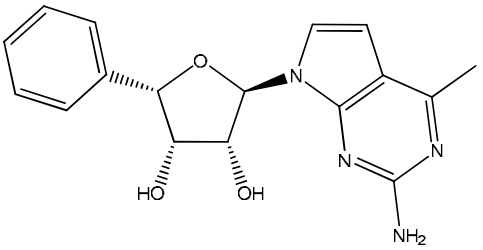

HO
O
N
N
N
HO
OH
,

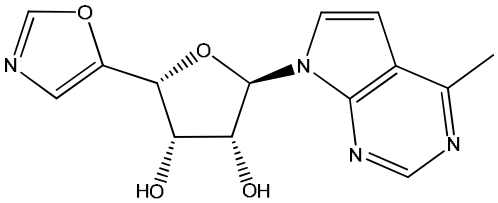

N
O
N
N
N
HO
OH
,

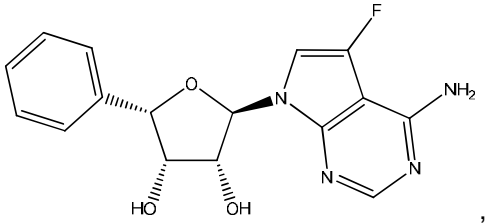

N
NH
O
N
N
N
HO
OH
,

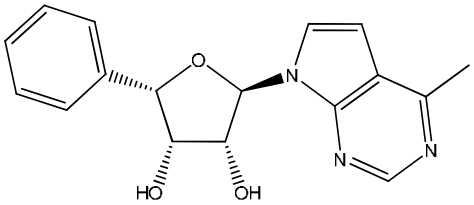

HO
O
N
N
N
HO
OH
,

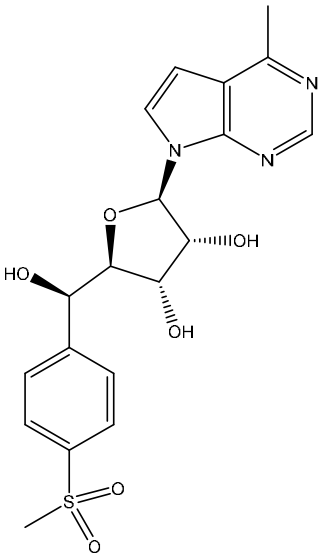

HO
HO
O
N
N
N
HO
OH
,

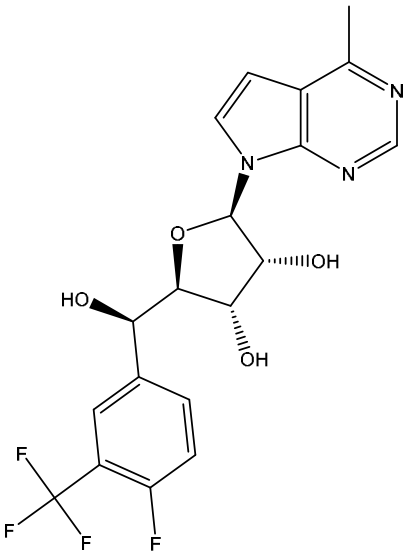

O
N
N
N
HO
OH
NH2
,

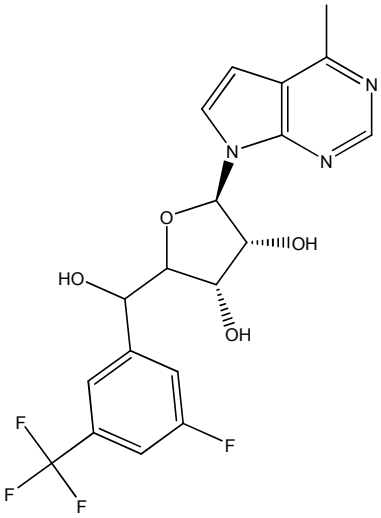

O
N
O
N
N
N
HO
OH
,

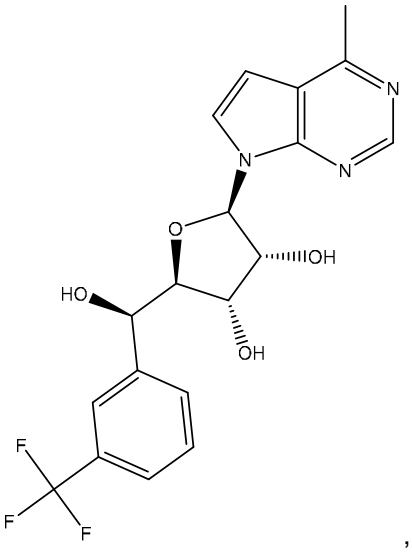

F
O
N
NH2
N
N
HO
OH
,

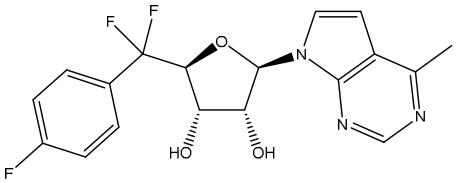
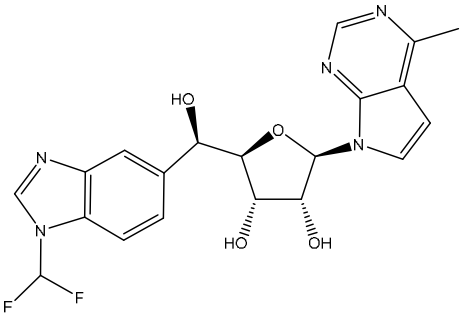
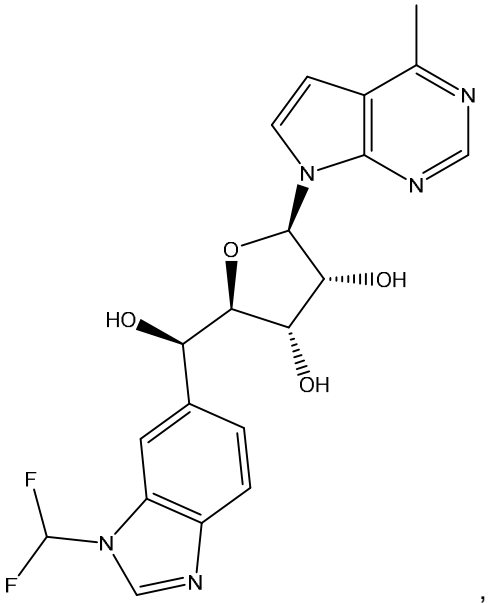
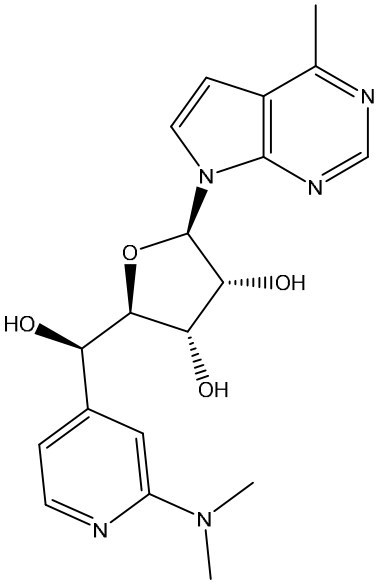
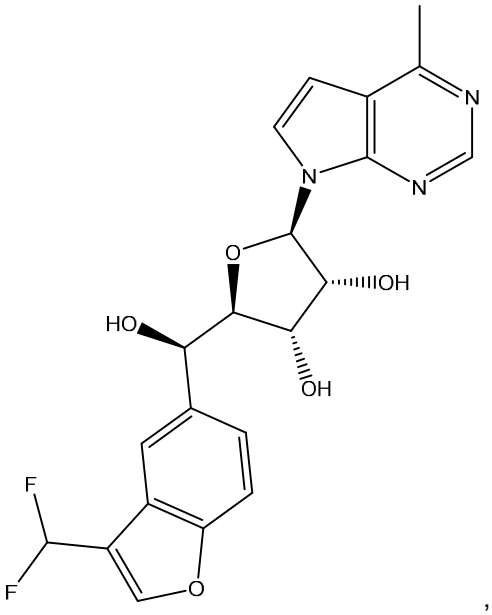
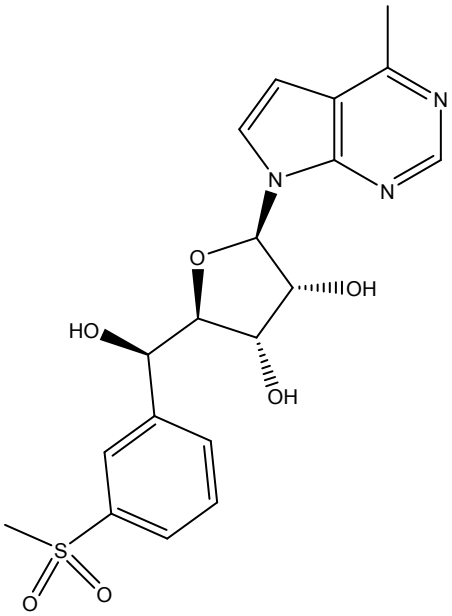

O
N
N
N
HO
OH
,

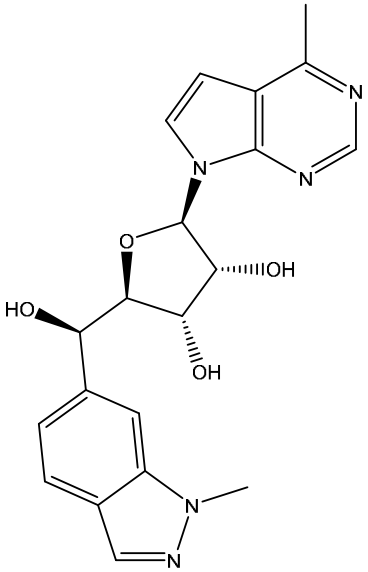
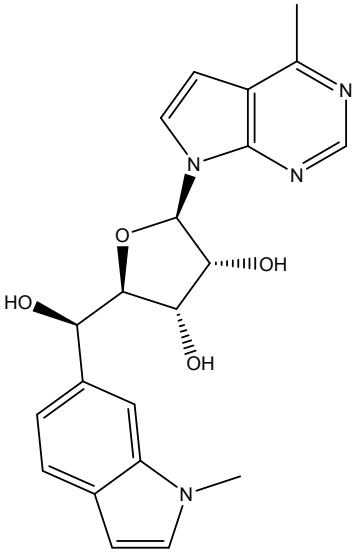
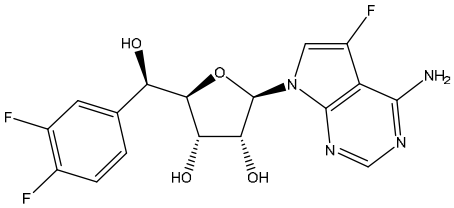
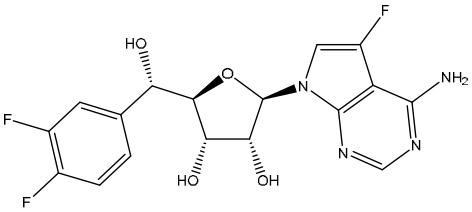
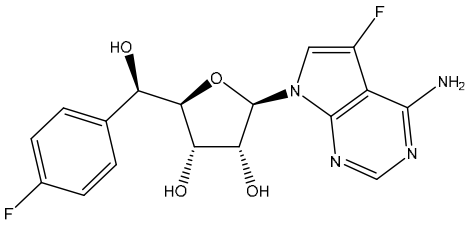
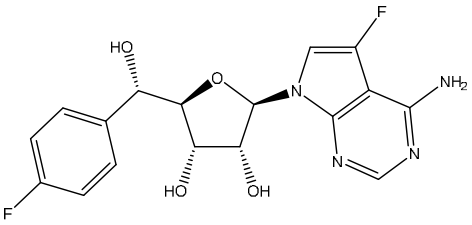
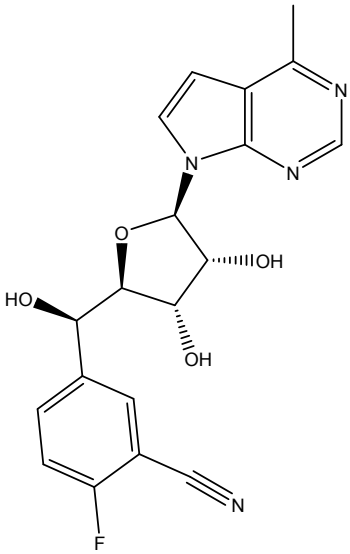
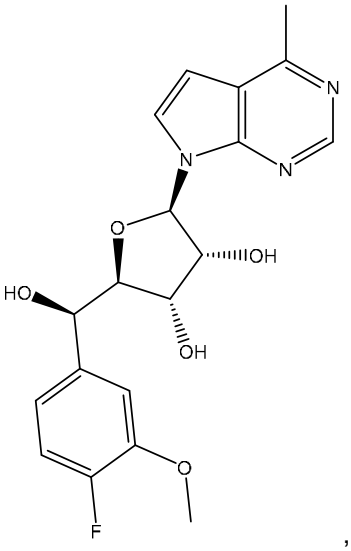

N
N
N
O
OH
HO
OH
S
O
O
,

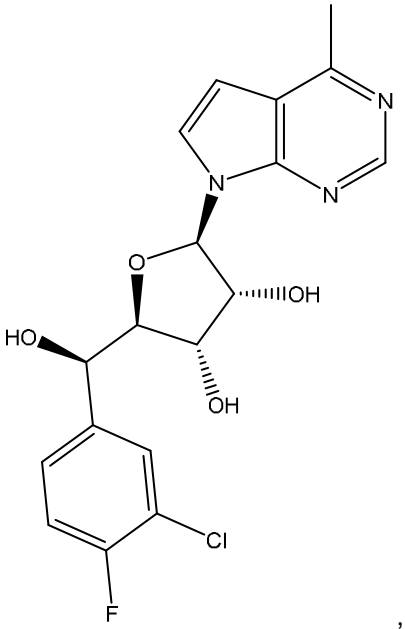

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
F
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
F
,

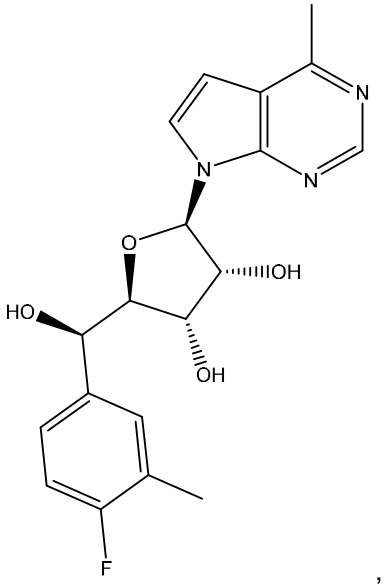

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
,


,

,

,

,

,

,

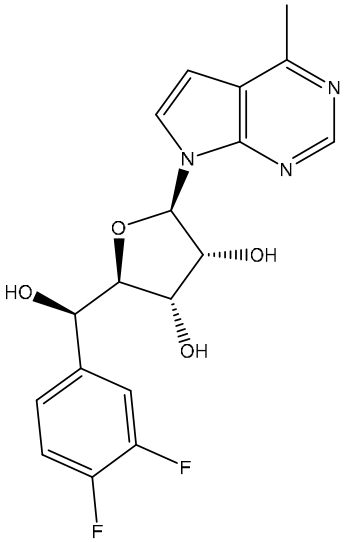

,

,

,

,

,

,

,

,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl
F

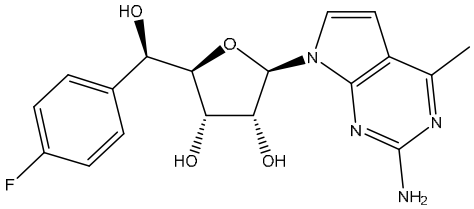
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

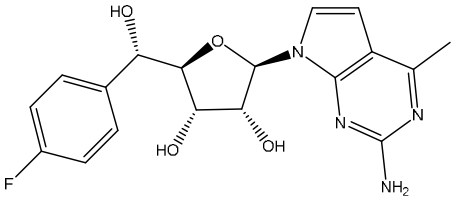
,

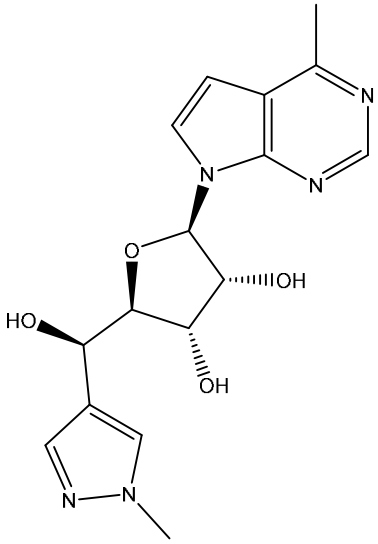

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

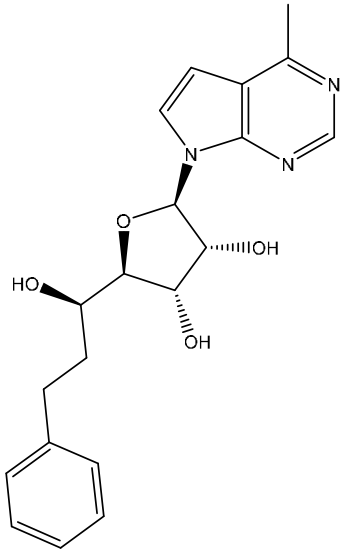
,

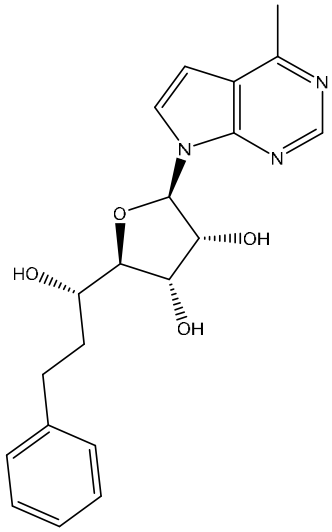

HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

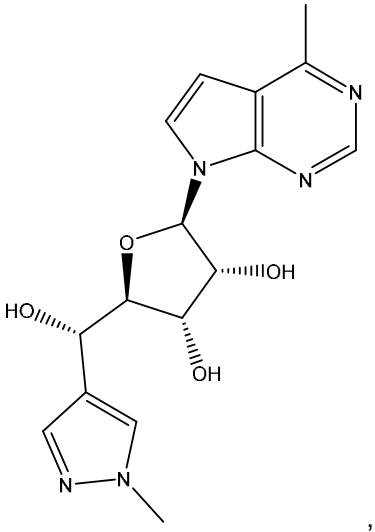
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2
F
,

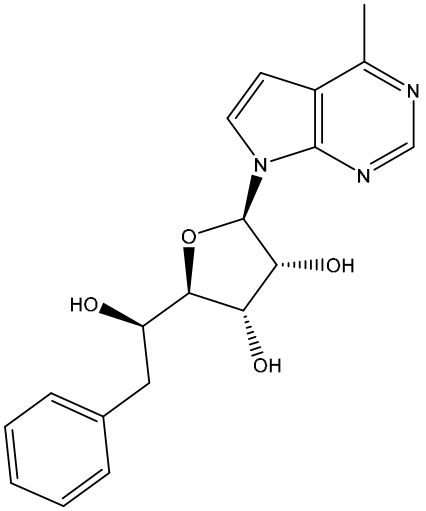

N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
,

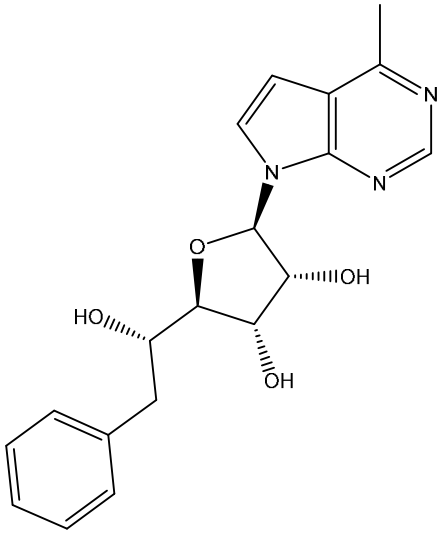

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

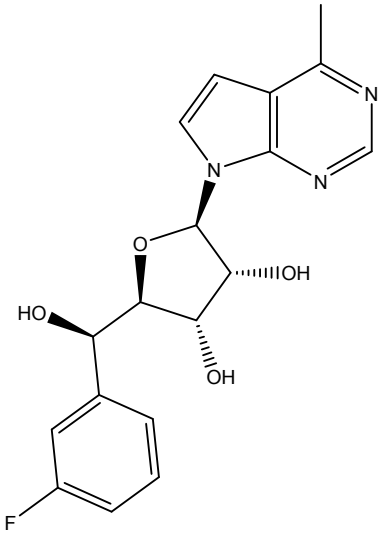
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

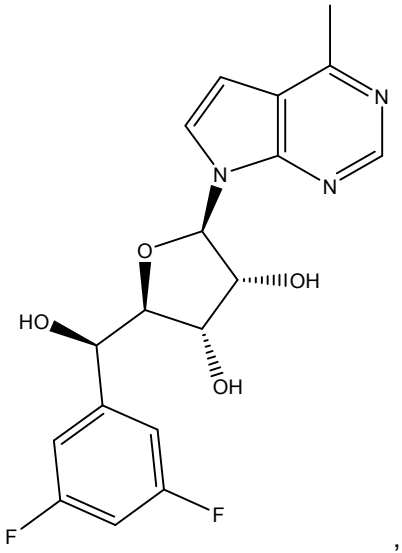
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

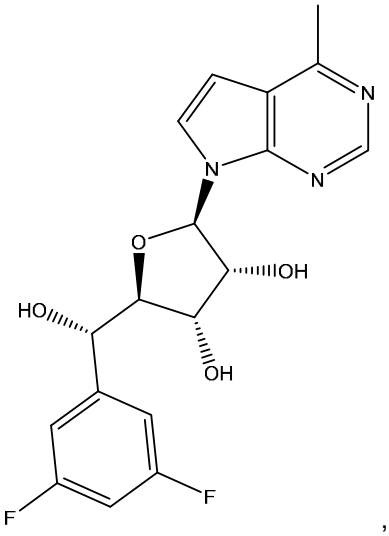
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

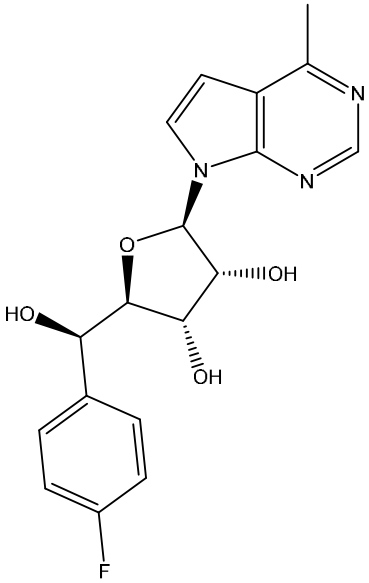
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

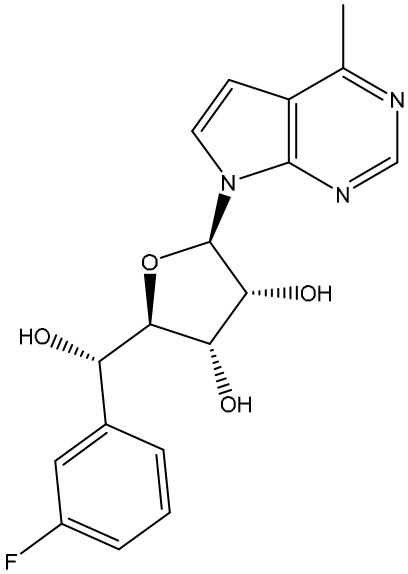
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

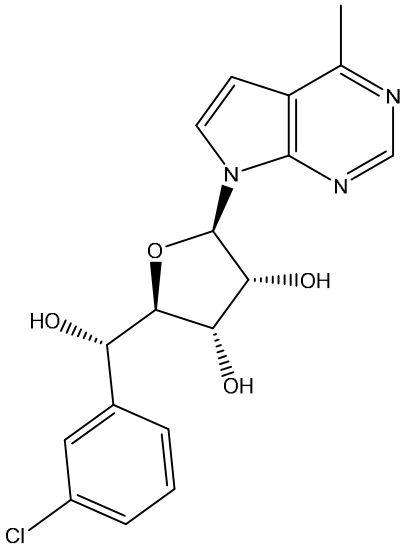
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

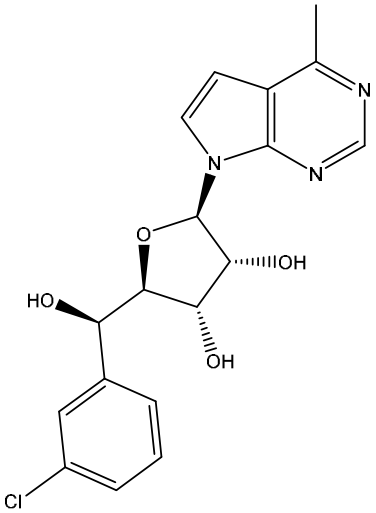
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

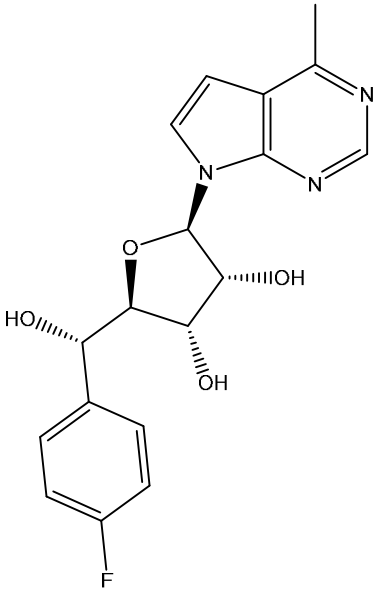
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

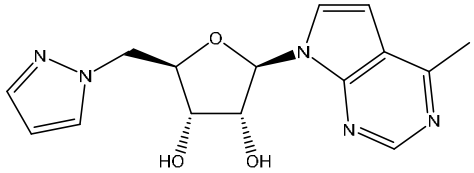
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

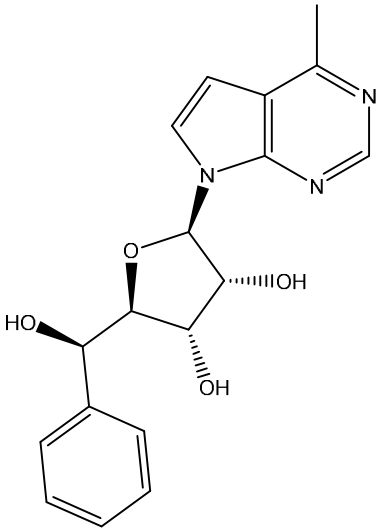
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

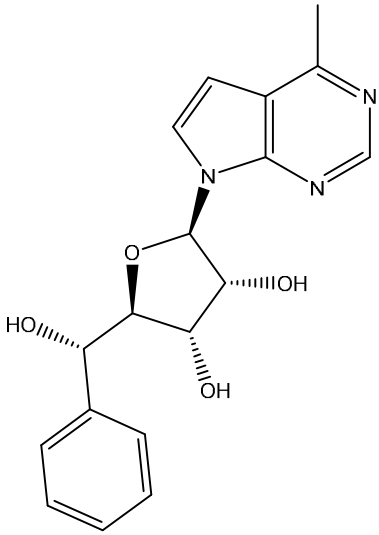
,


N
N
O
N
N
N
HO
OH

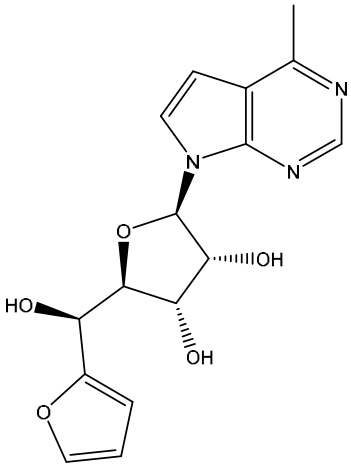
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

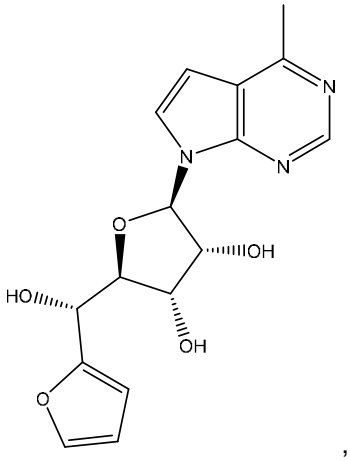
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

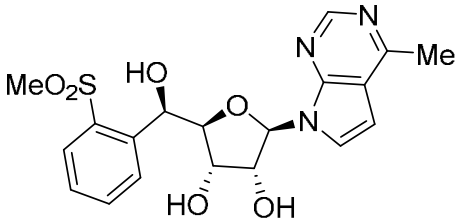
,

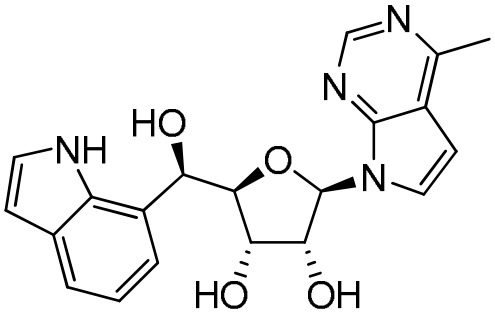

N
N
N
O
OH
HO
OH
O

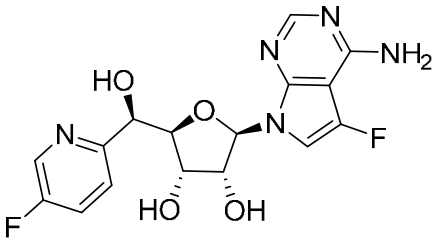
,

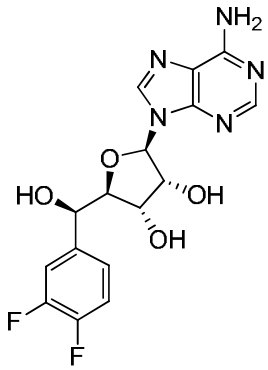

N
N
N
O
OH
HO
OH
O

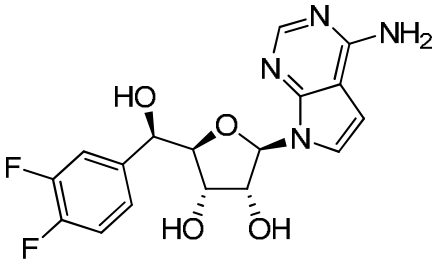
,

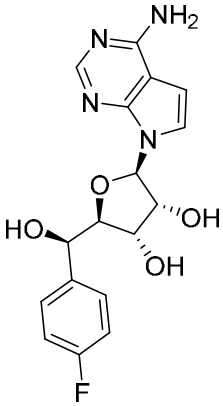

MeO2S
HO
O
N
N
N
Me
HO
OH
,

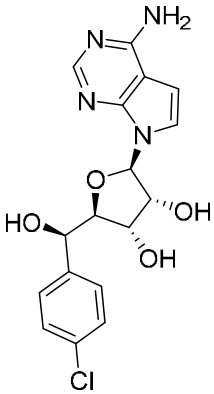

N
N
NH
HO
O
N
HO
OH
,

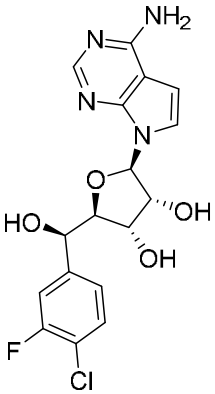

N
N
NH2
HO
O
N
F
N
HO
OH
F
,

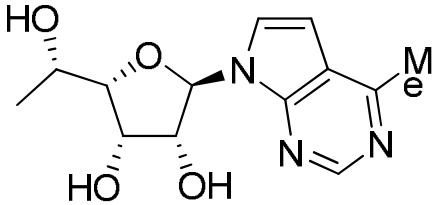

NH2
N
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
F
,

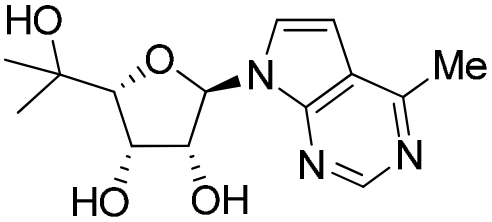

N
NH2
N
HO
O
N
F
F
HO
OH
,

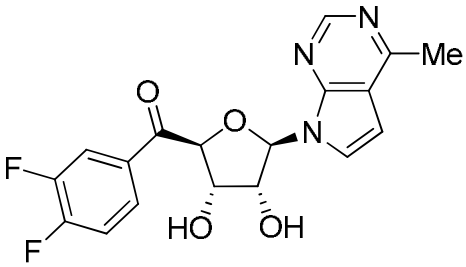

NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
,

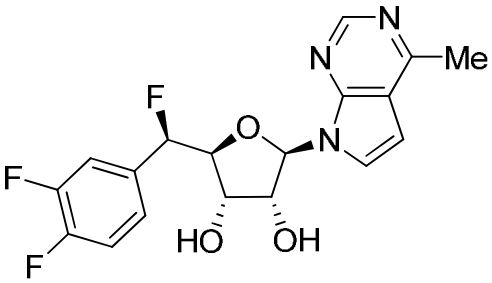

NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
Cl
,

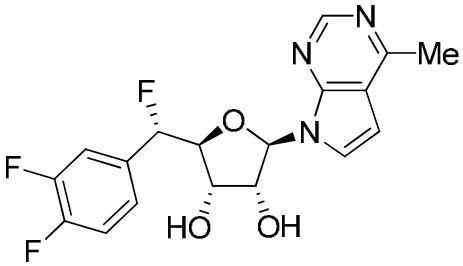

NH2
N
N
N
O
HO
OH
OH
F
Cl
,

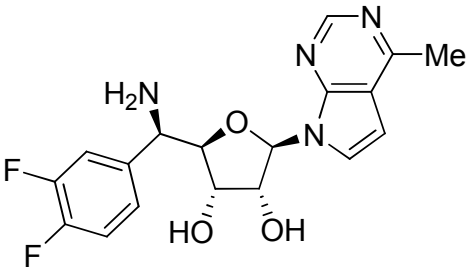

,

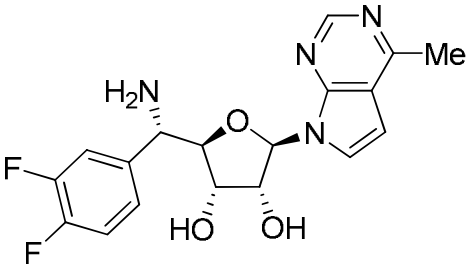

,

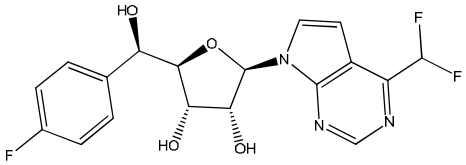

,

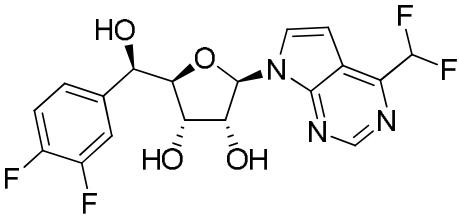

,

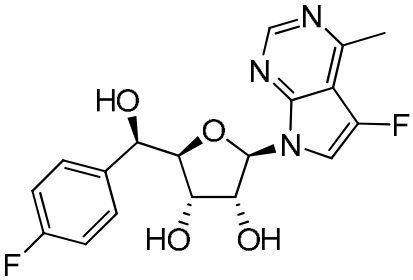

,

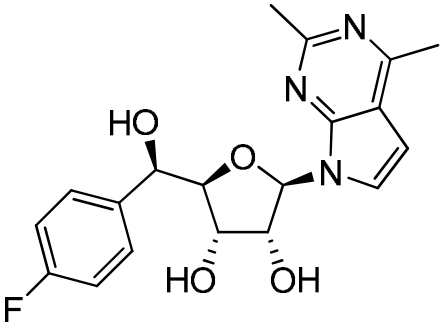

,

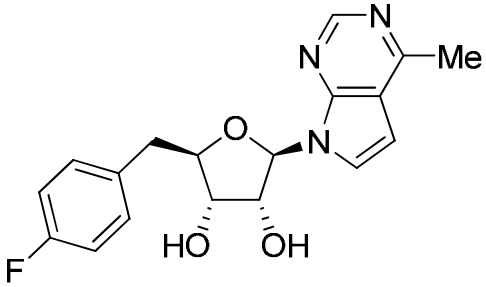

,

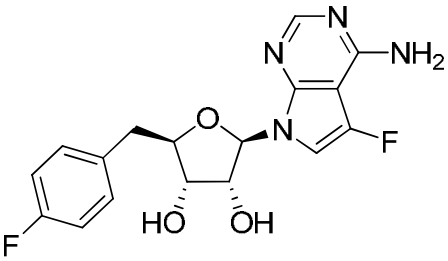

,

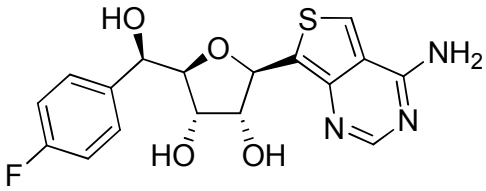

,

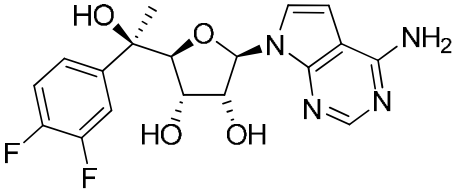

,

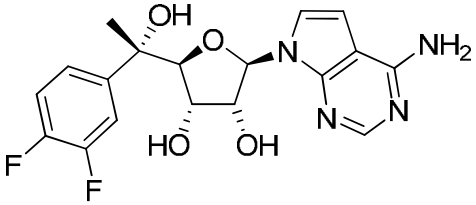

,

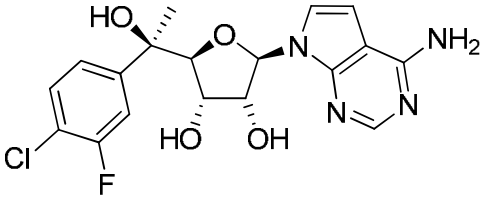

,

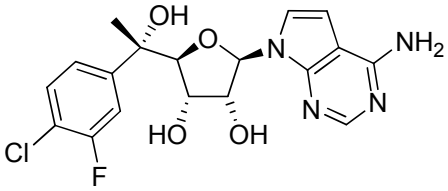

,

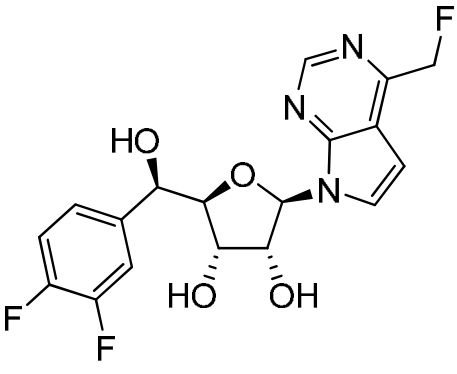

,

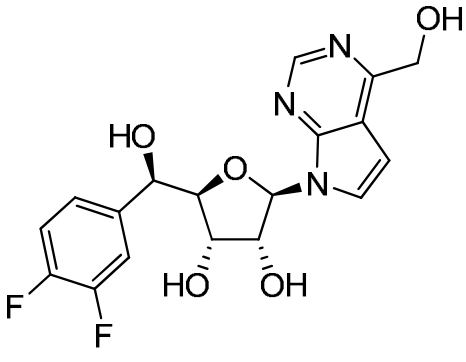

,

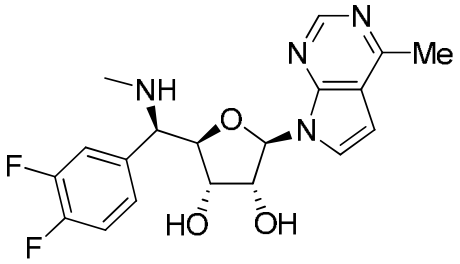
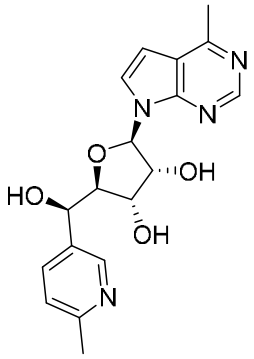
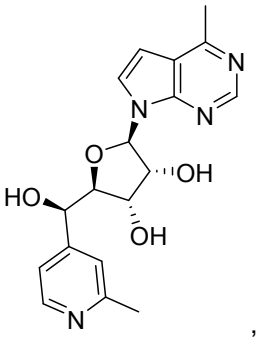
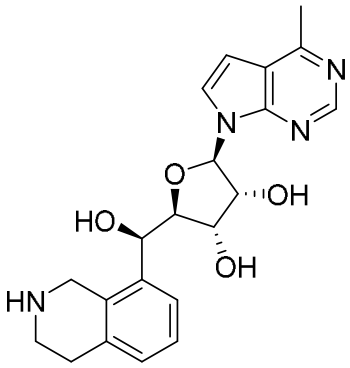
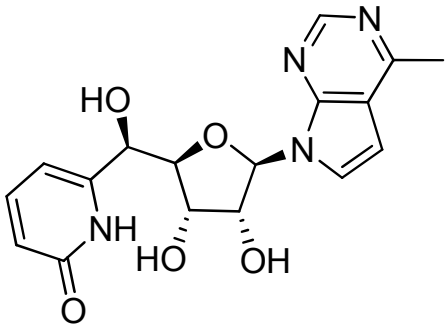
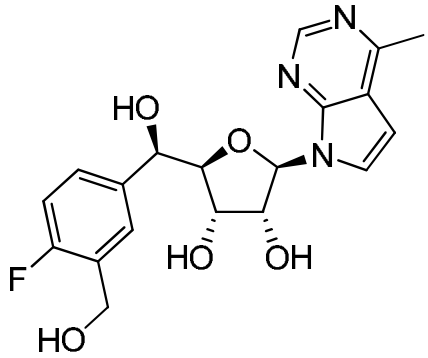
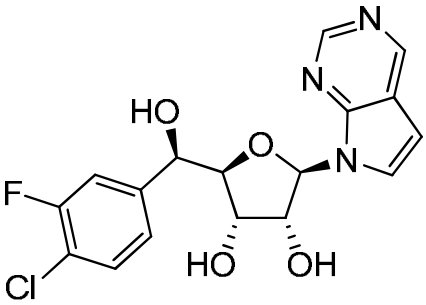
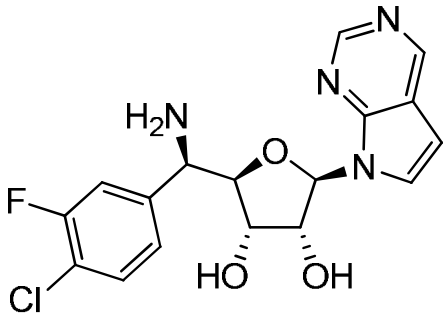

,

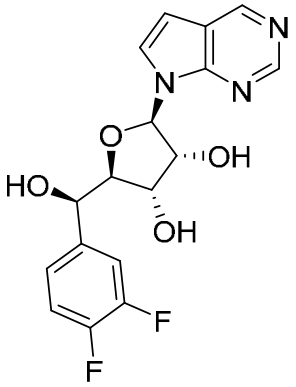
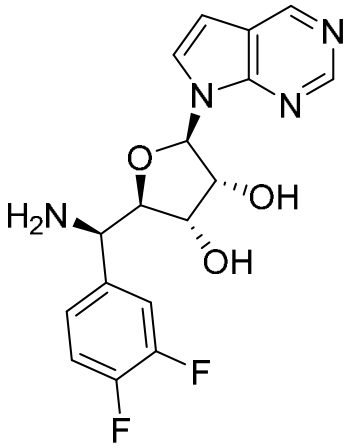
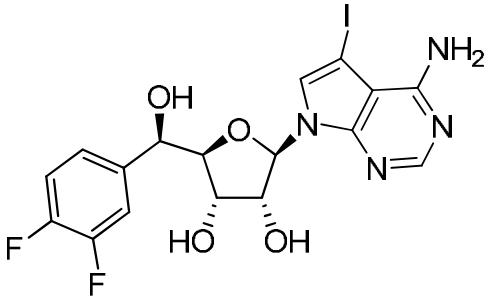
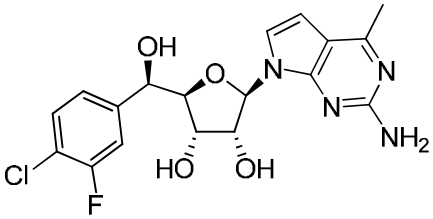
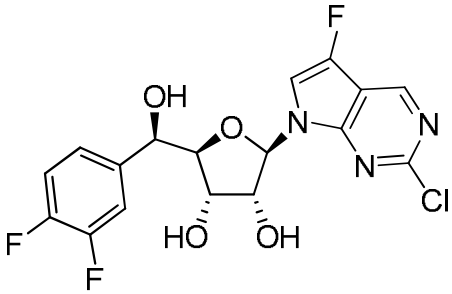
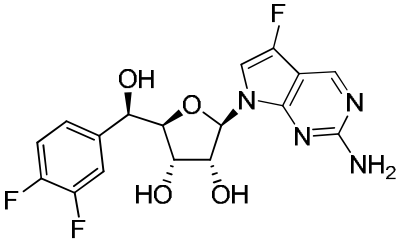
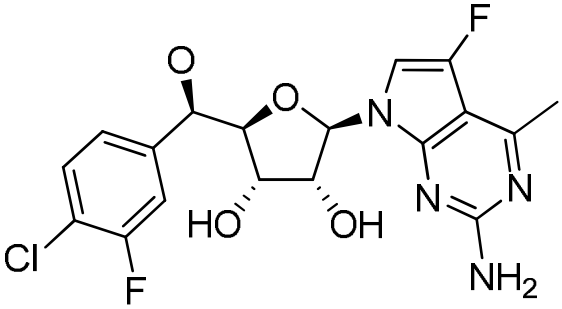

,


,


,

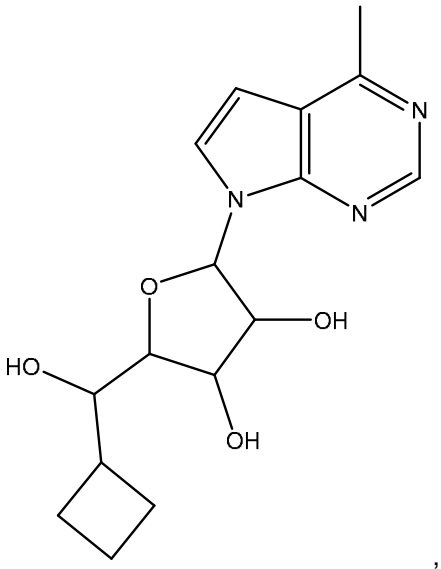

,


,

,

,

,

,

,

,

,

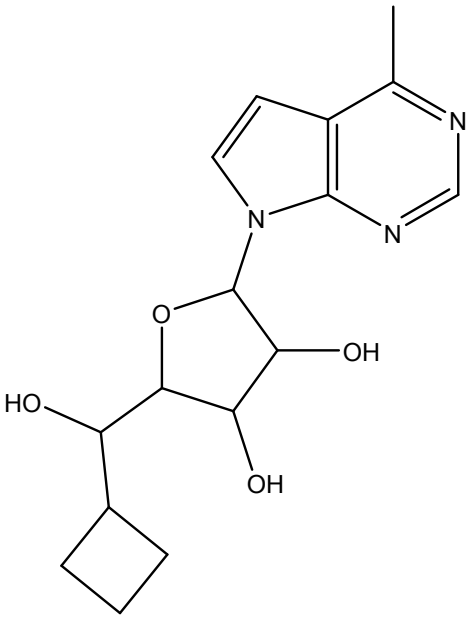

,

,

,

,

,

y

.

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

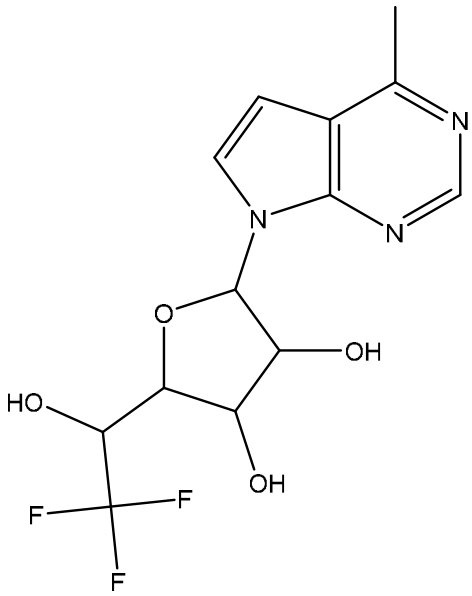
18. Un compuesto seleccionado de:


N
N
N
O
OH
HO
OH

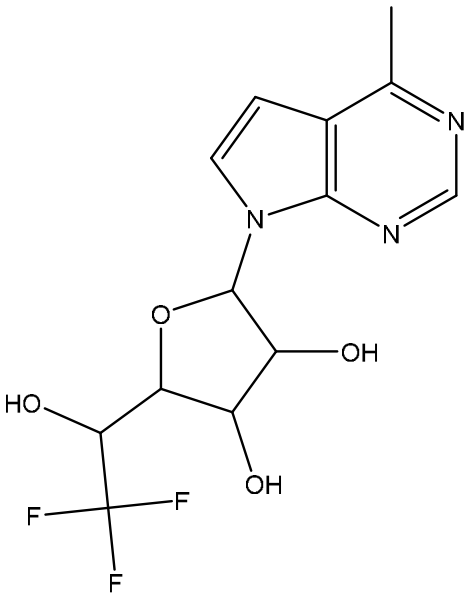
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

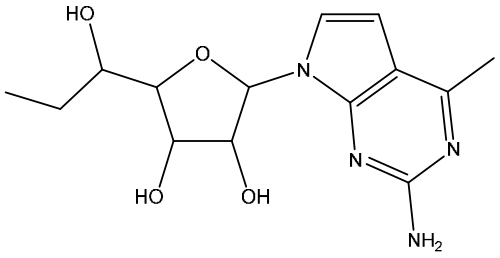
,

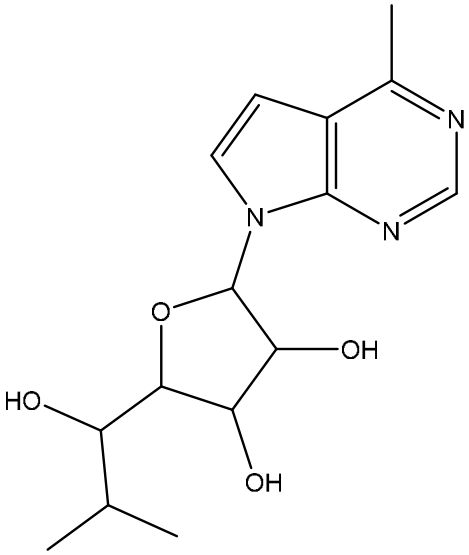

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

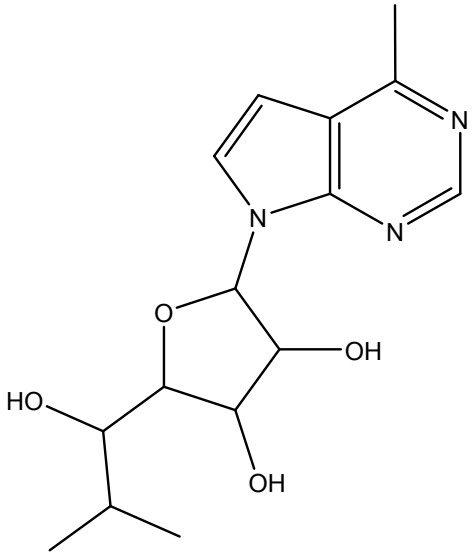
,

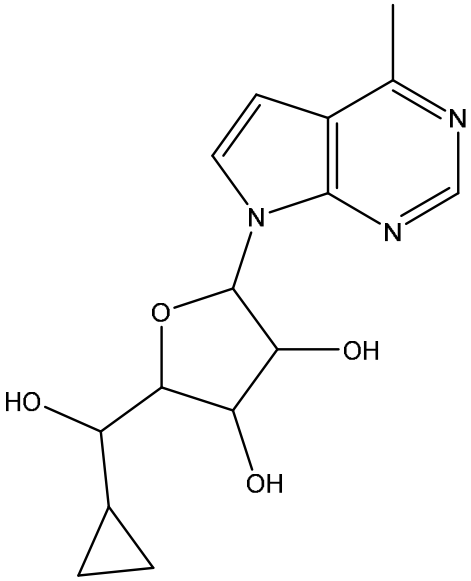

N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

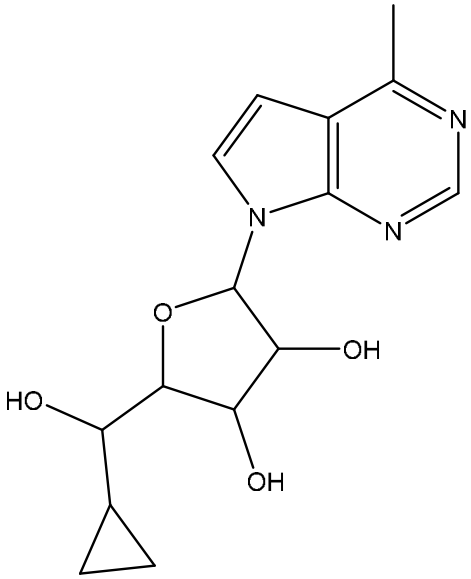
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2
,

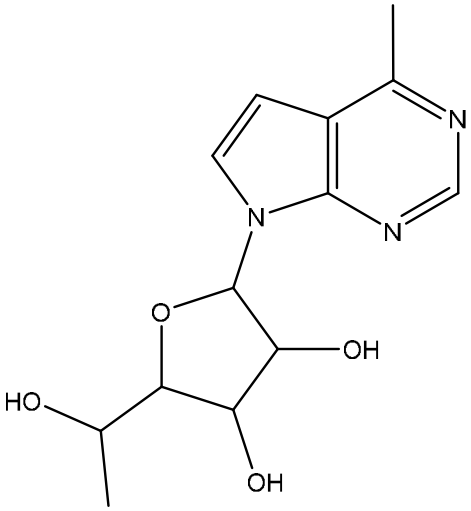

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

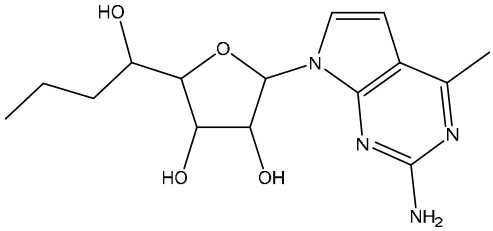

N
N
N
O
OH
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

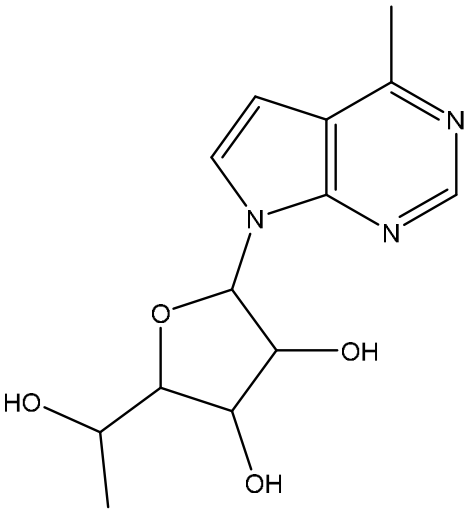
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

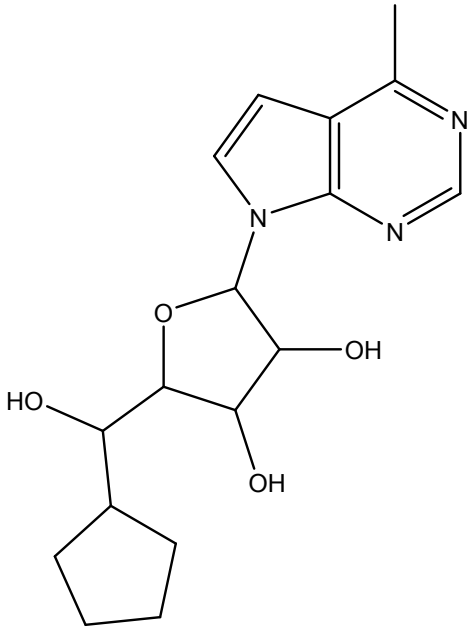
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
NH2

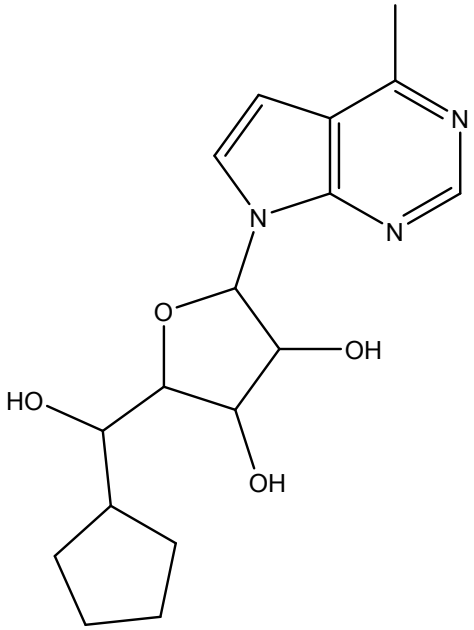
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

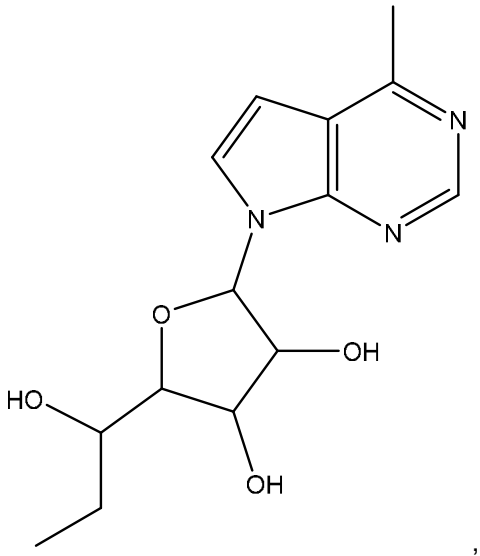
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

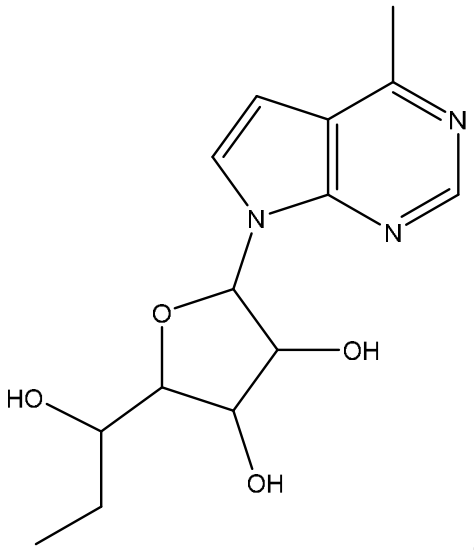
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

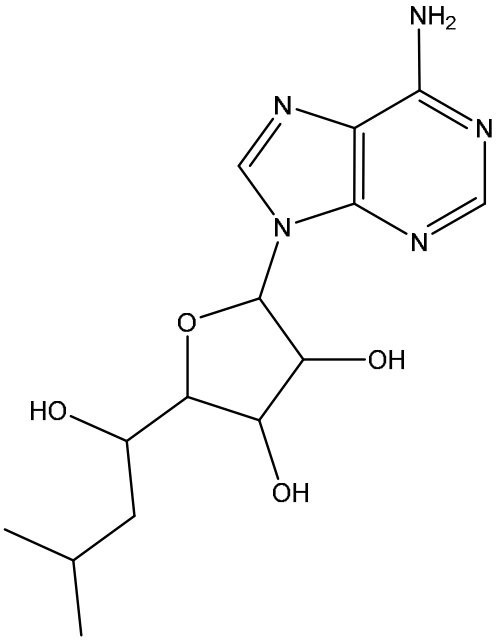
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

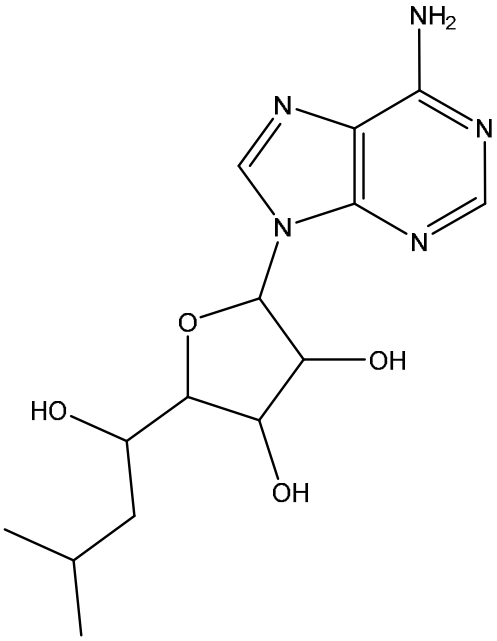
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

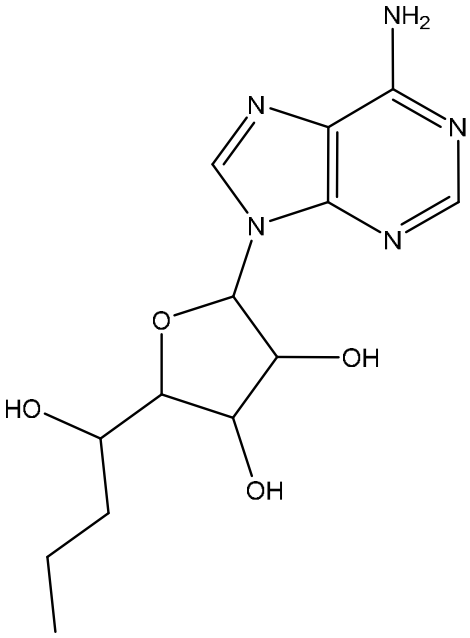
,


NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

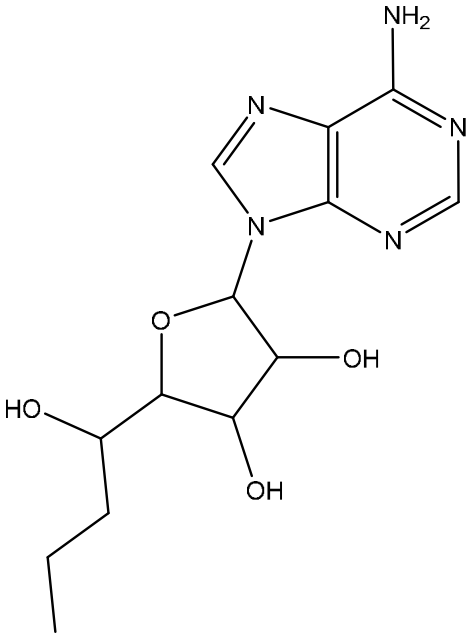
,


NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

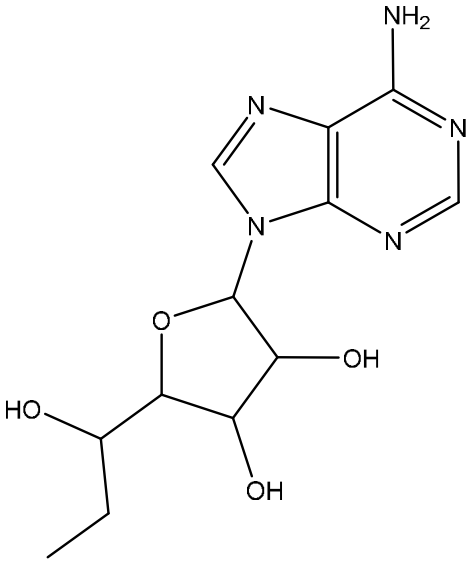
,

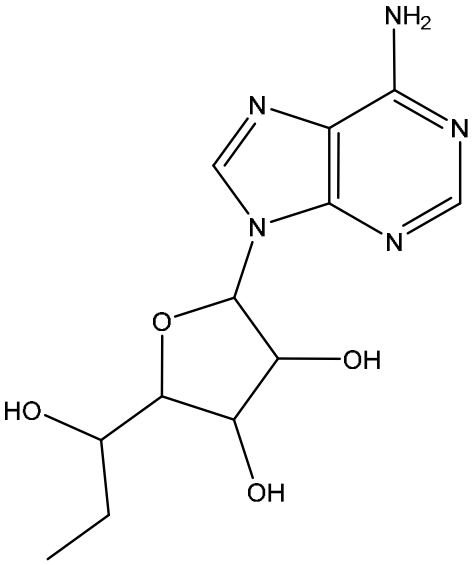

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

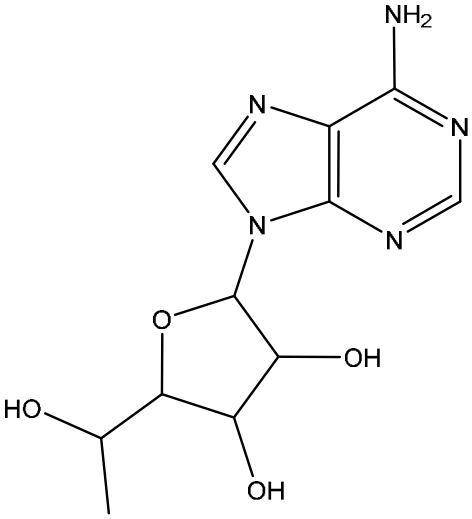
,

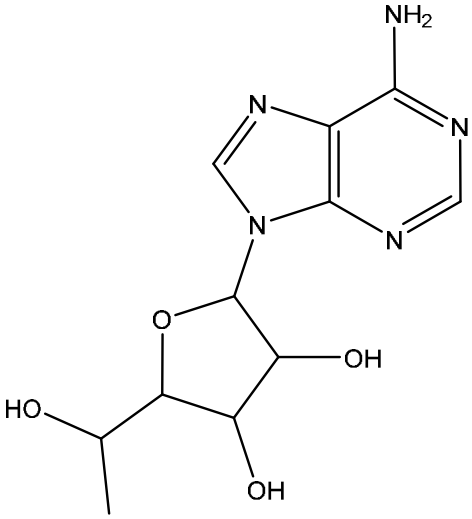

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH

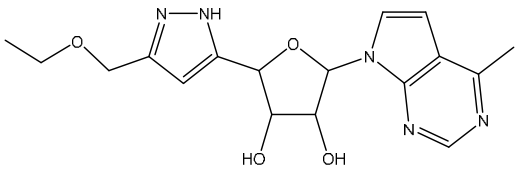
,

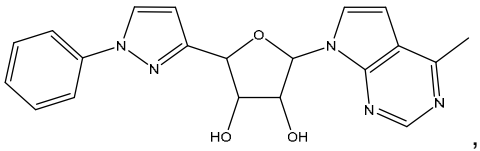

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

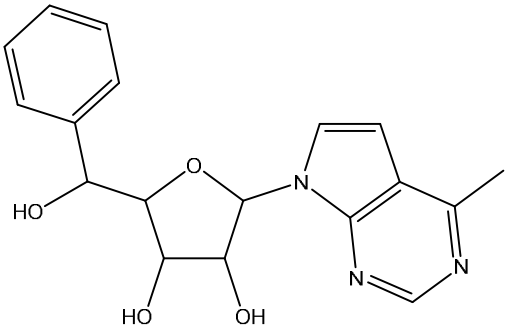

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

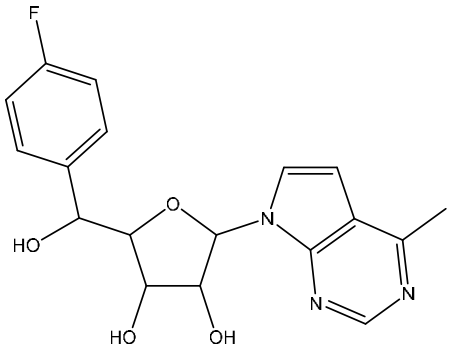

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

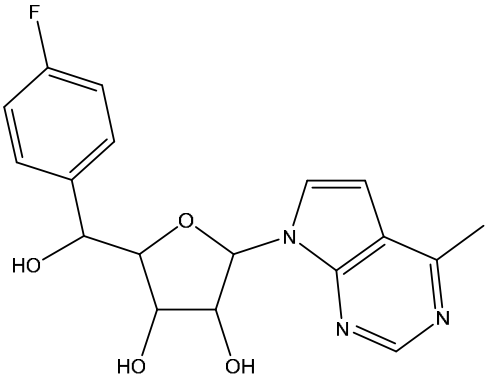
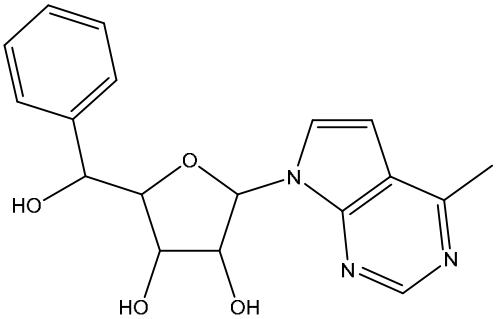
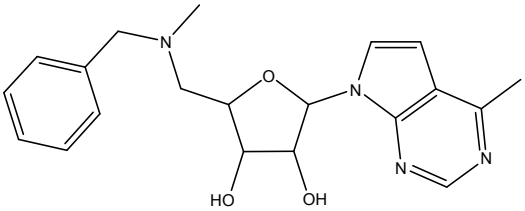
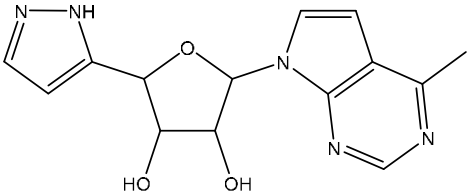
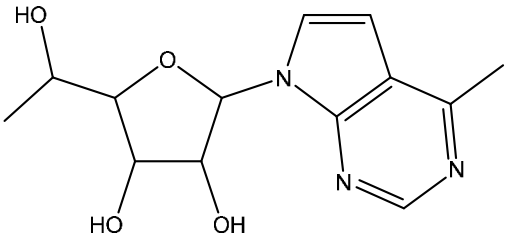
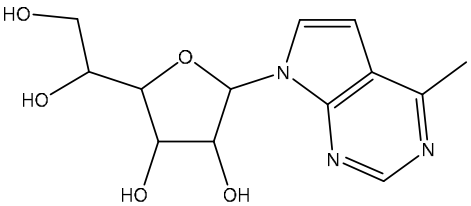
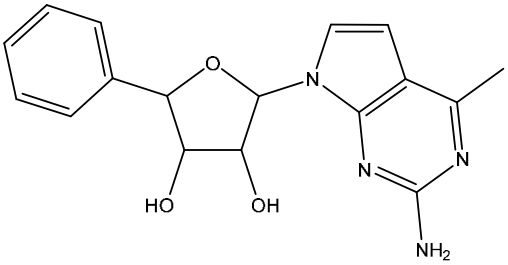
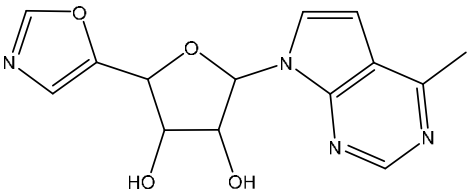
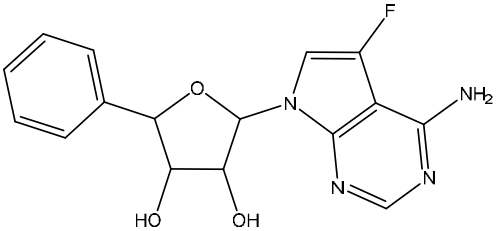
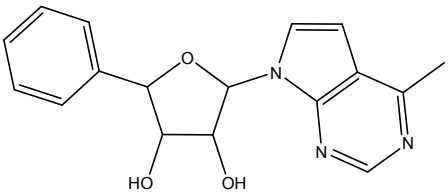

NH2
N
N
N
N
O
OH
HO
OH
,

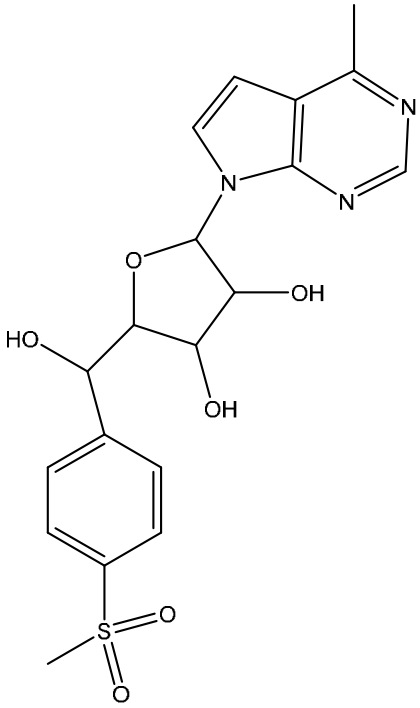

N
NH
O
O
N
N
N
HO
OH
,


N
N
O
N
N
N
HO
OH
,

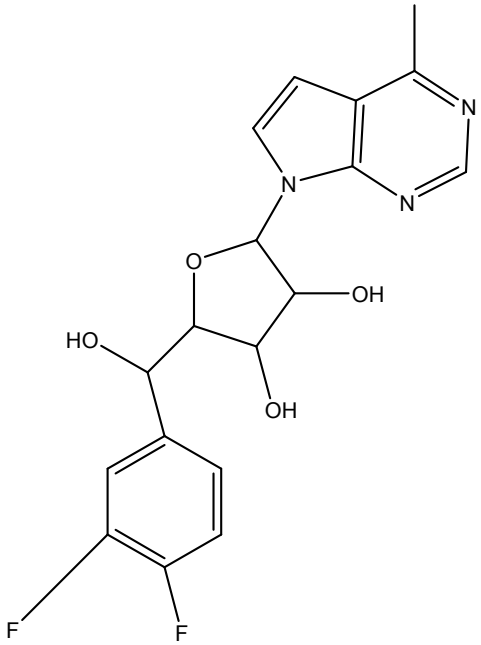

HO
O
N
N
N
HO
OH
,


F
HO
O
N
N
N
HO
OH
,

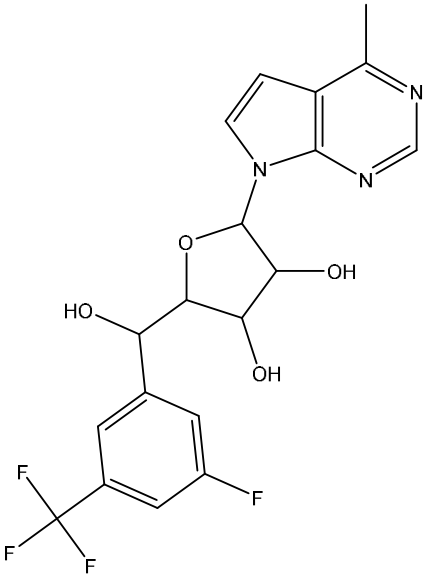

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


N
N
N
O
OH
HO
OH
S
O
O

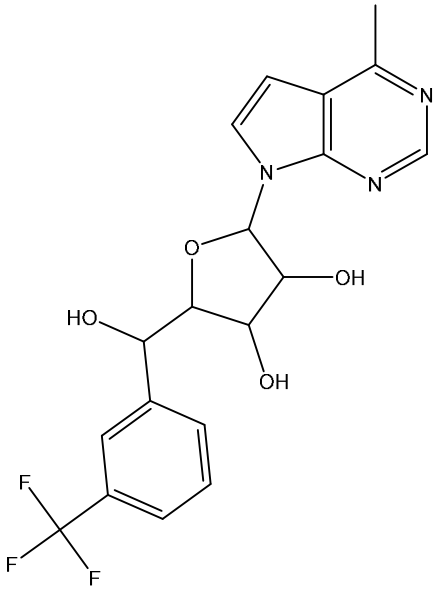
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

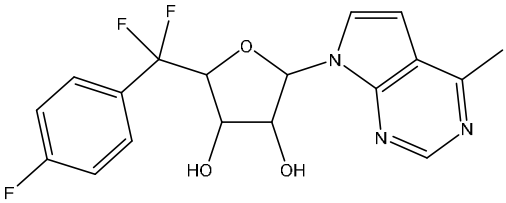
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F
F

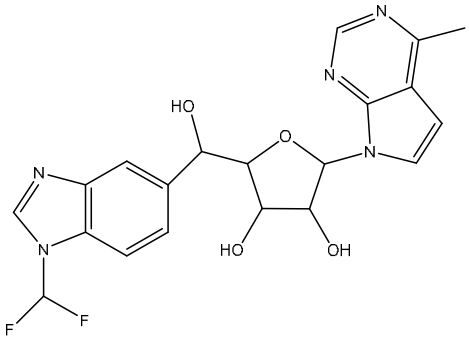
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
F

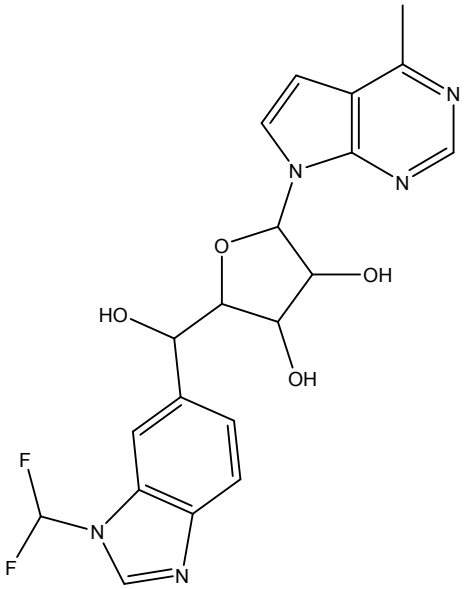
,



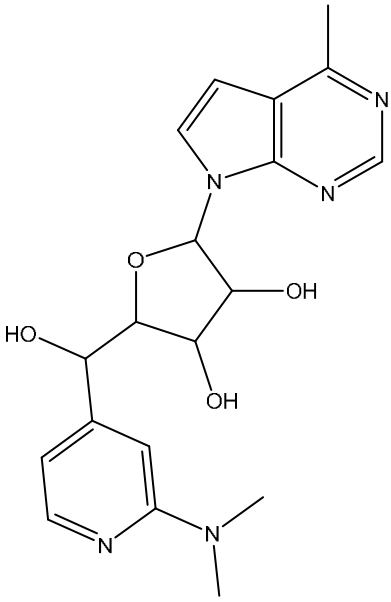
,



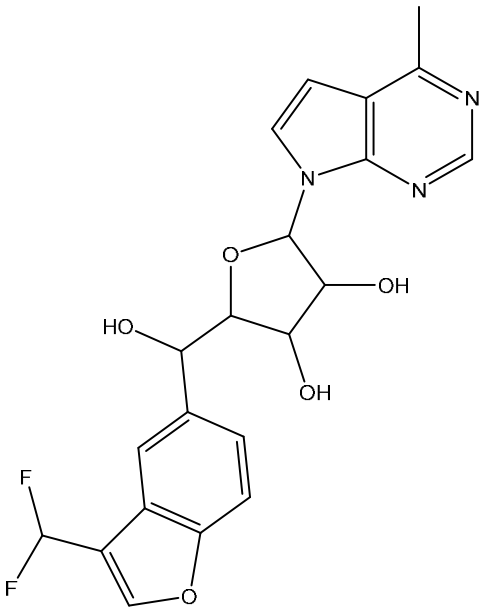
,



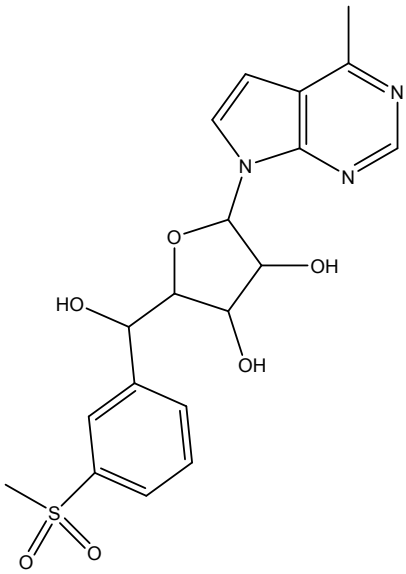
,



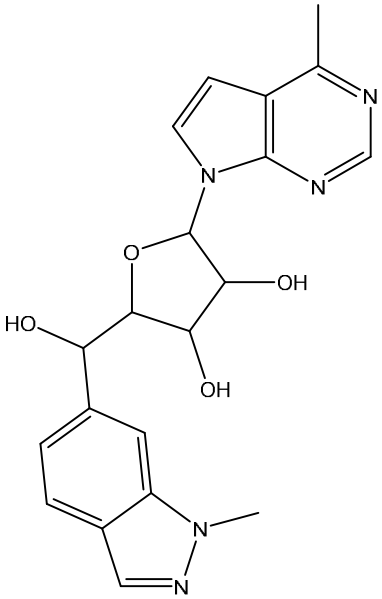
,



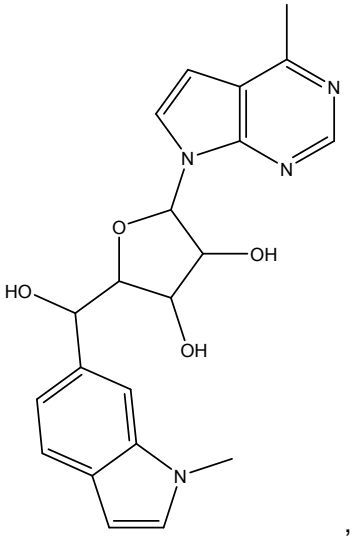
,



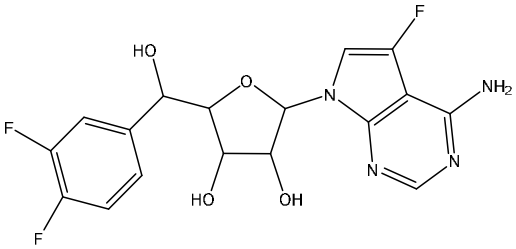
,



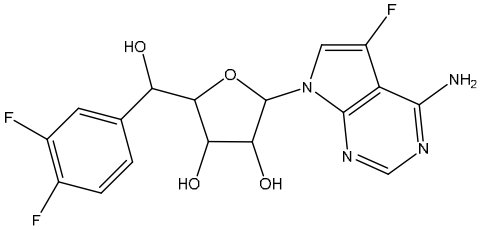
,



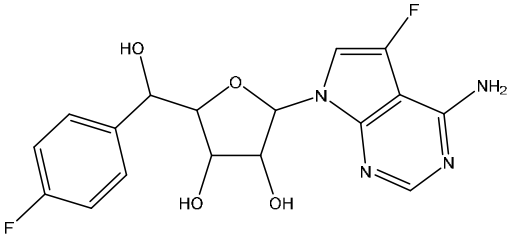
,



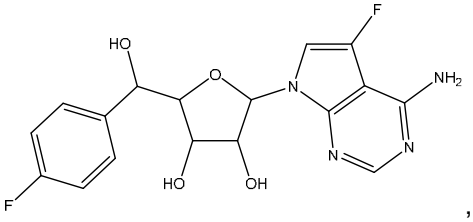
,



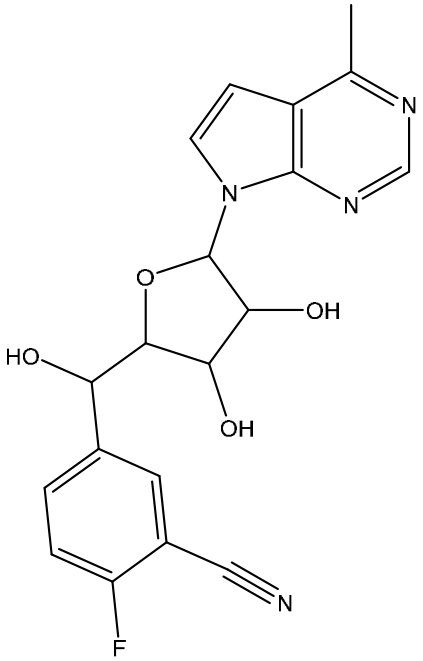
,



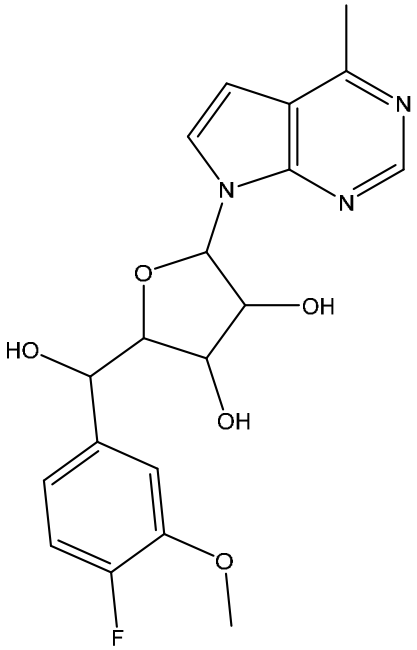
,



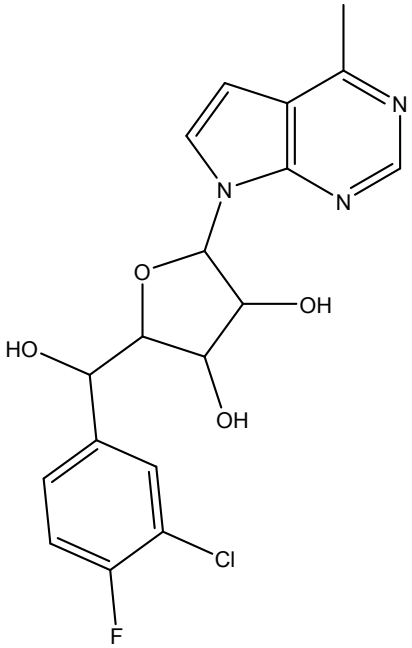
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
F

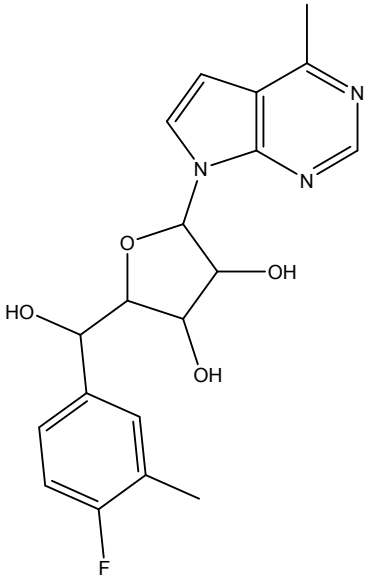
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
O
F

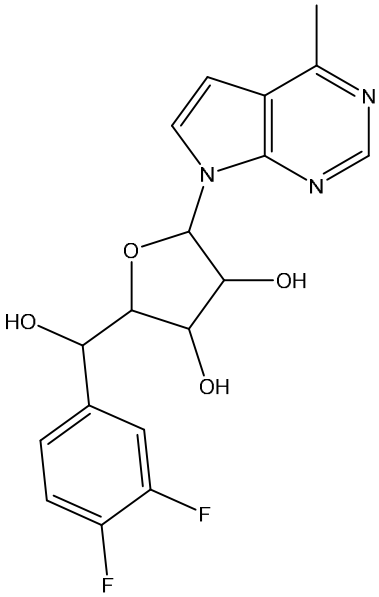
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl
F

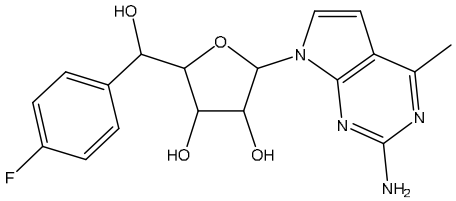
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

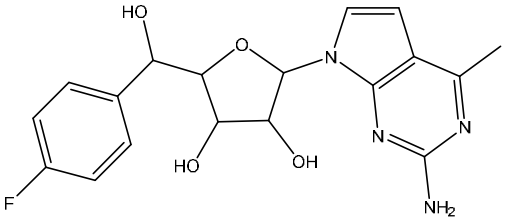
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

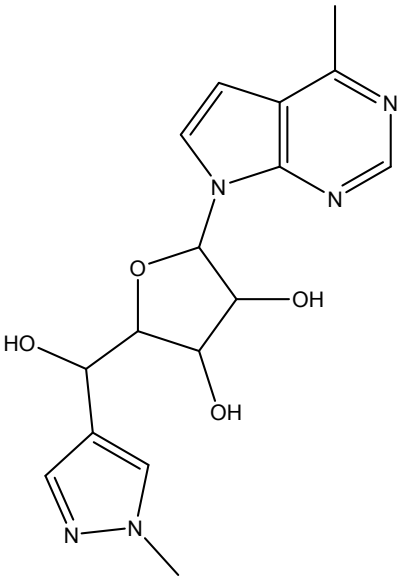
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

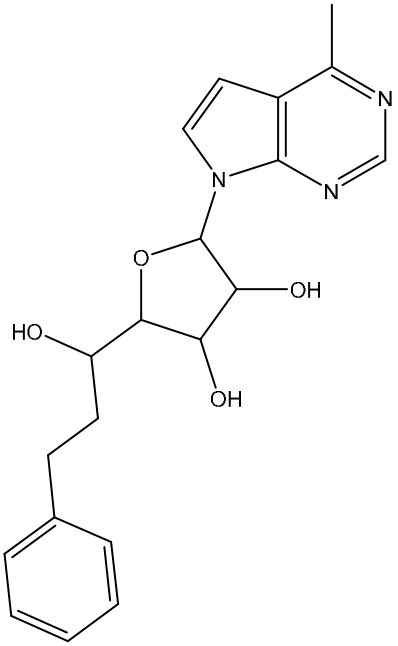
,


HO
O
N
N
N
HO
OH
F
NH2

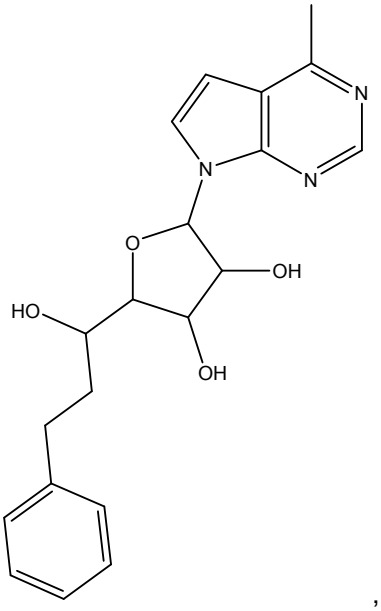
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

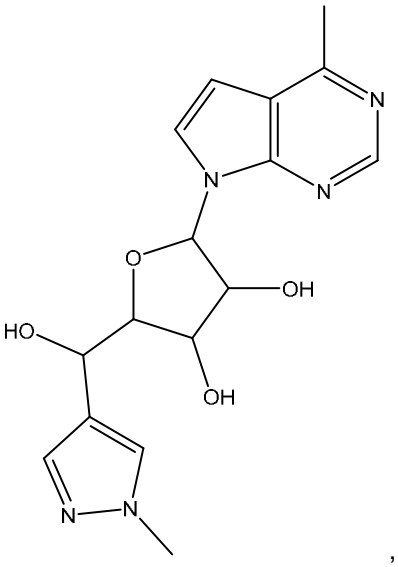
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

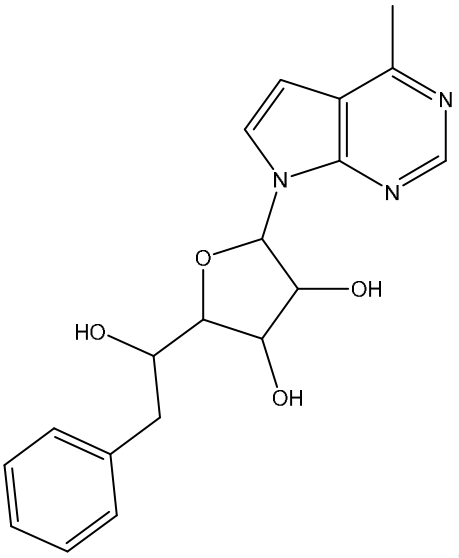
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

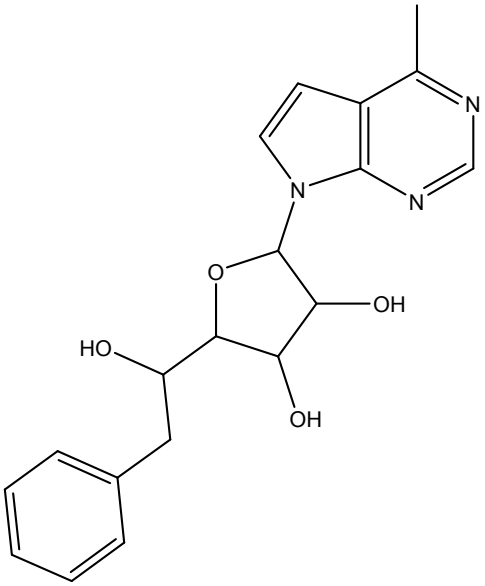
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N
N

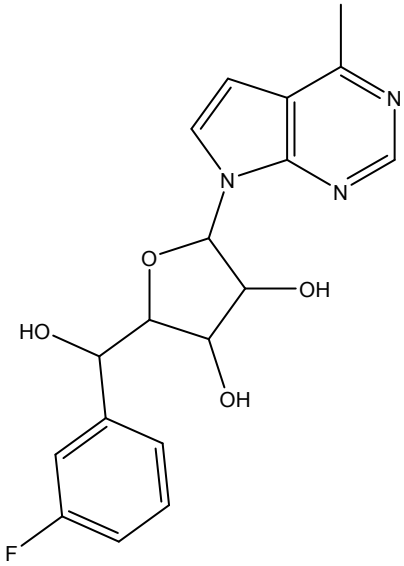
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

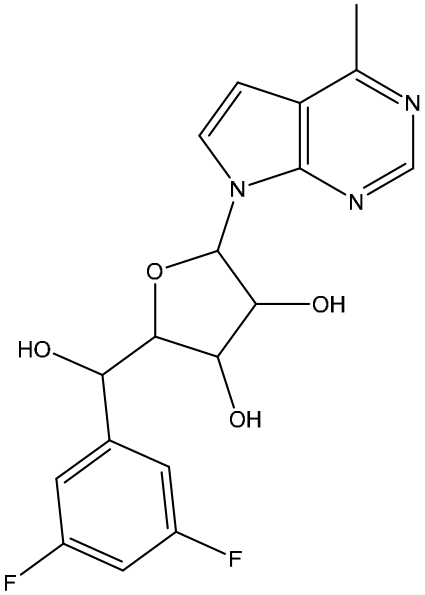
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

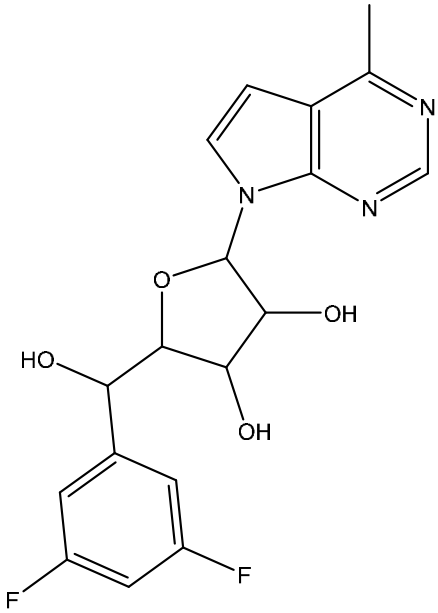
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

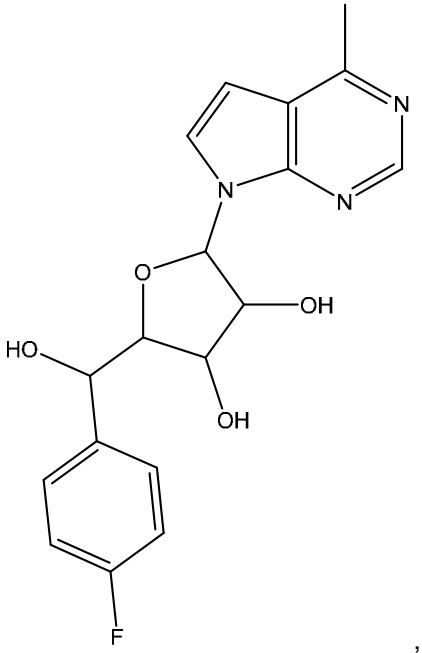
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

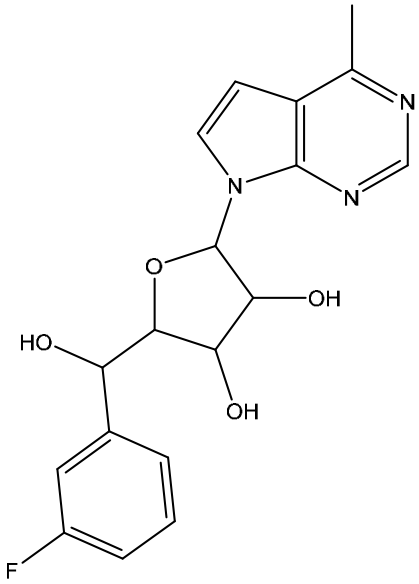
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F

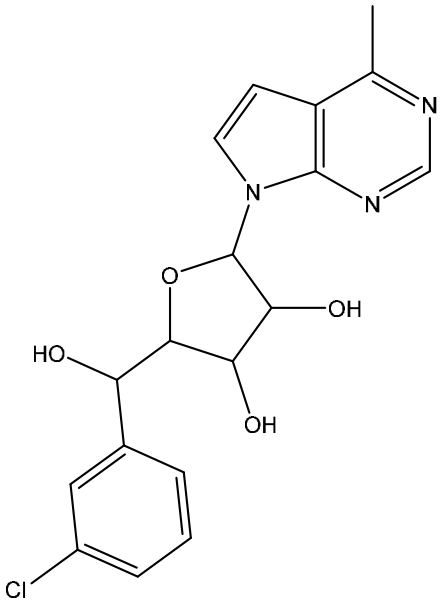
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

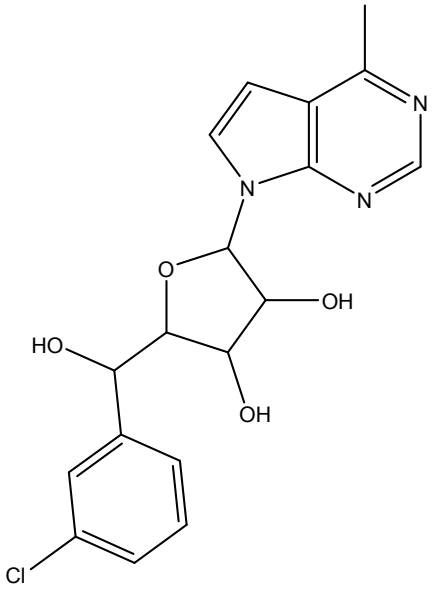
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

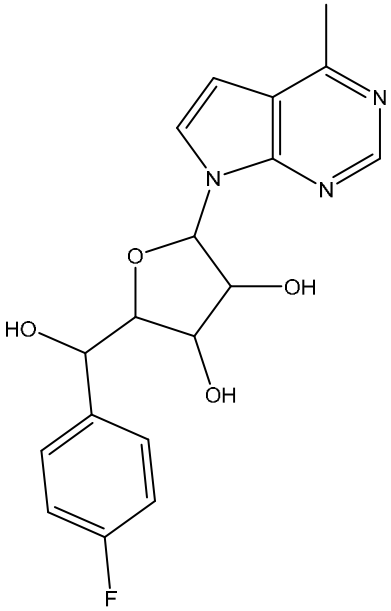
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

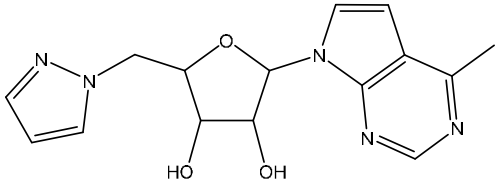
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
Cl

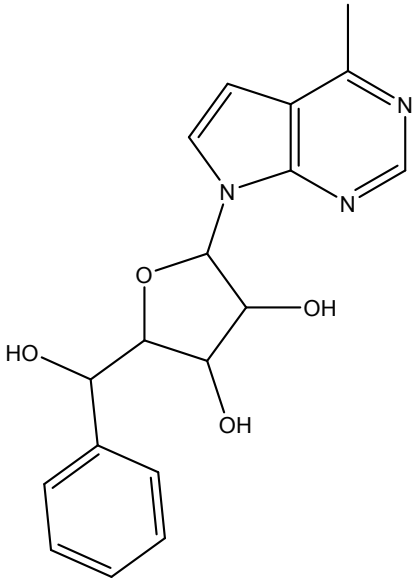
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F

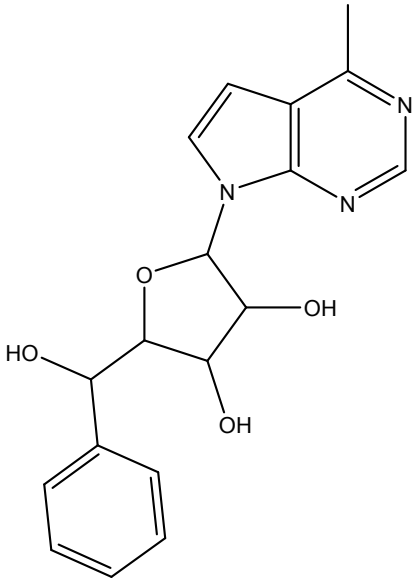
,


N
N
O
N
N
N
HO
OH

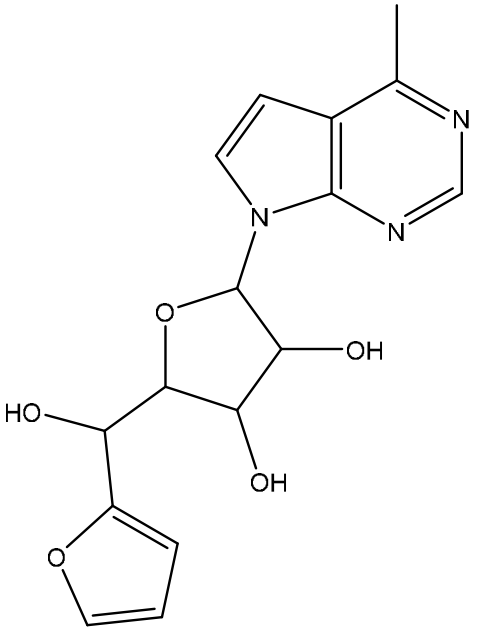
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

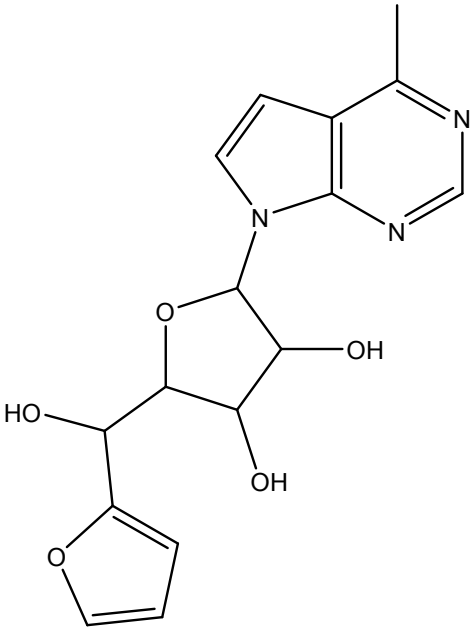
,


N
N
N
O
OH
HO
OH

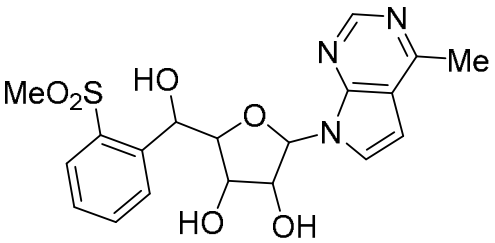
,



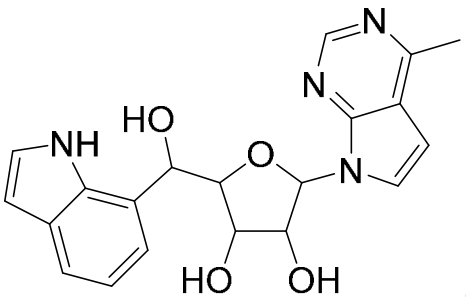
,



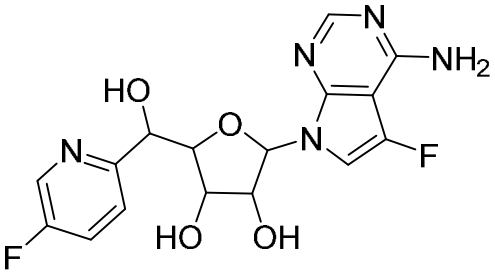
,



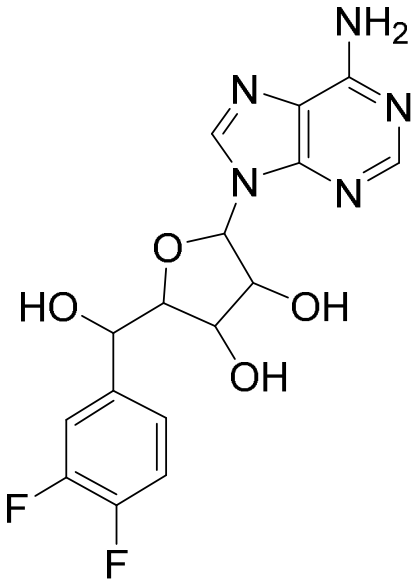
,



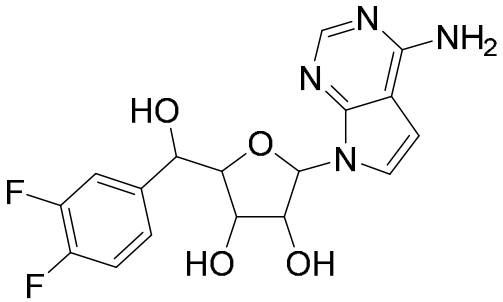
,



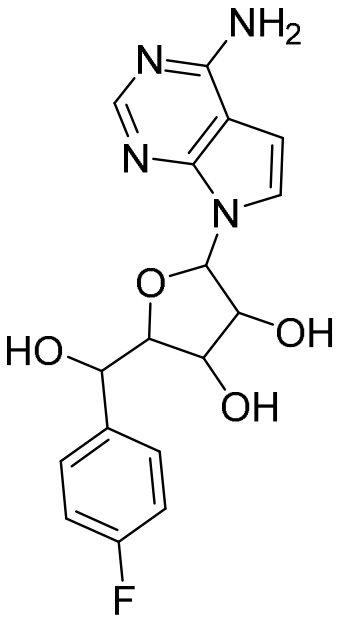
,



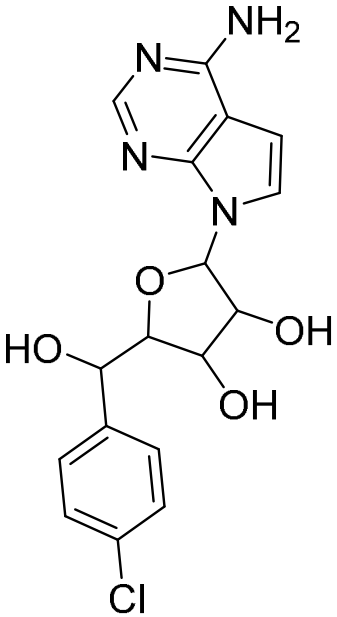
,



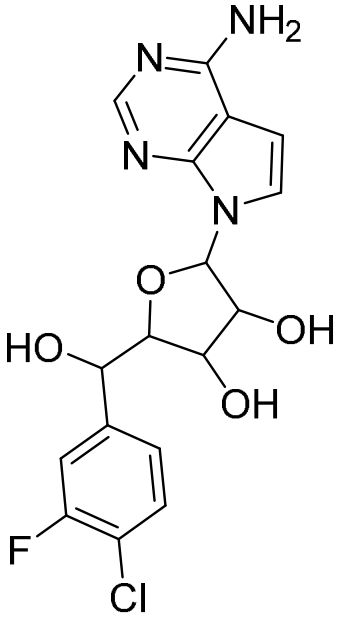
,



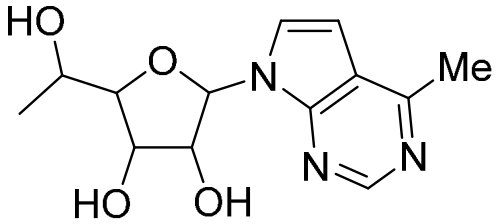
,



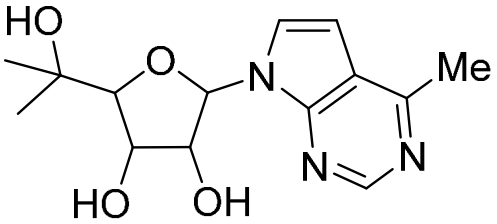
,



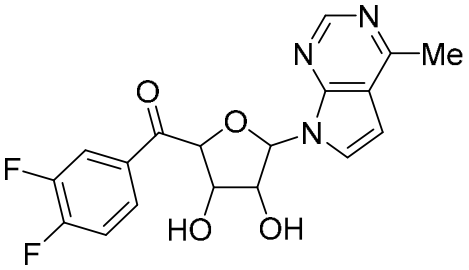
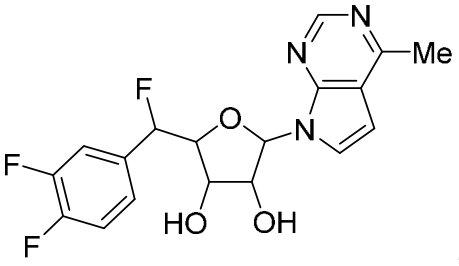
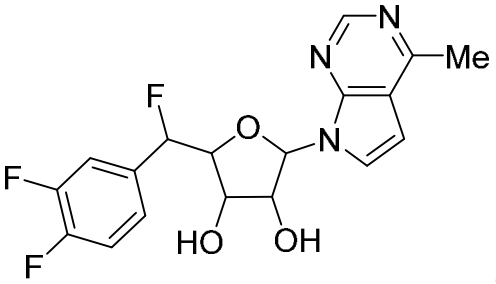
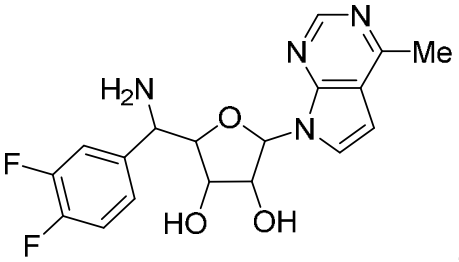
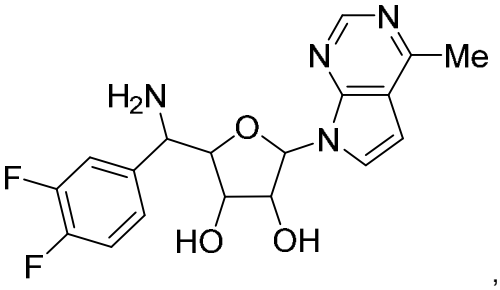
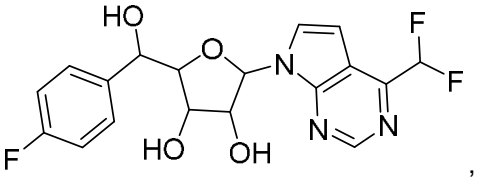
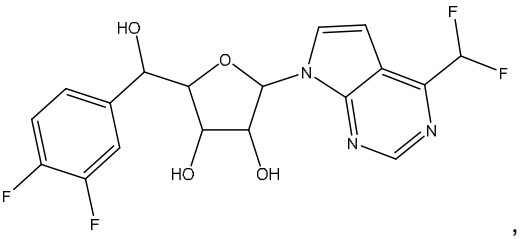
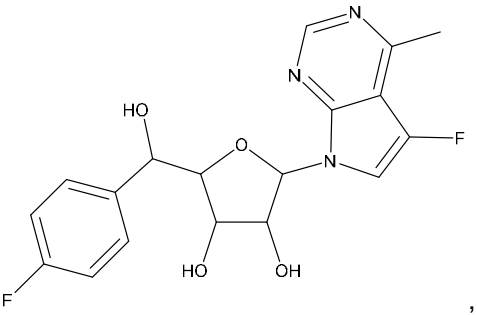
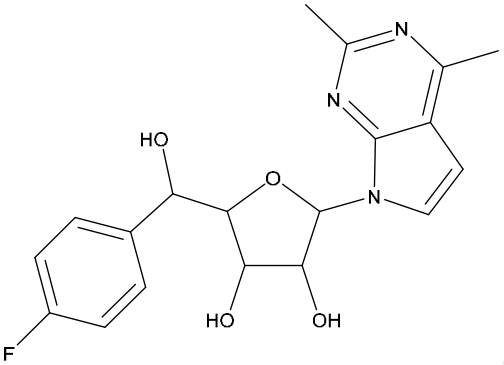
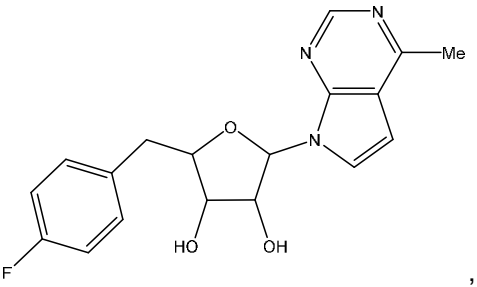
,

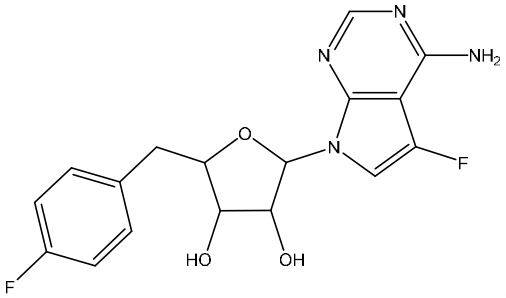


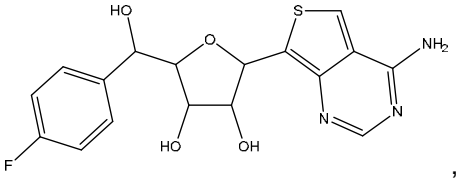
,

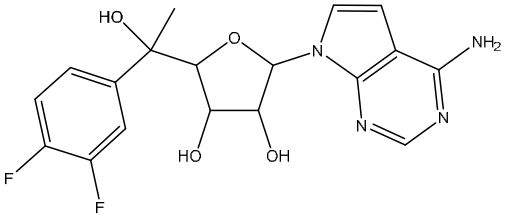


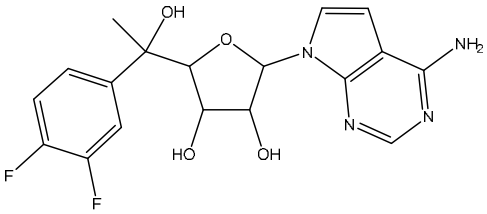
,

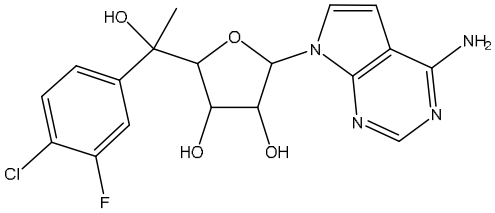

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

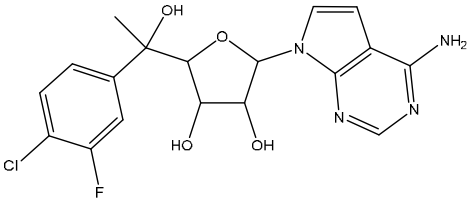

,

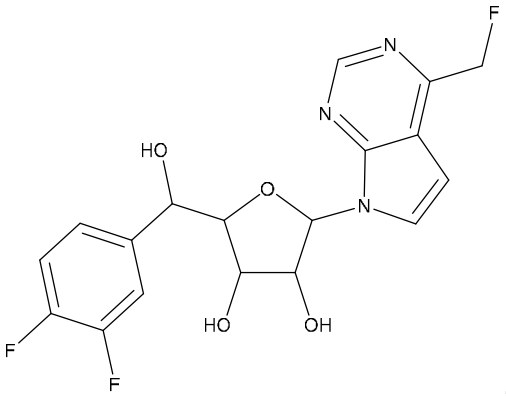

,

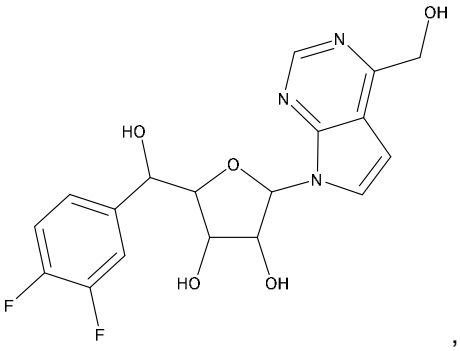

,

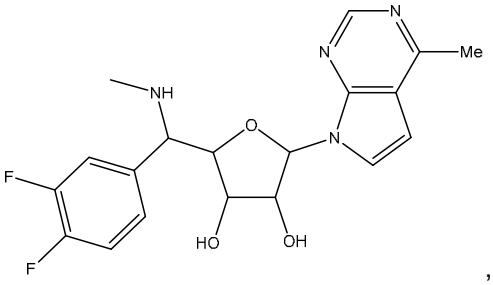

,


,

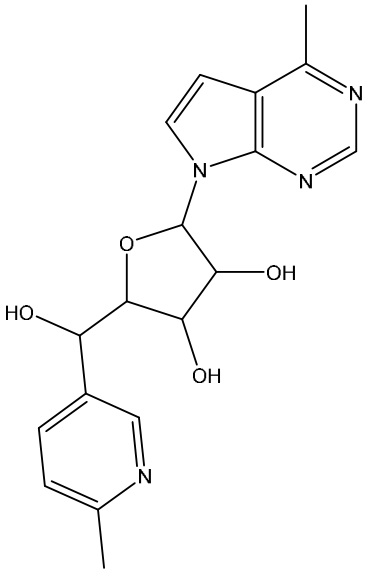

,


,

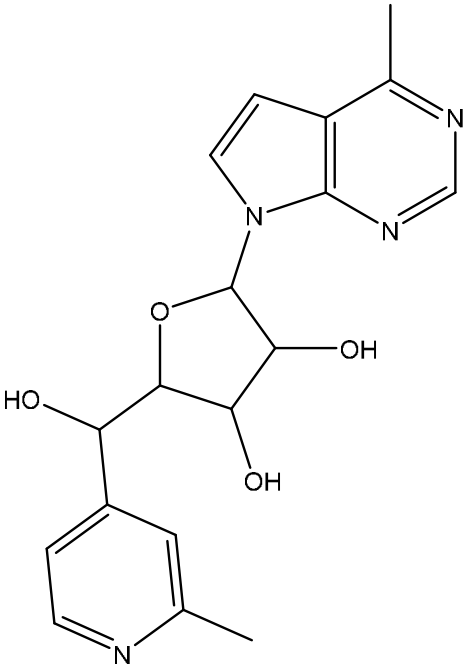

,


N
N
Me
NH
O
N
F
F
HO
OH

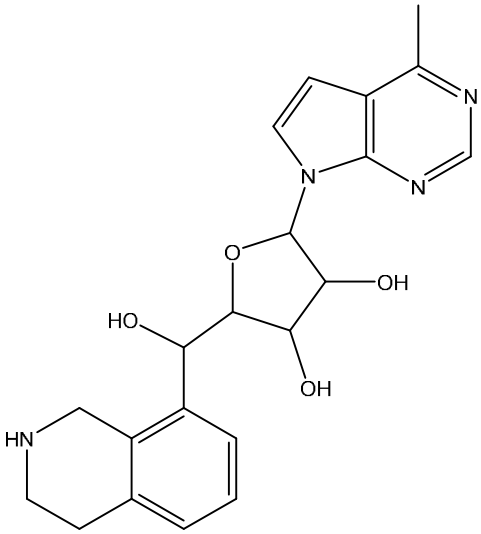
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N

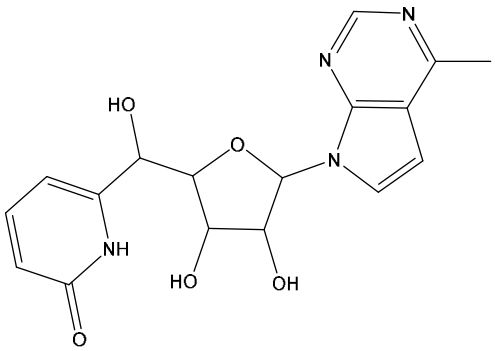
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
N

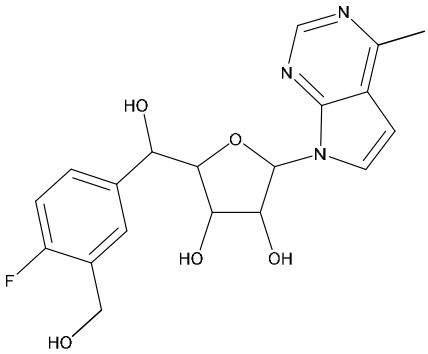
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
HN

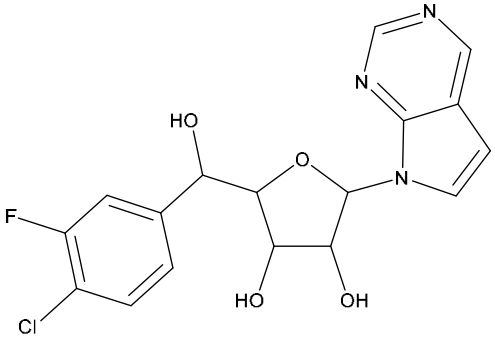
,

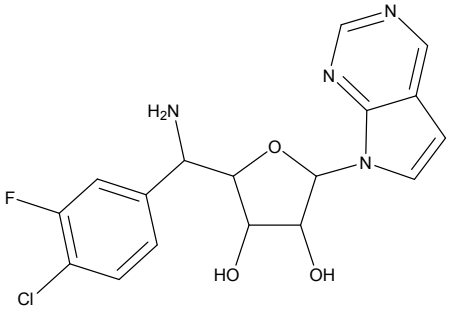

N
N
HO
O
N
NH
HO
OH
O

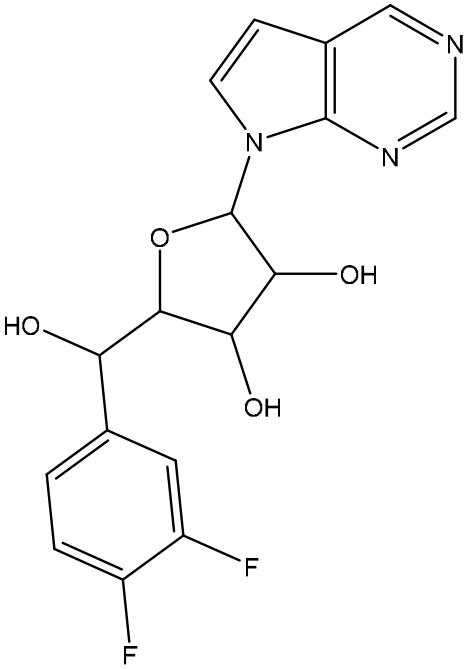
,

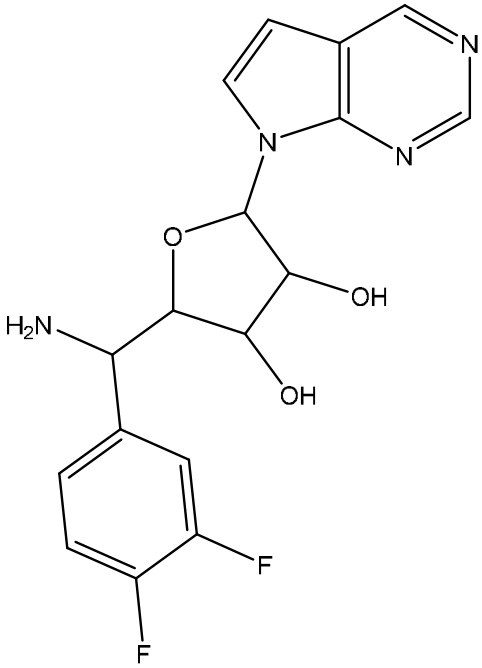

N
N
HO
O
N
HO
OH
F
HO

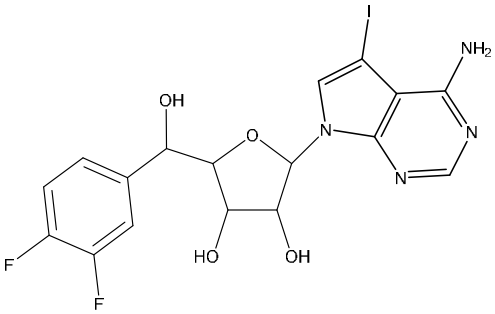
,

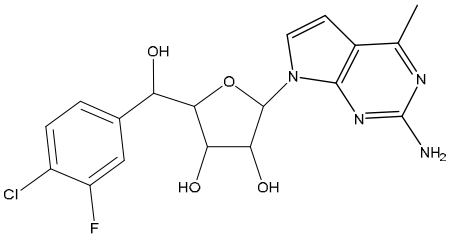

N
N
HO
O
N
F
Cl
HO
OH
,

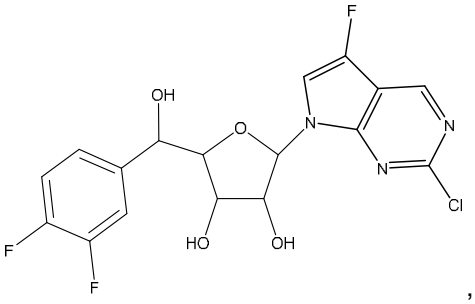

N
N
H2N
O
N
F
Cl
HO
OH
,


N
N
N
O
OH
HO
OH
F
F
,

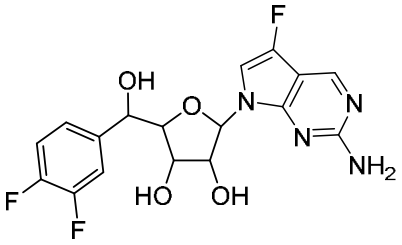

N
N
N
O
OH
H2N
OH
F
F
,


I
NH2
OH
O
N
N
N
F
F
HO
OH
,

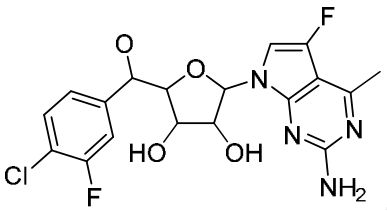

OH
O
N
N
N
NH2
Cl
F
HO
OH
,



,



y



.

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

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20. 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 1-18 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, 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.

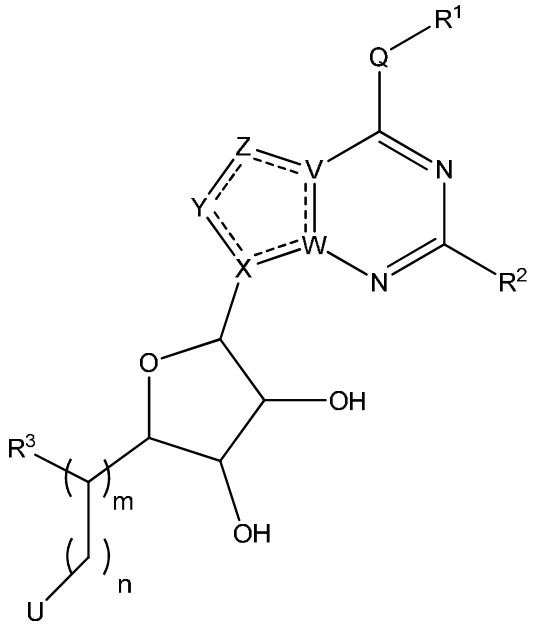
23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el crecimiento celular anormal es cáncer.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, 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 (I):



(I) ,

procesos para la preparación de estos compuestos, composiciones que contienen estos compuestos y los usos de estos compuestos.