

INHIBIDORES DE PRMT5

Campo de la invención

La invención se refiere a análogos de nucleósidos sustituidos de fórmula
5 (I), a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la sobreexpresión de la enzima PRMT5. La invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la sobreexpresión de la enzima PRMT5.

10 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisionales de la India n.º IN201921022971, presentada el 10 de junio de 2019 e IN201921022972 presentada el 10 de junio de 2019, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad para todos
15 los fines.

Antecedentes de la invención

La metilación de proteínas es una modificación postraducciona común que afecta a la actividad de las proteínas y a su interacción con otras moléculas biológicas. La metilación en N se produce normalmente en los átomos de
20 nitrógeno de restos de arginina, lisina e histidina y existen distintas familias de enzimas que catalizan la reacción de metilación, siendo cada una específica del resto de aminoácido que se metilará.

Una familia de 9 enzimas, llamadas *Proteína arginina N-metil transferasas* (las PRMT, forma siglada de *Protein Arginine N-Methyl Transferases*), es
25 responsable de la metilación del grupo guanidinio de la arginina. El grupo

guanidinio de la arginina tiene 2 átomos de nitrógeno terminales que se experimentan monometilación o dimetilación. Dependiendo del tipo de dimetilación, las enzimas se clasifican además como de tipo I o de tipo II. Las PRMT de tipo I catalizan la monometilación o la dimetilación asimétrica, mientras
5 que las enzimas de tipo II catalizan la dimetilación simétrica. Algunos de los sustratos que experimentan metilación son histonas, ribonucleoproteínas Sm, MRE11 y proteína de unión a p53 1.

La metilación de las cadenas laterales de arginina tiene un papel importante que desempeñar en diversas funciones celulares que incluyen la
10 activación de la transcripción, así como la represión de la transcripción, la traducción de ARNm, el corte y empalme de pre-ARNm, el tráfico de proteínas y la transducción de señales. También se produce en innumerables sustratos. La actividad enzimática de las PRMT, por tanto, afecta a procesos celulares como la proliferación celular, la reparación del ADN dañado, así como el ciclo celular y
15 la muerte celular. Se ha demostrado que la hipermetilación mediada por enzimas PRMT conduce a determinadas enfermedades tales como el cáncer (Nature Reviews Cancer 2013, 13, pág. 37; Cellular and Molecular Life Sciences 2015, 72, p2041; Trends in Biochemical Sciences 2011, 36, pág. 633).

En la actualidad, la enzima de tipo II más estudiada es PRMT5, que está
20 conservada en todos los organismos eucariotas. La sobreexpresión de PRMT5 está relacionada con la carcinogénesis y la disminución de la supervivencia del paciente en varias neoplasias malignas humanas (Cell Mol Life Sci., 2015, 72, pág. 2041). La PRMT5 interactúa directamente con proteínas que suelen tener una regulación alterada o estar mutadas en los cánceres, por tanto, un supuesto
25 oncogén (Mol Cell Biol, 2008, 28, pág. 6262). La represión transcripcional

mediada por PRMT5 de genes supresores de tumores como p53, RB-1, ST7, o la regulación al alza de la Ciclina D1, CDK4, CDK6, eLF4E, MITF, FGFR3, se asocia con la oncogénesis tanto en tumores sólidos como en neoplasias malignas hemáticas. PRMT5 se encuentra en el núcleo, así como en el

5 citoplasma, y su sobreexpresión se ha relacionado con una amplia gama de cánceres que incluyen, pero sin limitación, glioblastoma multiforme (Oncogene, 2017, 36, pág. 263), cáncer de próstata (Oncogene, 2017, 36, pág. 1223), y cáncer de páncreas (Science, 2016, 351, pág. 1214), linfoma de células del manto (Nature Chemical Biology, 2015, 11, pág. 432), linfomas no hodgkiniano

10 y linfoma difuso de linfocitos B grandes (Journal of Biological Chemistry, 2013, 288, pág. 35534), leucemia mielógena aguda (Leukemia, 2018, 32, pág. 499), leucemia linfoblástica aguda (AACR; Cancer Research 2017;77(Supl. 13): n.º de resumen 1128), mieloma múltiple (Leukemia, 2018, 32, pág. 996), cáncer de pulmón no microcítico (The Biochemical Journal, 2012, 446, pág. 235), cáncer

15 de pulmón microcítico (AACR; Cancer Research 2017;77(Supl. 13) n.º de resumen DDT02-04), cáncer de mama (Cell Reports, 2017, 21, pág. 3498), cáncer de mama triple negativo (AACR; Cancer Res 2015;75(Supl. 15): n.º de resumen 4786), cáncer gástrico (International Journal of Oncology, 2016, 49, pág. 1195), cáncer colorrectal (Oncotarget, 2015, 6, pág. 22799), cáncer de

20 ovario (J Histochem Cytochem 2013, 61, pág. 206), cáncer de vejiga (Clinical Cancer Research, 2018, CCR-18-1270), cáncer hepatocelular (Oncology Reports, 2018, 40, pág. 536), melanoma (PLoS One, 2013, 8, e74710; J Clin Invest. 2018, 128, pág. 517), sarcoma (Oncology Letters, 2018, 16, pág. 2161), carcinoma de células escamosas orofaríngeas (Oncotarget, 2017, 8, pág.

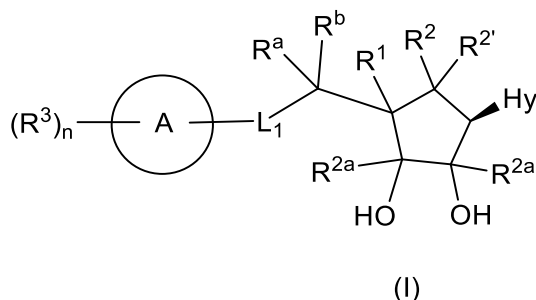
25 14847), leucemia mielógena crónica (J Clin Invest, 2016, 126, pág. 3961),

carcinoma de células escamosas epidérmico (Carcinogenesis, 2017, 38, pág. 827), carcinoma nasofaríngeo (Oncology Reports, 2016, 35, pág. 1703), neuroblastoma (Molecular Oncology, 2015, 9, pág. 617), carcinoma de endometrio (Gynecol Oncol., 2016, 140, pág. 145), cáncer de cuello uterino (Pharmazie, 2018, 73, pág. 269).. Estos hallazgos han conducido a investigaciones adicionales que muestran que la inhibición de PRMT5 reduce la proliferación celular (Molecular and Cellular Biology 2008, 28, pág. 6262, The Journal of Biological Chemistry 2013, 288, pág. 35534).

Los inhibidores de las arginina metil transferasas se desvelaron por primera vez en 2004 por Cheng y col. en Journal of Biological Chemistry - Vol. 279 (23), pág. 23892. Desde entonces, se han desvelado otros diversos compuestos y sustancias que tienen una mayor selectividad hacia las arginina metil transferasas de tipo I o de tipo II. Otras publicaciones que desvelan moléculas pequeñas como inhibidores en relación con PRMT5 son: documentos WO2011077133, WO2011079236, WO2014100695, WO2014100716, WO2014100719, WO2014100730, WO2014100734, WO2014128465, WO2014145214, WO2015200677, WO2015200680, WO2015198229, WO2016022605, WO2016034671, WO2016034673, WO2016034675, WO2016038550, WO2016135582, WO2016145150, WO2016178870, WO2017032840, WO2018160824, WO2018152501, WO2018085818, WO2018065365 y ACS Medicinal Chemistry Letters 2015, 6, pág. 408.

Sumario de la invención

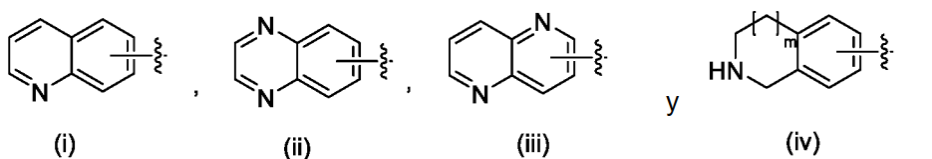
De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (I), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



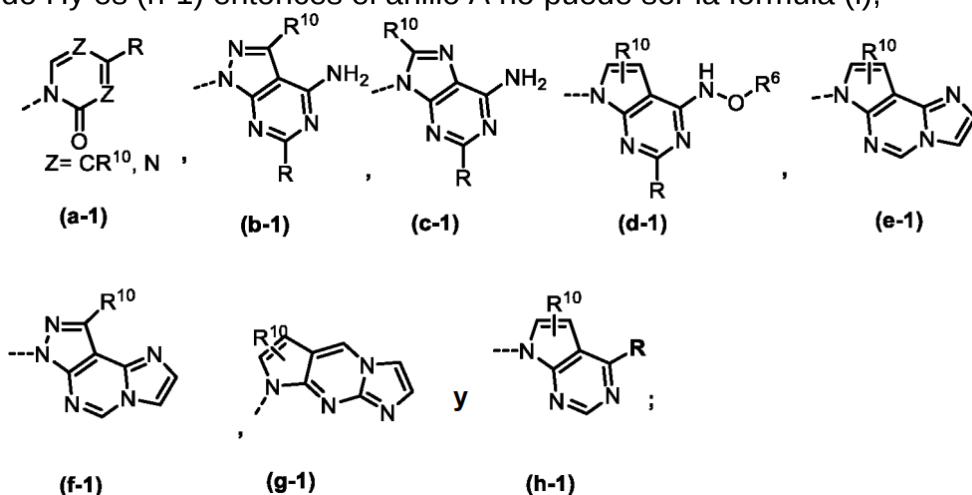
en donde,

L_1 se selecciona entre un enlace, $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S y O;

R^a y R^b se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre
 5 hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;
 el anillo A se selecciona entre las fórmulas (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el
 sustituyente R^3 en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos
 de carbono del anillo,



10 Hy se selecciona entre las fórmulas (a-1) a (h-1), con la condición de que
 cuando Hy es (h-1) entonces el anillo A no puede ser la fórmula (i),



R se selecciona entre $-NR^4R^5$, hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir

y cicloalquilo;

Z se selecciona entre CR^{10} y N;

R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace para formar un $-C=C-$ o R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los
5 que están unidos, forman un anillo ciclopropano;

$R^{2'}$ y R^{2a} , que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

R^3 se selecciona independientemente cada vez que aparece entre halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, cicloalquilo
10 sustituido o no sustituido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

15 R^6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

20 R^9 se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir;

"n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos;

'm' es un número entero que varía de 0 a 1, ambos incluidos;

25 cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4

sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(\text{alquilo})$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4
 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4
 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4
 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4
 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$ y $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

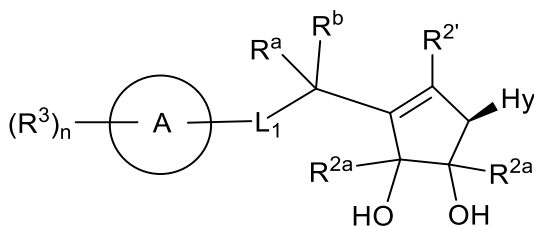
R^{7a} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;
 20 cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo y

R^{9a} se selecciona entre alquilo y cicloalquilo.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención expuestas a continuación son solo de naturaleza ilustrativa y no pretenden limitar el alcance
 25 de la invención. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones

serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula (II), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



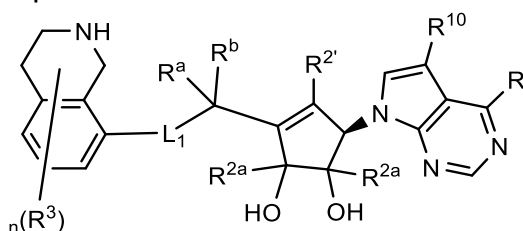
(II)

5

en donde,

el anillo A, Hy, L₁, R^{2a}, R^{2'}, R^a, R^b, R³ y n son como se definen anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto
10 que tiene la estructura de fórmula (IIa), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



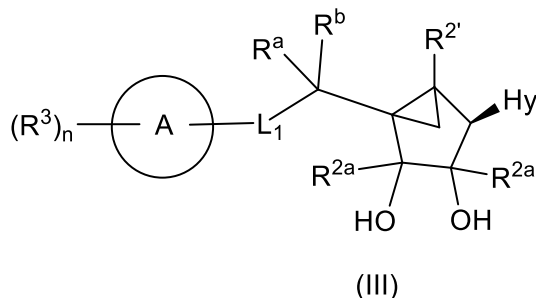
(IIa)

en donde,

L₁, R^{2a}, R^{2'}, R^a, R^b, R³, R, R¹⁰ y n son como se definen anteriormente en
15 el presente documento.

De acuerdo con otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula (III), su estereoisómero o su sal

farmacéuticamente aceptable,



en donde,

el anillo A, Hy, L₁, R^{2a}, R^{2'}, R^a, R^b, R³ y n son como se definen
5 anteriormente en el presente documento.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R³ se selecciona independientemente cada vez que aparece entre halógeno, alquilo sustituido y sin sustituir y -NR⁷R⁸;

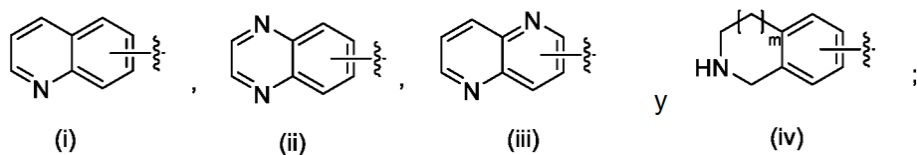
En alguna realización, R³ se selecciona independientemente entre F, Cl,
10 Br, -NH₂, -CH₃ y -CH(F)₂.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, L₁ se selecciona entre -CH₂- o -NH-.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R^a, R^b, R^{2'} y R^{2a} son independientemente hidrógeno o metilo.

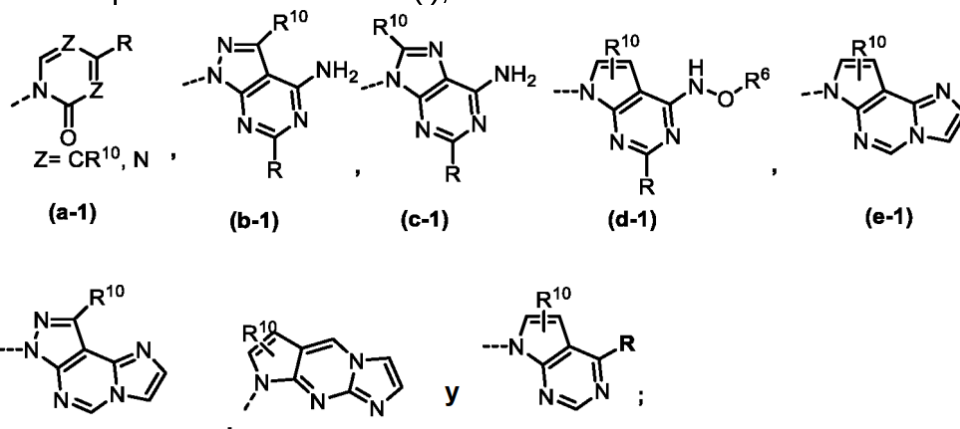
15 En alguna realización, R^a, R^b, R^{2'} y R^{2a} son hidrógeno.

De acuerdo con una realización de la invención, el anillo A se selecciona entre las fórmulas (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R³ en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



20 De acuerdo con una realización de la invención, Hy se selecciona entre

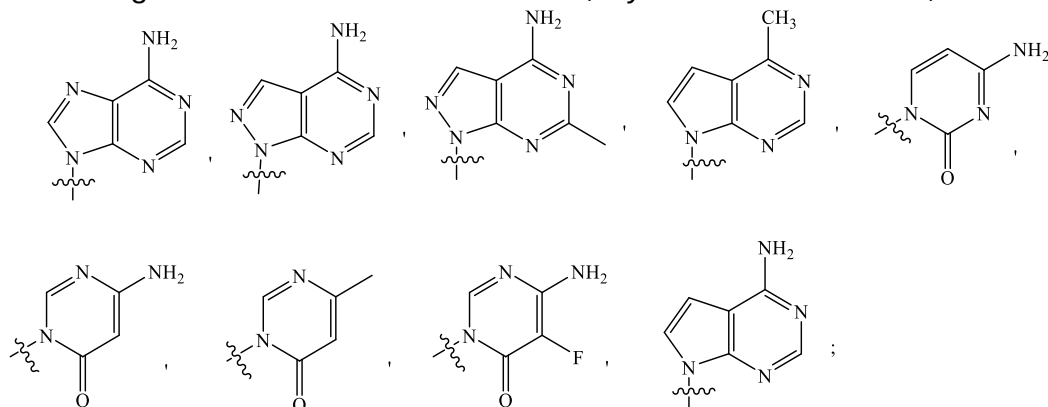
las fórmulas (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy es (h-1) entonces el anillo A no puede ser la fórmula (i),



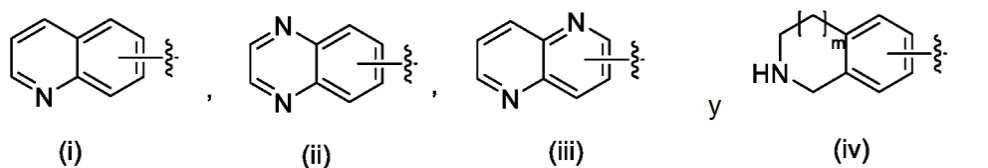
De acuerdo con una realización de la invención, R^{10} se selecciona entre

5 hidrógeno, -F y metilo.

En alguna realización de la invención, Hy se selecciona entre,

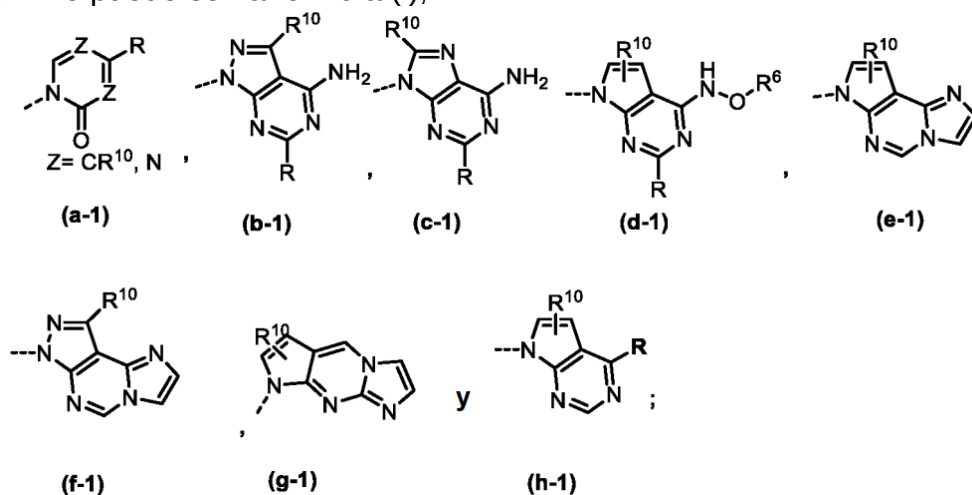


En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R^a , R^b , $R^{2'}$ y R^{2a} son independientemente hidrógeno o metilo; L_1 se selecciona entre -CH₂- o -NH-; el anillo A se selecciona entre las fórmulas (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R^3 en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



R^3 se selecciona independientemente cada vez que aparece entre halógeno, alquilo sustituido y sin sustituir y $-NR^7R^8$; Hy se selecciona entre las fórmulas (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy se selecciona de la

5 fórmula (a-1) a (h-1) con la condición de que cuando Hy es (h-1) entonces el anillo A no puede ser la fórmula (i),



en donde R se selecciona entre $-NR^4R^5$, hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir; Z se selecciona entre CR^{10} y N; R^{10} se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir; R^4 y R^5 se seleccionan

10 independientemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir; R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o sin sustituir; "n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos; "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos incluidos.

15 Los ejemplos 1 a 30 dados en el presente documento son compuestos representativos, que son solo de naturaleza ilustrativa y no pretenden limitar el

alcance de la invención.

Debe entenderse que las fórmulas (I), (II), (IIa) y (III) estructuralmente abarcan todos los estereoisómeros e isótopos donde sea aplicable y las sales farmacéuticamente aceptables que se pueden contemplar a partir de las
5 estructuras químicas descritas en general en el presente documento.

De acuerdo con una realización, se proporcionan un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero, en donde el compuesto está en la forma de base libre o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan un compuesto de fórmula
10 (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la enzima PRMT5.

En una realización de la presente invención, se proporcionan un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal
15 farmacéuticamente aceptable para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección mediante la inhibición de la enzima PRMT5.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en forma de medicamento.

20 En otro aspecto de la invención, se proporcionan un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso para tratar la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5.

En una realización de la presente invención, se proporcionan un
25 compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal

farmacéuticamente aceptable para su uso para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección mediante la inhibición de PRMT5.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir PRMT5 usando un compuesto seleccionado entre las fórmulas (I), (II), (IIa) y (III),
5 su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PRMT5 usando un compuesto seleccionado entre las fórmulas (I), (II), (IIa) y (III).

En otro aspecto de la presente invención, un método para tratar una
10 enfermedad, trastorno o afección asociada con PRMT5 se selecciona entre glioblastoma multiforme, cáncer de próstata y cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no hodgkiniano y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer
15 de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma de células escamosas epidérmico, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de endometrio y cáncer del cuello uterino.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto seleccionado entre las fórmulas (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica
25 que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su

estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5 mediante la administración al sujeto que lo necesita.

En otro aspecto de la presente invención, la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5 se seleccionan entre el grupo que consiste en glioblastoma multiforme, cáncer de próstata y cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma de células escamosas epidérmico, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de endometrio y cáncer del cuello uterino.

En otra realización de la invención el compuesto, su compuesto o su sal farmacéuticamente son:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(6-amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 2);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-

- aminoquinoxalin-6-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 3);
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 4);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 7);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 8);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 9);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 11);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-

- il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 12);
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol
 10 (Compuesto 15);
- 4-amino-1-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona
 (Compuesto 16);
- 6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-4(3H)-ona
 15 (Compuesto 17);
- 3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 18);
- 6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona
 20 (Compuesto 19);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol
 (Compuesto 20);
- 25 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5,6-difluoro-

- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 21);
- 5 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22A and B);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A and B);
- 10 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(6-amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 24);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 25);
- 15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 26);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 27);
- 20 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 28);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 29); y
- 25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-

(metoxiamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol
(Compuesto 30).

En otra realización de la invención el compuesto, su compuesto o su sal farmacéuticamente son:

- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);
(1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);
(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-
10 metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6);
(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);
15 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);
(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto
20 14);
(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15);
(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-
25 (difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-

il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuestos 22A y B); y
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuestos 23A y B).

5 Descripción detallada de la invención:

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados proporcionados más adelante.

Con el fin de interpretar la memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes
 10 definiciones y siempre que sea adecuado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal,
 15 no contiene insaturación, tiene de uno a seis átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₄), los grupos representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y similares. A menos que se establezca o se cite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el
 20 presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente. Por ejemplo haloalquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₄). De manera adecuada, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o
 25 polihaloalquilo, que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un

átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más átomos de halógeno iguales o una combinación de átomos de halógeno diferentes. De manera adecuada, un polihaloalquilo está sustituido con hasta 12 átomos de halógeno. Los ejemplos
5 no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y similares. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos
10 de halógeno. A menos que se establezca o se cite lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como
15 cicloalquilo (C_3 - C_{10}), cicloalquilo (C_3 - C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo y similares.

20 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que incluye sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo y similares.

La expresión "anillo heterocíclico" o "anillo heterociclilo" o "heterociclilo",
25 a menos que se indique de otra manera, se refiere a anillo no aromático, de 3 a

15 miembros, sustituido o sin sustituir, que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro y los átomos de

5 nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados a diferentes estados de oxidación. Además, opcionalmente el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado, el anillo heterocíclico o heterociclilo opcionalmente puede contener uno o más enlaces olefínicos y uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico o heterociclilo

10 pueden estar interrumpidos con $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, etc. Además, el anillo heterocíclico también puede estar condensado con un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azetidínilo, benzopiránilo, cromanilo, decahidroisoquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, oxazolinilo, oxazolidínilo,

15 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepínilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, quinuclidínilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiránilo, tiazolinilo, tiazolidínilo, tiamorfolínilo, tiamorfolínilsulfóxido, tiamorfolínilsulfonaindolína, benzodioxol,

20 tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzopirano y similares. El anillo heterocíclico puede estar unido por cualquier átomo del anillo heterocíclico que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilo", salvo que se indique de otro modo, se refiere a un anillo heterocíclico aromático, de 5 a 14 miembros, sustituido o sin sustituir,

25 con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O o S.

El heteroarilo puede ser un sistema anular mono, bi o tricíclico. El anillo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo del anillo heteroarilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de un anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, 5 isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizinilo, acridinilo, fenazinilo, 10 ftalazinilo y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales. La estereoquímica absoluta en cada centro quiral puede ser "R" o "S". Los compuestos de la invención incluyen todos los diastereómeros y enantiómeros y sus mezclas. A menos que se mencione específicamente lo 15 contrario, la referencia a un estereoisómero se aplica a cualquiera de los posibles estereoisómeros. Cuando no se especifica la composición estereoisomérica, debe entenderse que se incluyen todos los estereoisómeros posibles.

El término "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen estructuras 20 tridimensionales diferentes que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro 25 grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término

"diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Las expresiones "racemato" o "mezcla racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

El término "tratar" o "tratamiento" de una patología, trastorno o afección
5 incluye: (a) la prevención o el retraso de la aparición de síntomas clínicos de la patología, el trastorno o la afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto a la patología, el trastorno o la afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la patología, trastorno o afección; (b) la inhibición de la patología, el trastorno o la
10 afección, es decir, la interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos; c) la reducción de la enfermedad, trastorno o afección o al menos de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos o (d) el alivio de la enfermedad, es decir, provocar a regresión de la patología, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o
15 subclínicos.

El término "inhibidor" se refiere a una molécula que se une a una enzima para inhibir la actividad de dicha enzima, ya sea parcial o completamente.

El término "sujeto" incluye mamíferos (en especial seres humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas,
20 incluidos gatos y perros) y animales no domésticos (tales como los silvestres).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno o afección, es suficiente para producir el efecto en el sujeto, el cual es el propósito de la administración. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará
25 dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, el

estado físico y la capacidad de respuesta del sujeto que se va a tratar.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de la invención pueden formar sales con ácido o base. Los compuestos de la invención pueden ser suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, la administración del compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, formadas por la adición de ácidos que incluyen sales de clorhidrato. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de base inorgánica y orgánica, formadas por la adición de bases. Los compuestos de la invención también pueden formar sales con aminoácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado.

El cribado de la actividad inhibidora de PRMT5 de los compuestos de la invención puede lograrse usando diversos protocolos *in vitro* e *in vivo* mencionados a continuación en el presente documento o métodos conocidos en la técnica.

20 Composiciones farmacéuticas

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgadas en el presente documento. En particular, composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) descrito en el

presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluyen el o los compuestos descritos en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir PRMT5 para tratar las enfermedades descritas en el presente documento cuando se administran a un sujeto.

Los sujetos contemplados incluyen, por ejemplo, una célula viva y un mamífero, incluyendo ser humano. El compuesto de la invención puede estar asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o ser diluido por un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un agente farmacéutico que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición y que puede administrarse sin producir toxicidad indebida.

Los ejemplos de vehículos o excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferiores de celulosa, ácido salicílico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes

emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención puede formularse para proporcionar una liberación
5 rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo, o diluirse
10 con un vehículo, o encerrarse dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una ampolla, cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber sobre un recipiente sólido granular, por ejemplo, en un
15 sobrecito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, comprimidos de desintegración oral, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicación tópica.

20 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, inhalación oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, de liberación prolongada, subcutánea,
25 intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una

solución oftálmica) o tópica (tal como con una pomada tópica).

Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (gelatina blanda o dura), comprimidos de desintegración oral, grageas (que contienen el principio activo
5 en forma de polvo o microgránulo), trociscos y pastillas para chupar. Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o aglutinante de carbohidrato o similares son particularmente adecuadas para la aplicación oral. Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones, gelatina blanda y líquidos inyectables
10 estériles, tales como suspensiones o soluciones líquidas acuosas o no acuosas. Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

La preparación farmacéutica está preferentemente en una forma
15 farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica
20 unitaria puede ser una cápsula, comprimido, comprimido oblongo, una oblea o una pastilla para chupar o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Para la administración a pacientes, la dosis diaria total de los compuestos de la invención depende, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo,
25 la administración oral puede requerir una dosis diaria total más alta, que una

intravenosa (directa en la sangre). La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde 0,1 mg a 1000 mg para administración oral y desde 1 µg hasta 5000 µg para inhalación, de acuerdo con la potencia del componente activo o el modo de administración.

5 Los expertos en la técnica pertinente pueden determinar dosis adecuadas de los compuestos para usar en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos descritos en el presente documento. En general, las dosis terapéuticas se identifican a través de un estudio de intervalo de dosis en un
10 sujeto basándose en la evidencia preliminar derivada de los estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados para el paciente. Por ejemplo, la dosis diaria del inhibidor de PRMT5 puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30,0 mg/kg para administración oral. Los expertos en la técnica también pueden usar y ajustar de manera adecuada
15 el modo de administración, las formas de dosificación, los excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente adecuados. Todos los cambios y las modificaciones previstos están dentro del alcance de la invención.

Métodos de tratamiento

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) y
20 composiciones farmacéuticas del mismo en forma de inhibidores de la proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) para tratar las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la sobreexpresión de PRMT5. La invención proporciona además un método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la sobreexpresión de PRMT5 en un sujeto que lo
25 necesita, administrando al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto o una composición farmacéutica de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la sobreexpresión de PRMT5. En este método, a un sujeto que necesita dicho tratamiento se le
5 administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento.

En una realización de la presente invención, las enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la sobreexpresión de PRMT5 son cáncer.

10 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar cánceres, en particular, glioblastoma multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no Hodgkin y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón
15 microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, leucemia mielógena crónica, carcinoma de células escamosas epidérmico, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de endometrio y cáncer del cuello
20 uterino.

Debe entenderse que la invención abarca los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento.

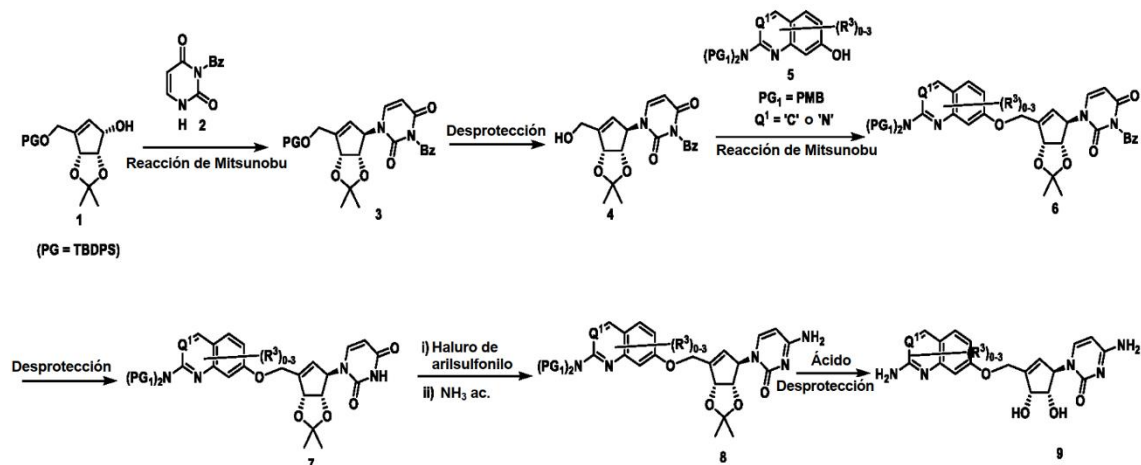
25 Debe entenderse que la invención abarca los compuestos de fórmula (I),

(II), (IIa) y (III) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento.

Métodos generales de preparación

- 5 El compuesto de la fórmula descrita en el presente documento se puede preparar por técnicas conocidas en la técnica. Además, el compuesto de la fórmula descrita en el presente documento se puede preparar siguiendo la secuencia de reacción que se representa en los esquemas proporcionados a continuación. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan bases,
- 10 ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., específicos, se entiende que otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica se pueden usar también y están, por lo tanto, incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la
- 15 reacción, que pueden usarse como se sabe en la técnica, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Todos los isómeros del compuesto de la fórmula descrita en estos esquemas, a menos que se indique de otra manera, también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Esquema 1:



El esquema 1 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 9. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1, que se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11: 371-387 con el compuesto de fórmula 2 usando distintos reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD (azodicarboxilato de dietilo) o DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh₃ (trifenilfosfina), proporciona el compuesto de fórmula 3. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF (tetrahidrofurano), MeTHF (metiltetrahidrofurano), dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 4 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 3 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, fluoruro de amonio, TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio). Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 4 con el compuesto de fórmula 5 (PG₁ es un grupo protector tal como, pero no limitado a, p-metoxibencilo) usando distintos reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero

no limitada a, PPh_3 , proporciona el compuesto de fórmula 6. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La desprotección del grupo benzoílo del compuesto de fórmula 6 se puede realizar

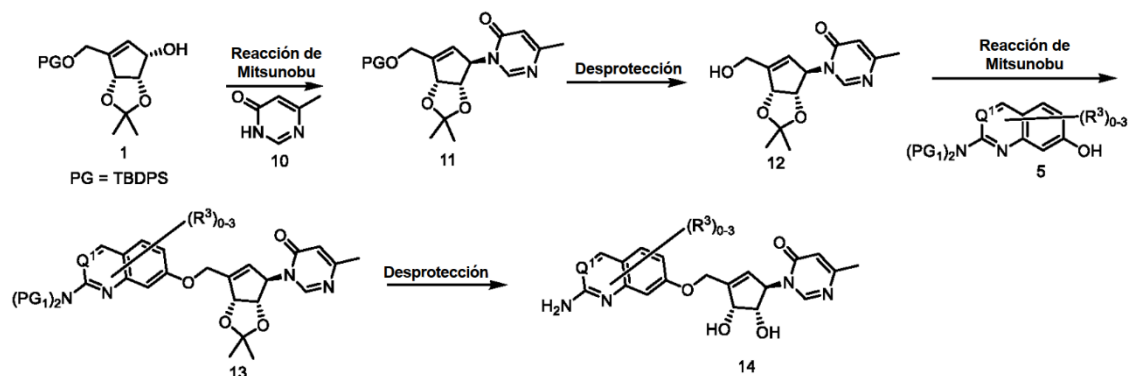
5 con reactivos como, pero no limitados a, NH_3 (amoníaco), proporciona el compuesto de fórmula 7. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes alcohólicos tales como MeOH (metanol), EtOH (etanol) o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La activación del compuesto de fórmula 7 con diversos haluros de arilsulfonilo tales como, pero

10 no limitados a, cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a, DMAP (4-dimetilaminopiridina), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), NEt_3 (triethylamina), seguido de desplazamiento con NH_3 puede proporcionar el compuesto de fórmula 8. La desprotección del compuesto de fórmula 8 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA (ácido

15 trifluoroacético) proporciona el compuesto de fórmula 9. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa (cromatografía líquida de alta resolución) o SFC (cromatografía de fluidos

20 supercríticos).

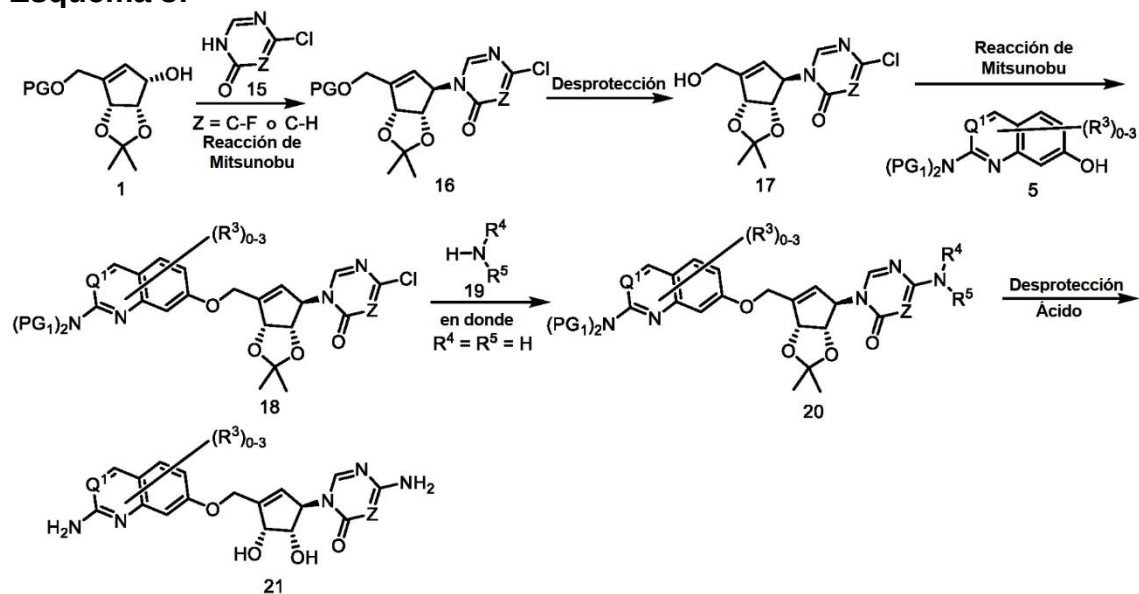
Esquema 2:



El esquema 2 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 14. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 10 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 11. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 12 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 11 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, fluoruro de amonio, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 12 con compuesto el de fórmula 5 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 13. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 13 con ácidos tales, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 14. Normalmente,

estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 3:



5

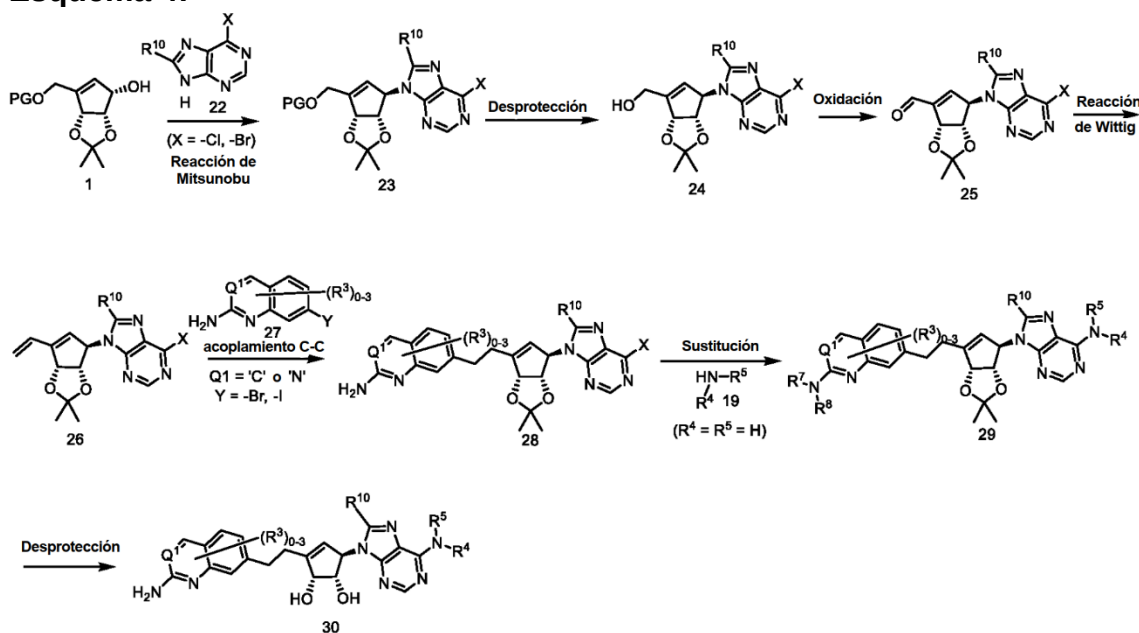
El esquema 3 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 21. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 15 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh_3 proporciona el compuesto de fórmula 16. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 17 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 16 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, fluoruro de amonio, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 17 con

10

15

compuesto el de fórmula 5 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh_3 proporciona el compuesto de fórmula 18. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 18 después de tratamiento con NH_3 ac. puede proporcionar el compuesto de fórmula 20. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del compuesto de fórmula 20 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 21. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

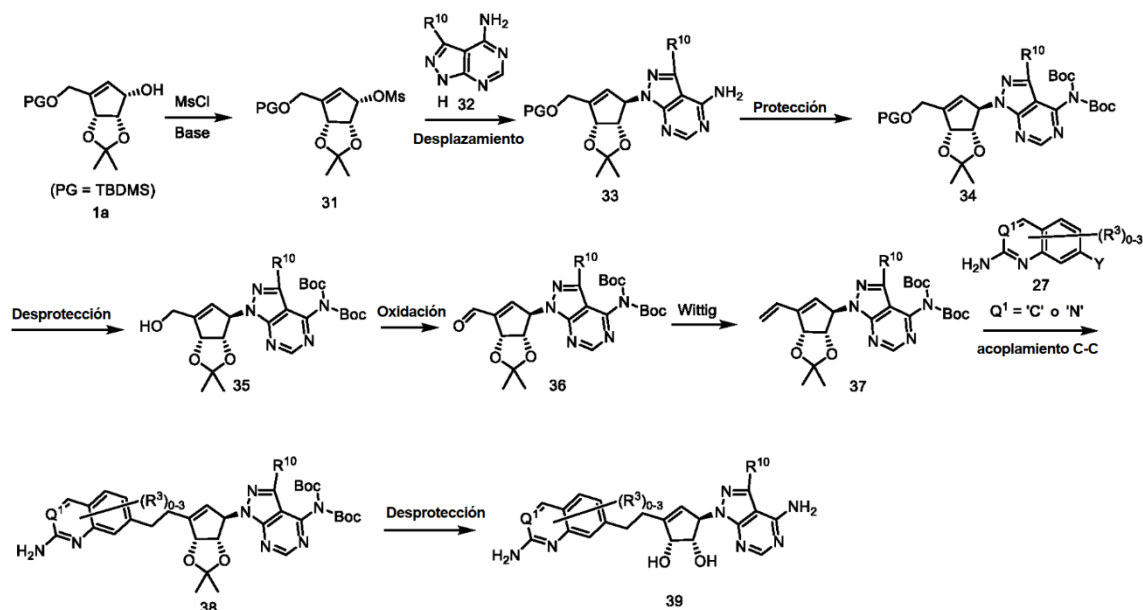
Esquema 4:



El esquema 4 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 30. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 22 (X = -Cl, -Br) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 23. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 24 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 23 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 24 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 25. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu, NaO^tBu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS, cuando se tratan con el compuesto de fórmula 25 proporcionan el compuesto de fórmula 26. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 28 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 26 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs₂CO₃, en presencia de

catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosforoxicloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH₂ o J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 28 (donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente en el presente documento) después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 proporciona el compuesto de fórmula 29. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 29 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 30. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 5:



El esquema 5 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 39. El compuesto de fórmula 1 se puede tratar con diferentes cloruros de sulfonilo tales como, pero no limitados a, MsCl, TsCl, etc., en presencia de base tal como, pero no limitada a, NEt₃, DIPEA, etc., proporciona el compuesto de fórmula 31. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 33 se puede sintetizar por sustitución nucleófila del compuesto de fórmula 31 con el compuesto de fórmula 32 en presencia de base tal como, pero no limitada a, NaH, LiH, etc. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes tales como DMF, DMAc, NMP o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 34 se prepara tratándolo con anhídrido tal como, pero no limitado a, (Boc)₂O, en presencia de base tal como, pero no limitada a, NEt₃, DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o

disolventes similares. El compuesto de fórmula 35 se forman después del tratamiento del compuesto de fórmula 34 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a

5 temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 35 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 36. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de

10 0 °C a 25 °C. Los reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu, NaO^tBu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se trata con el compuesto de fórmula 36 proporciona el compuesto de fórmula 37. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF,

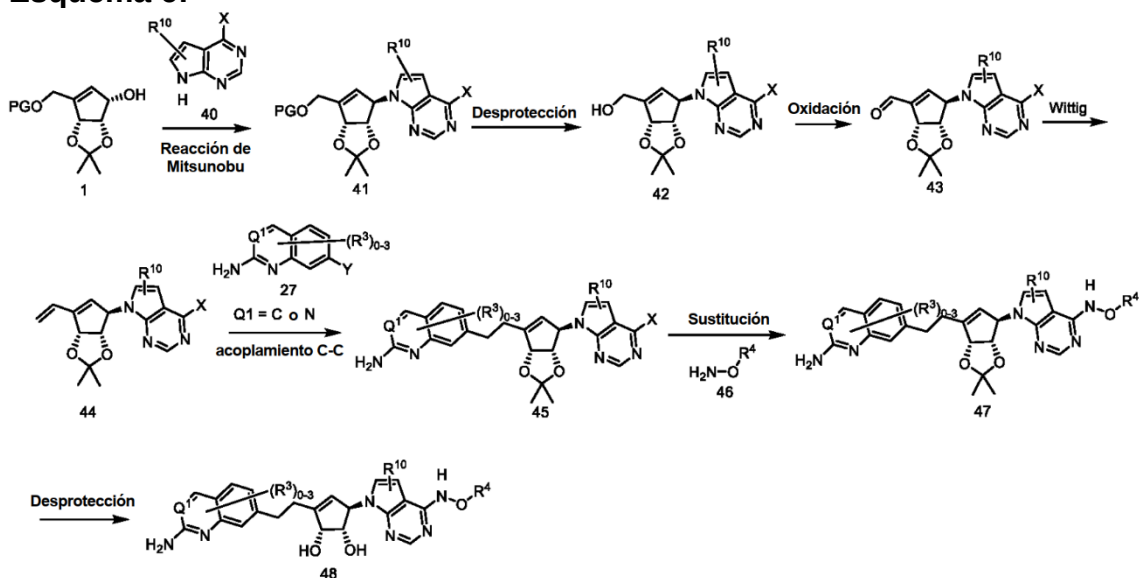
15 dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 38 se puede sintetizar después del tratamiento del compuesto de fórmula 37 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs₂CO₃, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero

20 no limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosforoxiclورو y sustitución nucleófila con PMB-NH₂ o J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes

25 etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas

que varían de 25 °C a 70 °C. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 38 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl/MeOH o TFA, proporciona el compuesto de fórmula 39. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o HPLC o SFC quiral.

Esquema 6:



El esquema 6 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 48. El compuesto de fórmula 1 (donde PG = grupo protector tal como TBDPS), se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11: 371-387. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 40 (X = -Cl, -Br) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 41. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales

como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 42 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 41 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF, fluoruro de amonio. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en

5 disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 42 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 43. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes

10 halogenados tales como CH_2Cl_2 CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS, NaHMDS o KHMDS, cuando se tratan con el compuesto de fórmula 43 proporcionan el compuesto de fórmula 44.

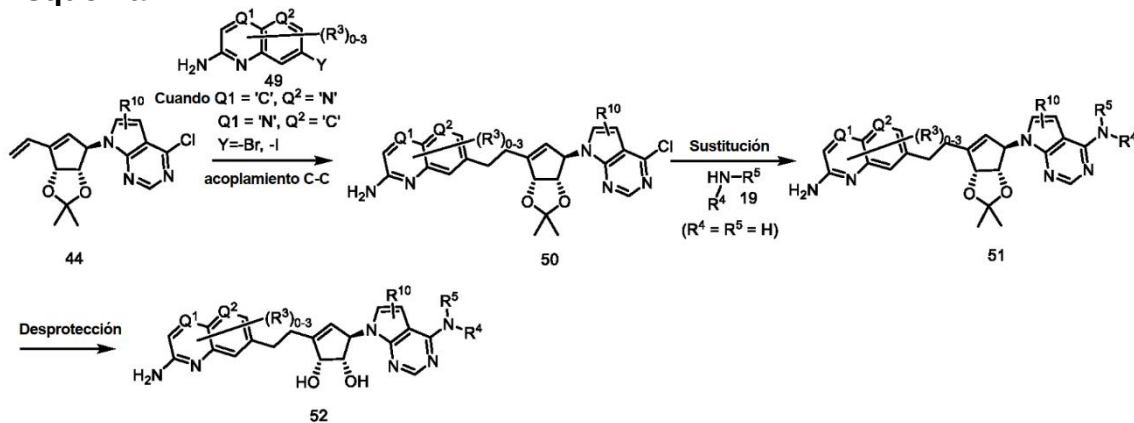
15 Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 45 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal

20 como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, o $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 ($\text{Y} = -\text{Br}, -\text{I}$), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosforoxicloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH_2 o J.

25 Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Habitualmente estas reacciones se llevan

a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 45 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 46 (donde R⁴ es hidrógeno) proporciona el compuesto de fórmula 47. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 47 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 48. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 7:



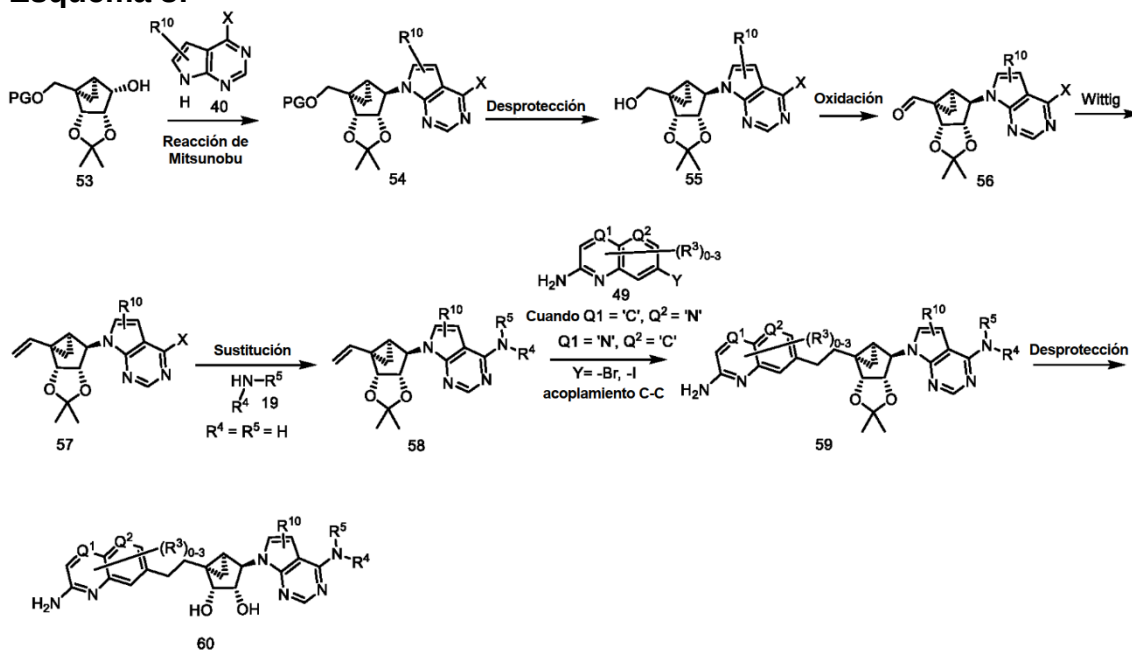
El esquema 7 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 52. El compuesto de fórmula 50 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs₂CO₃, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no

limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 49 (Y = -Br, -I). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 50 después del tratamiento con el

5 compuesto de fórmula 19 proporciona el compuesto de fórmula 51. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 51 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl (ácido clorhídrico) o TFA

10 proporciona el compuesto de fórmula 52. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 8:



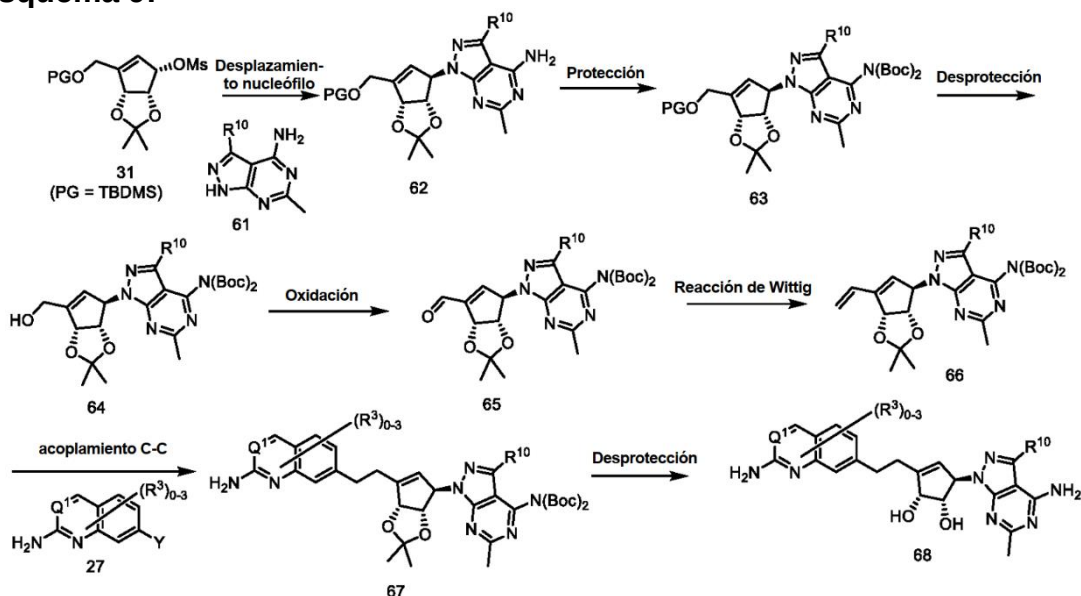
15

El esquema 8 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 60. El

compuesto de fórmula 53 (donde PG = grupo protector tal como, pero no limitado a, TBDPS), se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11:371-387. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 53 con el compuesto de fórmula 40 ($X = -Cl, -Br$) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación, PPh_3 proporciona el compuesto de fórmula 54. El compuesto de fórmula 55 se forman después del tratamiento del compuesto de fórmula 54 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 55 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 56. Reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como pero sin limitación KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se trata con el compuesto de fórmula 56 proporciona el compuesto de fórmula 57. El compuesto de fórmula 57 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 (donde R^4 y R^5 son hidrógeno) proporciona el compuesto de fórmula 58. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 59 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 58 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o carbonato de cesio, en presencia de catalizador de Pd tal como,

pero no limitado a, Pd(dppf)Cl_2 o Pd-118 y el compuesto de fórmula 49 ($\text{Y} = -\text{Br}$,
 -I). La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 59 con ácidos tales
 como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 60.
 Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C
 5 a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas
 convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de
 fase inversa o SFC.

Esquema 9:



El esquema 9 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 68. El
 compuesto de fórmula 62 se puede sintetizar por sustitución nucleófila del
 compuesto de fórmula 31 con el compuesto de fórmula 61 en presencia de una
 base tal como, pero no limitada a, NaH, LiH, etc. Habitualmente estas reacciones
 se llevan a cabo en disolventes tales como DMF, DMAc, NMP o disolventes
 15 similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula
 63 se prepara tratando el compuesto de fórmula 62 con anhídrido tal como, pero
 no limitado a, $(\text{Boc})_2\text{O}$ en presencia de una base tal como, pero no limitada a,

NEt₃, DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares. El compuesto de fórmula 64 se forman después del tratamiento del compuesto de fórmula 63

5 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 64 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede

10 proporcionar el compuesto de fórmula 65. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Los reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu, NaO^tBu, LiHMDS, NaHMDS o

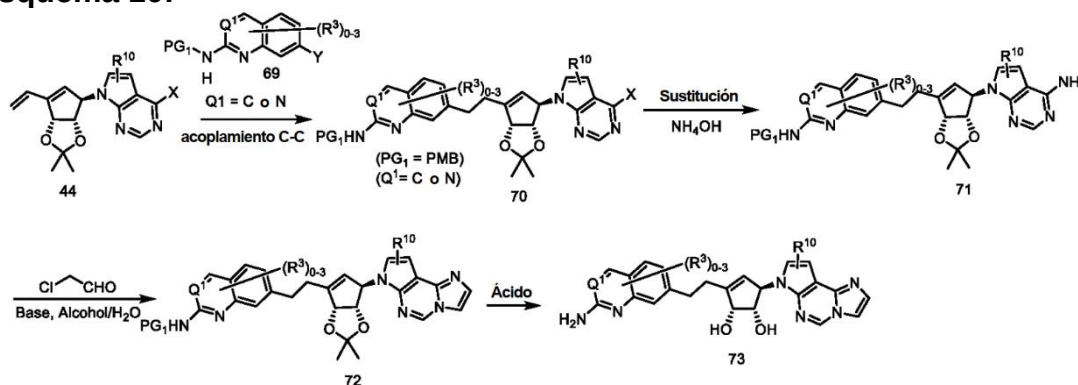
15 KHMDS cuando se trata con el compuesto de fórmula 65 proporciona el compuesto de fórmula 66. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 67 se puede sintetizar después del tratamiento del compuesto de fórmula 66 con

20 boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs₂CO₃, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I) que se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2012002577 A1, seguido de la

25 formación de N-óxido, cloración con fosforoxicloruro y sustitución nucleófila con

PMB-NH₂ o J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. La desprotección de compuesto de fórmula 67 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl/MeOH o TFA proporciona el compuesto de fórmula 68. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 10:



El esquema 10 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 73. El compuesto de fórmula 70 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs₂CO₃, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 69 (Y = -Br, -I), que se sintetizó siguiendo el procedimiento similar al descrito en Journal of the American Chemical Society, 1949, vol. 71, págs. 6-10. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF,

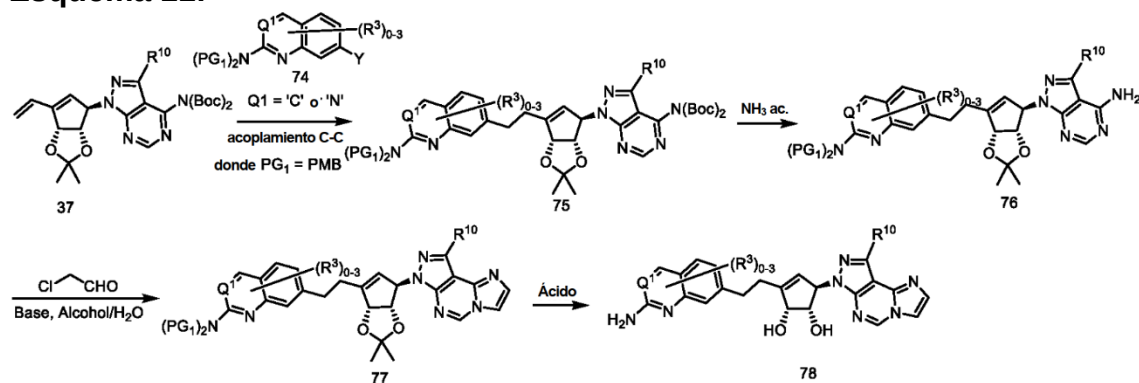
dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 70, después del tratamiento con NH₃ ac. proporciona el compuesto de fórmula 71. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano y se ejecutan a

5 temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 71 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero no limitado a, cloroacetaldehído en presencia de una base tal como, pero no limitada a, NaHCO₃ puede proporcionar el compuesto de fórmula 72. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos tales

10 como, por ejemplo, EtOH, MeOH, H₂O y se ejecutan a temperaturas que varían de 50 °C a 80 °C. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 72 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 73. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar

15 por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 11:

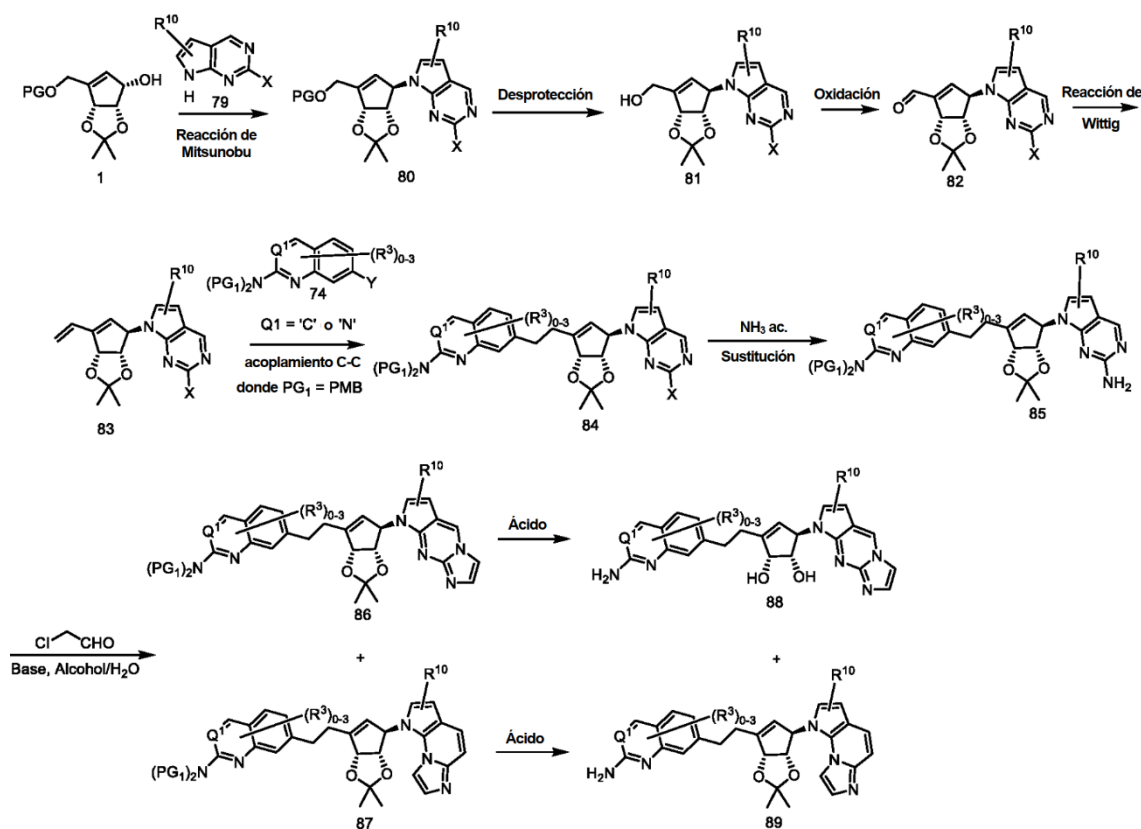


El esquema 11 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 78. El

20 compuesto de fórmula 75 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto

de fórmula 37 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 74 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$; PG_1 es un grupo protector tal como p-metoxibencilo). Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 75 después del tratamiento con NH_3 ac. puede proporcionar el compuesto de fórmula 76. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 76 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero no limitado a, cloroacetaldehído puede proporcionar el compuesto de fórmula 77. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH, H_2O y se ejecutan a temperaturas que varían de 50 °C a 80 °C. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 77 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 78. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 12:

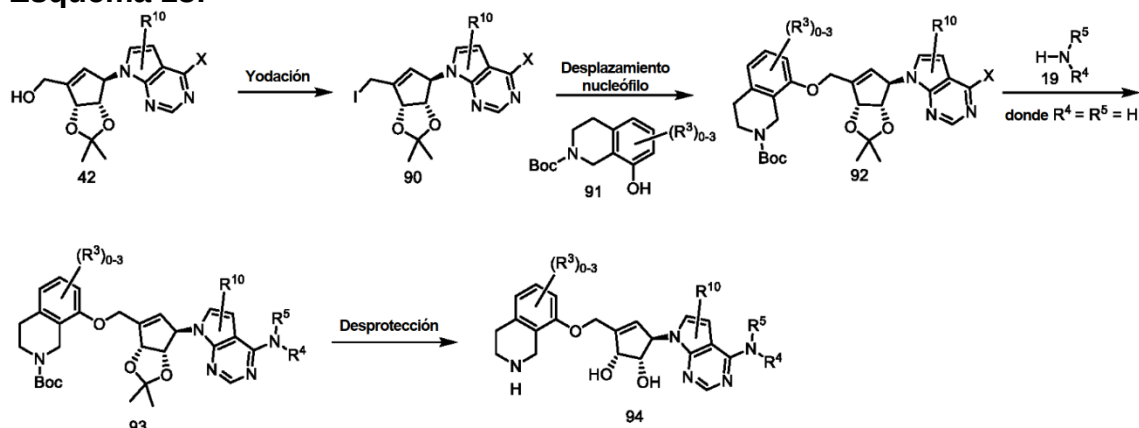


El esquema 12 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula 88 y 89. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 79 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 80. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 81 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 80 con iones fluoruro tales como, pero no limitados a, TBAF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 81 con diferentes agentes de oxidación tales

como, pero sin limitarse a, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 82. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero no limitados a, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS , NaHMDS o KHMDS cuando se trata con el compuesto de fórmula 82, pueden proporcionar el compuesto de fórmula 83. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 84 se puede sintetizar por hidrobioración del compuesto de fórmula 83 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 74 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$; PG_1 es un grupo protector tal como p-metoxibencilo). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como por ejemplo THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 84 después del tratamiento con NH_3 ac. puede proporcionar compuesto de fórmula 85. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 85 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero no limitado a, cloroacetaldehído puede proporcionar una mezcla del compuesto de fórmula 86 y el compuesto de fórmula 87. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos

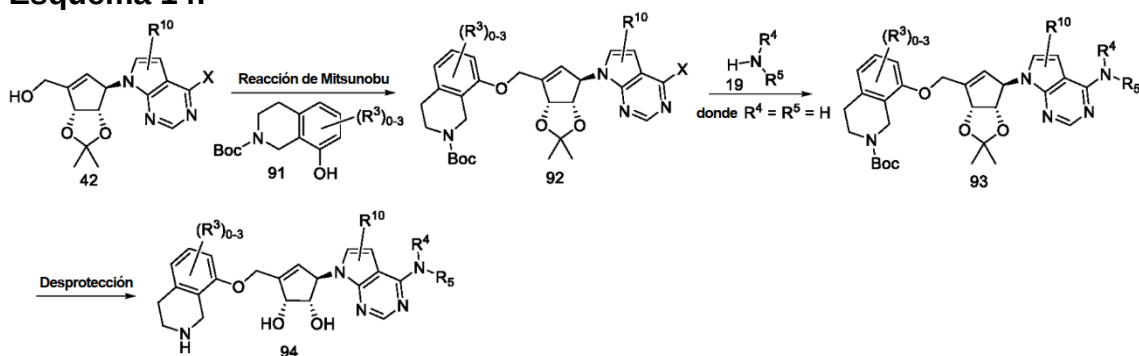
tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH, H₂O y se ejecutan a temperaturas que varían de 50 °C a 80 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 86 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 88. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 87 con ácidos
 5 tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 89. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

10 **Esquema 13:**



proporciona el compuesto de fórmula 92. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMAc o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 92 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede proporcionar el compuesto de fórmula 93. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 93 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 94. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 14:



15

El esquema 14 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 94. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 42 con el compuesto de fórmula 91 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero no limitados a, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero no limitada a, PPh₃ proporciona el compuesto de fórmula 92. Habitualmente estas reacciones se

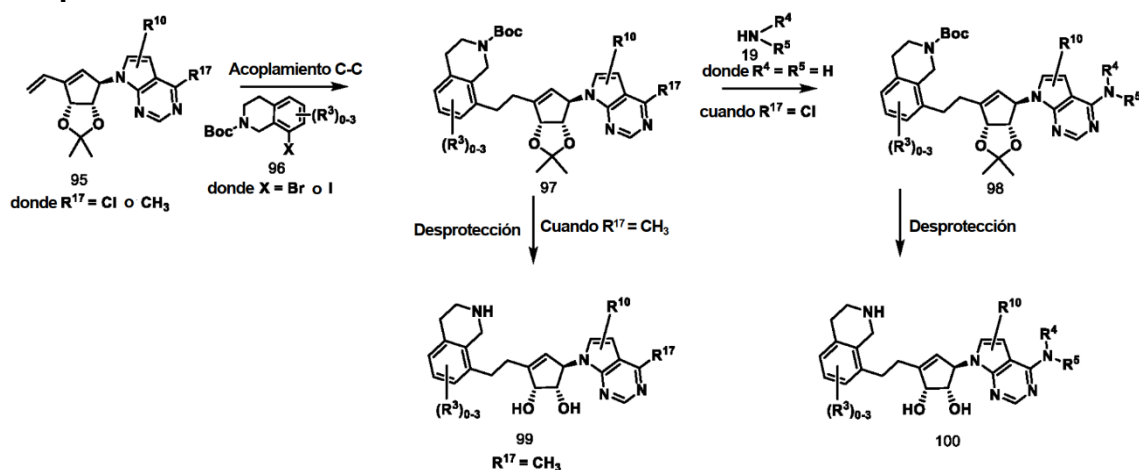
20

llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 92 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 93. Habitualmente estas reacciones se

5 llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 93 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 94. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C.

10 Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 15:



15 El esquema 15 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 100. El compuesto de fórmula 97 se puede sintetizar por hidrobioración del compuesto de fórmula 95 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no

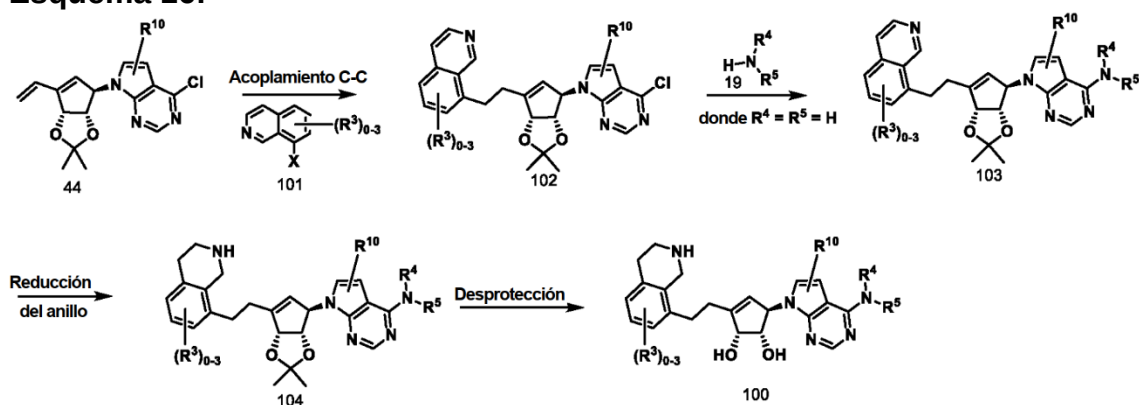
limitado a, Pd(dppf)Cl_2 o Pd-118 y el compuesto de fórmula 96 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecuta a temperaturas que varían de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $70\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula 97 después del

5 tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 98. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de $120\text{ }^\circ\text{C}$ a $170\text{ }^\circ\text{C}$ en una bomba de acero. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 97 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto

10 de fórmula 99. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$. La desprotección del compuesto de fórmula 98 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 100. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que varían de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por

15 técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 16:



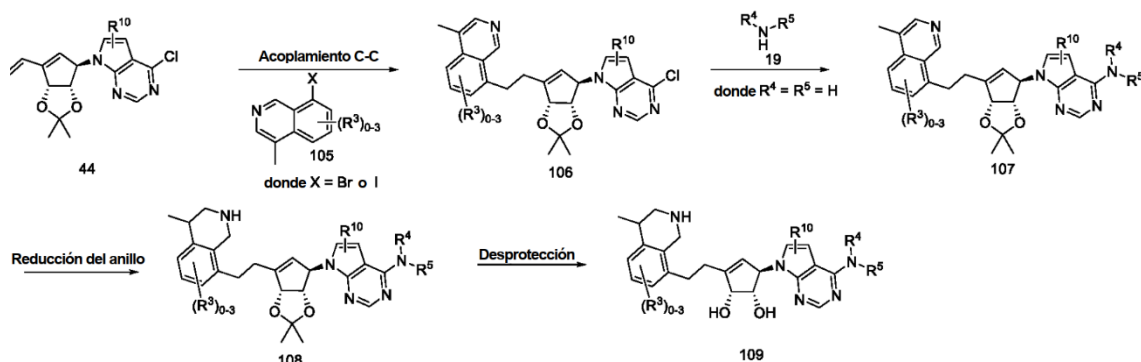
El esquema 16 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 100. El

20 compuesto de fórmula 102 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto

de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 101 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$).

- 5 Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 102 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede proporcionar el compuesto de fórmula 103. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes
- 10 etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 103 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero no limitados a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 104. Habitualmente estas reacciones se
- 15 llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 104 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 100. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnica convencionales tales como
- 20 cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

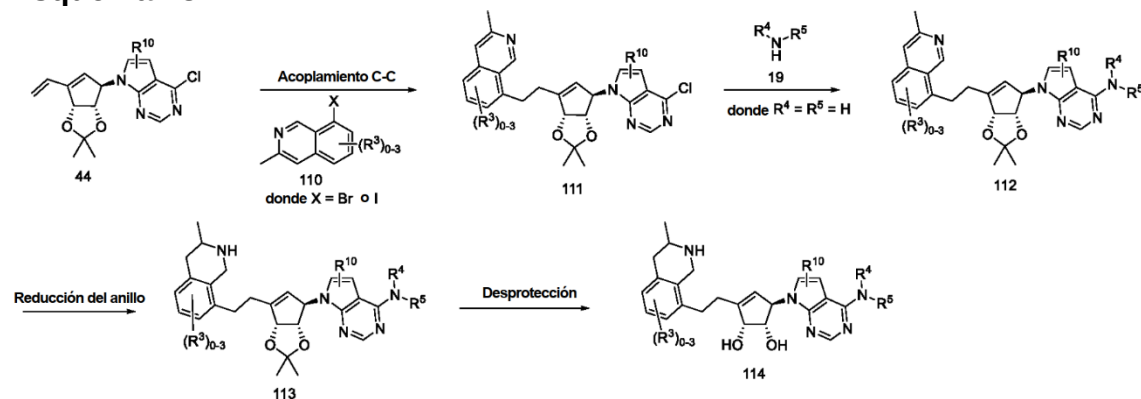
Esquema 17:



El esquema 17 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 109. El compuesto de fórmula 106 se puede sintetizar por hidrobromación del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 105 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecuta a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 106 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 107. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 107 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero no limitados a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 108. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 108 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 109. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que

varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 18:



El esquema 18 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 114. El compuesto de fórmula 111 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, fosfato tripotásico o Cs_2CO_3 , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o Pd-118 y el compuesto de fórmula 110 ($\text{Y} = \text{Br}, -\text{I}$). Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecuta a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 111 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 112. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 112 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero no limitados a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 113. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en

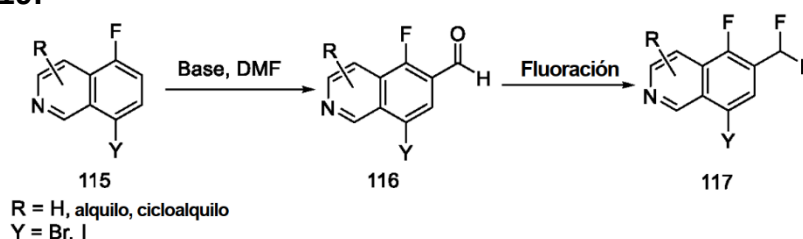
10

15

20

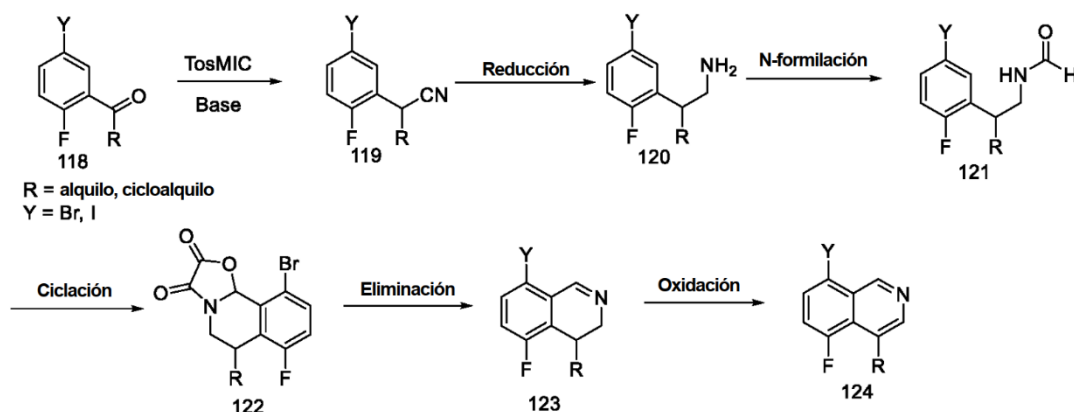
disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 113 con ácidos tales como, pero no limitados a, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 114. Normalmente, estas reacciones se ejecutan a temperaturas que
 5 varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 19:



El esquema 19 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 117. La reacción de formilación del compuesto de fórmula 115 con un agente de formilación, tal como, pero no limitado a, DMF en presencia de una base impedida tal como, pero no limitada a, LDA proporciona el compuesto de fórmula 116. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos
 15 tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de -78 °C a 0 °C. El compuesto de fórmula 116 después del tratamiento con agentes de fluoración nucleófilos tales como, pero no limitados a, DAST puede proporcionar el compuesto de fórmula 117. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como
 20 CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

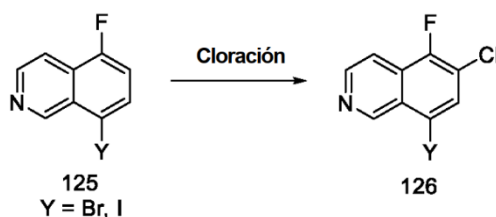
Esquema 20:



El esquema 20 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 124. El compuesto de fórmula 118 después del tratamiento con reactivos tales como, pero no limitados a, TosMIC en presencia de una base tal como, pero no limitada a, KO^tBu o NaO^tBu puede dar el compuesto de fórmula 119. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en una mezcla de disolventes tales como, pero no limitados a, ^tBuOH y DME o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 119 se puede convertir en el compuesto de fórmula 120 usando reactivos de borano tales como, pero no limitados a, BH₃.DMS o BH₃.THF. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 70 °C. La reacción del compuesto de fórmula 120 con reactivos tales como, pero no limitados a, formiato de etilo proporciona el compuesto de fórmula 121. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 0 °C a 60 °C. El compuesto de fórmula 121 después del tratamiento con reactivos tales como, pero no limitados a, cloruro de oxalilo en presencia de un ácido de Lewis tal como, pero no limitado a, FeCl₃ puede proporcionar el compuesto de fórmula 122. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como

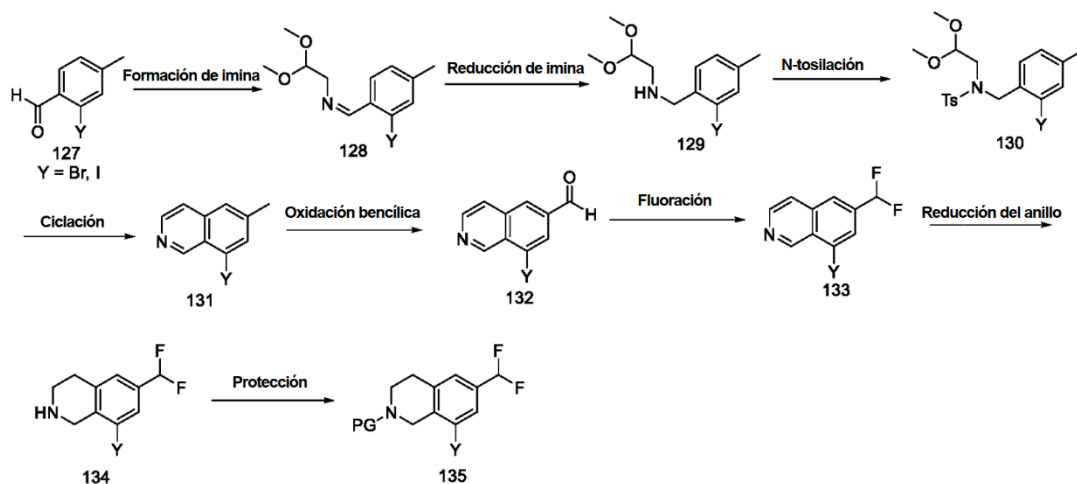
CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La posterior reacción en condiciones ácidas a temperaturas que varían de 0 °C a 65 °C proporciona el compuesto de fórmula 123. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como metanol, etanol o disolventes similares. El compuesto de fórmula 123 después del tratamiento con reactivos tales como, pero no limitados a, MnO₂ puede proporcionar el compuesto de fórmula 124. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C.

10 **Esquema 21:**



El esquema 21 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 126. La reacción de cloración del compuesto de fórmula 125 con agentes de cloración tales como, pero no limitados a percloroetano en presencia de una base impedida tal como, pero no limitada a, LDA proporciona el compuesto de fórmula 126. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de -78 °C a 0 °C.

Esquema 22:



El esquema 22 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 135. El tratamiento del compuesto de fórmula 127 con dimetilacetal aminoaldehído proporciona el compuesto de fórmula 128. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 130 °C. La reducción de la imina de fórmula 128 con un agente reductor tal como, pero no limitado a, NaBH₄ proporciona el compuesto de fórmula 129. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 129 con reactivos tales como, pero no limitados a cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a, piridina proporciona el compuesto de fórmula 130. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 130 con ácidos de Lewis tales como, pero no limitados a, AlCl₃ proporciona el compuesto de fórmula 131. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes

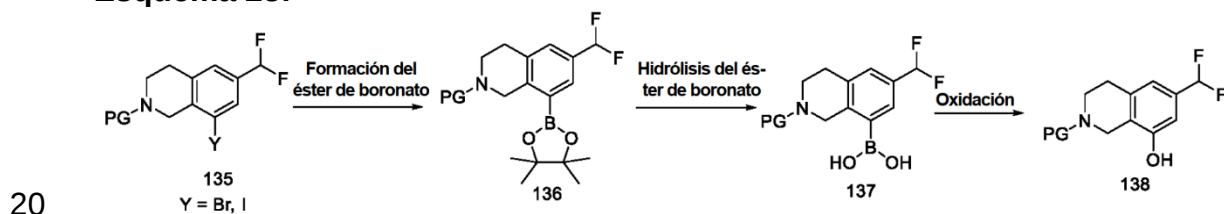
halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La oxidación del compuesto de fórmula 131 con agentes de oxidación tales como, pero no limitados a, SeO_2 proporciona el compuesto de fórmula 132. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a

5 cabo en disolventes hidrocarburo tales como o-diclorobenceno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de $150\text{ }^\circ\text{C}$ a $180\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula 132 después del tratamiento con agentes de fluoración nucleófilos tales como, pero no limitados a, DAST pueden proporcionar el compuesto de fórmula 133. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a

10 cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula 133 después del tratamiento con agentes de reducción tales como, pero no limitados a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 134. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo,

15 ácido acético a temperaturas que varían de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula 135 se prepara tratando el compuesto de fórmula 134 con anhídrido tal como, pero no limitado a, $(\text{Boc})_2\text{O}$ en presencia de base tal como, pero no limitada a, NEt_3 , DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

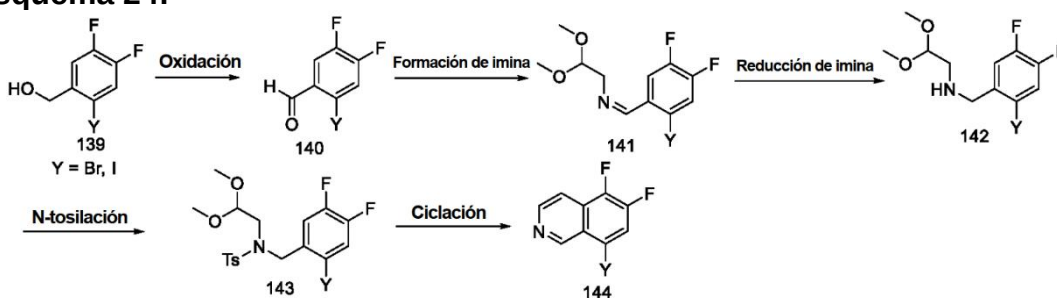
Esquema 23:



El esquema 23 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 138. El compuesto de fórmula 136 se puede sintetizar tratando el compuesto de fórmula 135 con boranos adecuados tales como, pero no limitados a, bispinacolato diboro

seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero no limitada a, acetato potásico, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero no limitado a, Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₂Cl₂. Habitualmente estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se ejecutan a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C. El compuesto de fórmula 136 se puede convertir en el compuesto de fórmula 137 usando agentes de oxidación tales como, pero no limitados a, peryodato sódico. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes tales como acetona o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 137 se puede convertir en el compuesto de fórmula 138 tratándolo con agentes tales como, pero no limitados a, H₂O₂/AcOH, H₂O₂/ácido cítrico. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

Esquema 24:



15

El esquema 24 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 144. El compuesto de fórmula 139 se puede convertir en el compuesto de fórmula 140 usando agentes de oxidación tales como, pero no limitados a, PCC. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El tratamiento del compuesto de fórmula 140 con

20

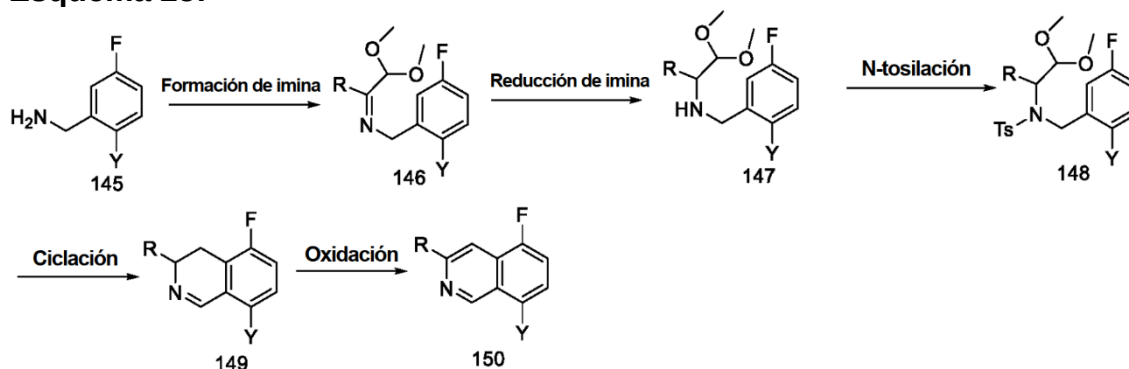
reactivos tales como, pero no limitados a dimetilacetal aminoaldehído proporciona el compuesto de fórmula 141. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 130 °C. La

5 reducción de la imina de fórmula 141 con un agente de reducción tal como, pero no limitado a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 142. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 142 con reactivos tales

10 como, pero no limitados a cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a, piridina proporciona el compuesto de fórmula 143. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 143 con

15 ácidos de Lewis tales como, pero no limitados a, AlCl_3 proporciona el compuesto de fórmula 144. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

Esquema 25:



El esquema 25 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 150. El tratamiento del compuesto de fórmula 145 con un reactivo tal como, pero no limitado a, 1,1-dimetoxipropan-2-ona proporciona el compuesto de fórmula 146. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares. La reducción del compuesto de fórmula 146 con un agente de reducción tal como, pero no limitado a, NaBH_4 proporciona el compuesto de fórmula 147. Habitualmente estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 147 con reactivos tales como, pero no limitados a, cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a, piridina proporciona el compuesto de fórmula 148. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 148 con ácidos de Lewis tales como, pero no limitados a, AlCl_3 proporciona el compuesto de fórmula 149. Normalmente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 149 después del tratamiento con reactivos tales como, pero no limitados a, MnO_2 puede proporcionar el compuesto de fórmula 150. Normalmente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aún más la presente

invención y, por lo tanto, no deben interpretarse que limitan de ninguna manera el alcance de la presente invención.

Abreviaturas

En el presente documento, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

- | | |
|----|---|
| 5 | AcOH = ácido acético |
| | ac. = acuoso |
| | AlCl ₃ = cloruro de aluminio |
| | aprox. = aproximadamente |
| | NH ₄ Cl = cloruro de amonio |
| 10 | BH ₃ . DMS = complejo de borano dimetilsulfuro |
| | BH ₃ . THF = complejo de borano tetrahidrofurano |
| | 9-BBN = 9-borabicyclononano |
| | BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo |
| | Boc = <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| 15 | (Boc) ₂ O = dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo |
| | <i>t</i> -Bu o <i>t</i> Bu = <i>tert</i> -butilo |
| | <i>t</i> -BuOH = alcohol <i>tert</i> -butilico |
| | Cs ₂ CO ₃ = carbonato de cesio |
| | CHCl ₃ = cloroformo |
| 20 | CDCl ₃ = cloroformo deuterado |
| | DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre |
| | dba = dibencilidenacetona |
| | DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| | CH ₂ Cl ₂ o DCM = diclorometano |
| 25 | DMP = peryodinano de Dess Martin |

	DEAD = azodicarboxilato de dietilo
	DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA = diisopropiletilamina
	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
5	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAc = <i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DME = 1,2-dimetoxietano
	DMS = dimetilsulfuro
	DMSO = dimetilsulfóxido
10	DMSO- d_6 = dimetilsulfóxido deuterado
	Et = etilo
	EtOH = etanol
	EtOAc = acetato de etilo
	FeCl ₃ = cloruro de hierro (III)
15	GCMS = cromatografía de gases-espectrometría de masas
	g = gramo
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	HCl = ácido clorhídrico
	H ₂ O = agua
20	H ₂ O ₂ = peróxido de hidrógeno
	H ₂ SO ₄ = ácido sulfúrico
	K ₂ CO ₃ = carbonato de potasio
	KOH = hidróxido de potasio
	KO ^t Bu = <i>terc</i> -butóxido de potasio
25	K ₃ PO ₄ = fosfato de potasio

- KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
- LiH = hidruro de litio
- LDA = diisopropilamida de litio
- LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio
- 5 LCMS = cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
(*Liquid chromatography mass spectrometry*)
- m-CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
- mg = miligramo
- Me = metilo
- 10 MeOH = Metanol
- MeOD = metanol deuterado
- MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano
- TM = tamices moleculares
- MsCl = cloruro de metanosulfonilo
- 15 MgSO₄ = sulfato de magnesio
- MnO₂ = óxido de manganeso (IV)
- m/z = relación masa a carga
- NaH = hidruro de sodio
- NaBH₄ = borohidruro de sodio
- 20 NaO^tBu = *tert*-butóxido de sodio
- NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
- Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio
- Na₂SO₃ = sulfito de sodio
- NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio
- 25 NMP = N-metil-2-pirrolidona

	NBS = <i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS = <i>N</i> -clorosuccinimida
	NIS = <i>N</i> -yodosuccinimida
	NMO = <i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
5	RMN = resonancia magnética nuclear
	N ₂ = nitrógeno
	Ph = fenilo
	PPh ₃ = trifenilfosfina
	PDC = diclorocromiato de piridinio
10	Pd(OAc) ₂ = acetato de paladio
	Pd/C = paladio sobre carbono
	Pd-118 = [1,1'-bis(<i>di-terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	POCl ₃ = oxicloruro de fósforo
15	PdCl ₂ (dppf) = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	PCC = clorocromato de piridinio
	PMB = <i>p</i> -metoxibencilo
	PTSA = ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
20	Tr = tiempo de retención
	ta = temperatura ambiente
	sat. = saturado
	SFC = cromatografía de fluidos supercríticos (<i>Supercritical fluid chromatography</i>)
25	SeO ₂ = dióxido de selenio

TLC = cromatografía en capa fina (*Thin layer chromatography*)

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TsCl = cloruro de p-toluenosulfonilo

TBDMS = *terc*-butildimetilsililo

5 TBDPS = *terc*-butildifenilsililo

Et₃N o NEt₃ o TEA = trietilamina

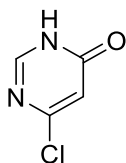
TFA = Ácido trifluoroacético

p-TsOH = ácido p-toluenosulfónico

Parte experimental

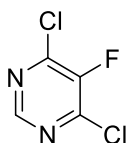
10 PRODUCTOS INTERMEDIOS

6-cloropirimidin-4(3H)-ona



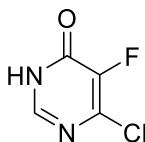
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento US2009/149466 A1.

15 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO2012/40279 A1.

6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona

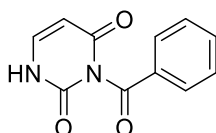


20

Una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (3,20 g, 19,17 mmol), HCl

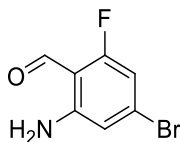
(14,31 ml, 165 mmol), agua (15 ml) en dioxano (15 ml) se calentó a 70 °C durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a ta y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,2 g, 42,2 %) del compuesto del título. GCMS m/z= 148,11 (M+, 70 %).

3-benzoilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 1150–1155.

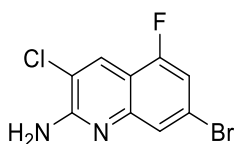
2-amino-4-bromo-6-fluorobenzaldehído



A una solución en agitación de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído (preparado siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO 2015/054572 A1; 4,15 g, 16,73 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (20 ml) se le añadió polvo de hierro (2,80 g, 50,2 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. (bicarbonato de sodio, 100 ml). La emulsión resultante se filtró a través de celite. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (sulfato sódico). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para

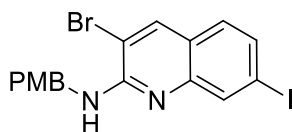
proporcionar el compuesto del título (3,36 g, 92 %) en forma de un sólido de color verde claro que se usó para la etapa siguiente sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz, 1H).

5 **7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina**



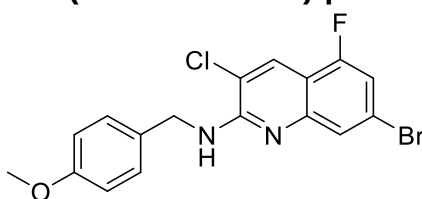
A una solución en agitación de 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzaldehído (9,48 g, 43,5 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) se le añadió DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) (19,66 ml, 130 mmol) y cloruro de litio (3,69 g, 87 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de (cloro(ciano)metil)fosfonato de dietilo (9,2 g, 43,5 mmol) en 50 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (sulfato sódico). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 11,2 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (9,48 g, %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H); LCMS $m/z = 275$ (M+1; 100 %).

3-bromo-7-yodo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2012/037108 A1.

7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina

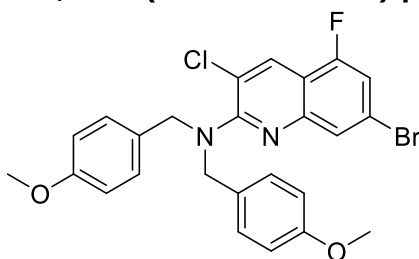


5

El compuesto del título se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2012/037108 A1 usando materiales de partida apropiados. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS m/z = 397 ($M+1$; 100 %).

10

7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina

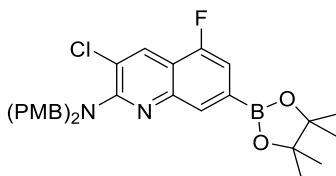


A una suspensión en agitación de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (1,5 g, 5,44 mmol) en DMF (dimetilformamida, 25 ml) se le añadió NaH (hidruro de sodio, 0,544 g, 13,61 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,854 ml, 13,61 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla de reacción se agitó

15

durante 3 h a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 2,7 g del compuesto en
 5 bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ[®] R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,4; 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 6,91-6,84 (m, 4H), 4,60 (s, 4H), 3,71 (s,
 10 6H); LCMS m/z = 515,68; 517,68 (M⁺, M+2; 100 %).

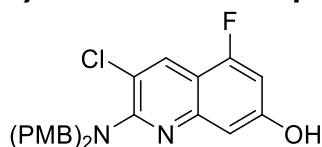
3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina



15 Una mezcla de 7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina (2,5 g, 4,85 mmol), bispinacolato diboro (1,477 g, 5,82 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,396 g, 0,485 mmol)), acetato de potasio (0,809 g, 8,24 mmol) en DMSO (35 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min en un baño de aceite precalentado. La mezcla
 20 de reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 2,3 g de un compuesto

en bruto. Este residuo se purificó por combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna de redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,95-6,79 (m, 4H), 4,58 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); LCMS m/z = 563,2 (M^+ , 100 %).

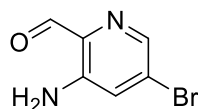
2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol



A una solución en agitación de 3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-7-
 10 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina (3 g, 5,33 mmol) en THF (tetrahidrofurano, 40 ml) se le añadió ácido acético glacial (0,610 ml, 10,66 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente una solución ac. de peróxido de hidrógeno (3,27 ml, 32,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (acetato de etilo,
 15 25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se agitó con sulfito de sodio ac. (25 ml) a 25 °C durante 15 minutos. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una
 20 columna de redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionando el compuesto del título (1,6 g, 66,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 6,83-6,72 (m, 2H), 4,51 (s, 4H), 3,71 (d, J = 3,0 Hz, 6H); LCMS m/z = 453,1 (M^+ ,

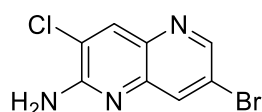
100 %).

3-amino-5-bromopicolinaldehído



A una solución en agitación de 5-bromo-3-nitropicolinaldehído (preparado
5 siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento
US2010/125089; 1 g, 4,33 mmol) en etanol (5 ml) y ácido acético (5 ml) se le
añadió polvo de hierro (0,725 g, 12,99 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de
reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C
durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y
10 se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. (30 ml). La emulsión resultante se filtró a
través de celite. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera
(20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido. La capa orgánica se filtró y se
concentró al vacío para proporcionar (0,21 g, 24,13 %) en forma de un sólido de
color verde claro que se usó para la etapa siguiente sin purificación. RMN ¹H
15 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz,
1H), 7,30 (s, 2H); LCMS m/z = 201,39; 203,39 (M⁺, M+2; 100 %).

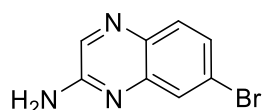
7-bromo-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina



A una solución en agitación de 3-amino-5-bromopicolinaldehído (0,185 g,
20 0,922 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (0,096 ml, 0,638 mmol) y
cloruro de litio (0,060 g, 1,418 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de
(cloro(ciano)metil)fosfonato de dietilo (0,150 g, 0,709 mmol) en acetonitrilo (3 ml).
Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se

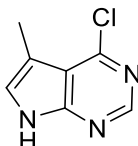
diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento
 5 combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (0-50 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 70,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H); LCMS m/z= 257,02, 259,52, 261,90 (M-1, M+, M+2;
 10 100 %).

7-bromoquinoxalin-2-amina



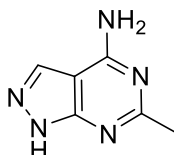
El compuesto del título se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en Wolf *et al*, JACS, 1949, 71, 6-10.

15 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO2008/75110 A1.

6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

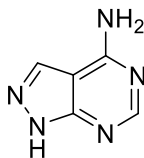


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de

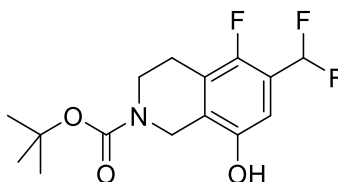
reacción que se describe en el documento WO2017/46737 A1.

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



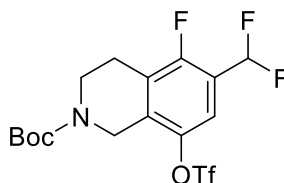
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de
5 reacción que se describe en el documento US2015/225407 A1.

**6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
carboxilato de *terc*-butilo**



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de
10 reacción que se describe en el documento US2019/0111060A1.

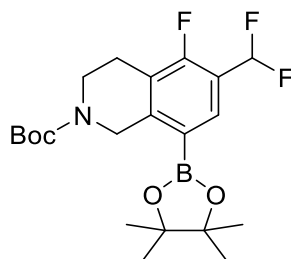
**6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,4-
dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución en agitación de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-
15 dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,15 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió Et₃N (0,879 ml, 6,30 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,586 ml, 3,47 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se

secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,079 g, 76 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



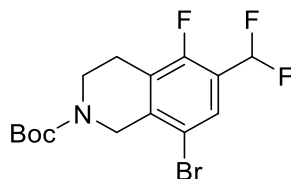
10

Una mezcla de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,225 mmol), bispinacolato diboro (1,695 g, 6,68 mmol) y Et₃N (1,861 ml, 13,35 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,163 g, 0,223 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones ácidas para proporcionar (0,32 g, 33,7 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 52 Hz,

20

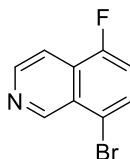
1H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96-2,73 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,37 (s, 12H).

8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



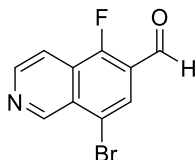
5 Una solución en agitación de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,32 g, 0,749 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (0,502 g, 2,247 mmol) en agua (1 ml) a ta. La mezcla resultante se
10 agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,25 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco)
15 sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,18 g, 63,2 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

20 **8-bromo-5-fluoroisoquinolina**



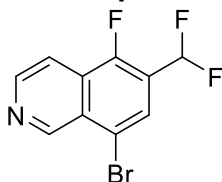
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO2018/167800 A1.

8-bromo-5-fluoroisoquinolin-6-carbaldehído



- 5 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisoquinolina (1,7 g, 7,52 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno) (5,64 ml, 11,28 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió DMF (1,747 ml, 22,56 mmol) a -78 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se inactivó con agua enfriada con hielo y se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se diluyó
- 10 con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 1 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0
- 15 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,467 g, 24,44 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 254,14 (M⁺; 90 %).

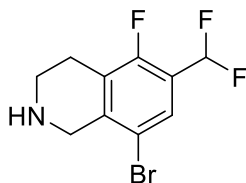
8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina



- A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisoquinolin-6-carbaldehído (233 mg, 0,917 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DAST (0,606 ml, 4,59 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. La mezcla
- 20

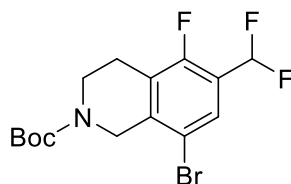
resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (10 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO₃ fría (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,8 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,166 g, 65,6 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 276,02 (M⁺; 100 %).

8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



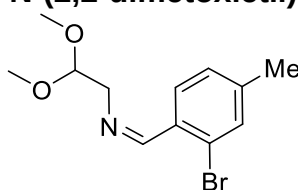
A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina (200 mg, 0,724 mmol) en ácido acético (4,6 ml) se le añadió NaBH₄ (96 mg, 2,54 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se basificó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (0,2 g, 99 %) del compuesto suficientemente puro, que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS m/z = 280,0 (M⁺; 100 %).

8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (200 mg, 0,714 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió Et₃N (0,199 ml, 1,428 mmol) y BOC-anhídrido (0,199 ml, 0,857 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,32 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 9 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,215 g, 79 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 54 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

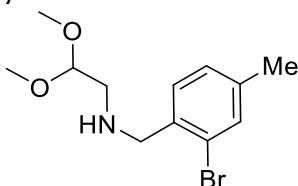
(E)-1-(2-bromo-4-metilfenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina



Una mezcla en agitación de 2-bromo-4-metilbenzaldehído (73 g, 367 mmol) y 2,2-dimetoxietan-1-amina (47,9 ml, 440 mmol) en tolueno (450 ml) se calentó con un purgador Dean-Stark a 125 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para dar un compuesto en bruto (105 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto en

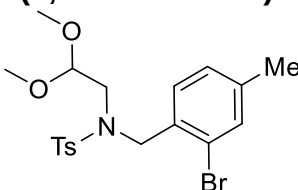
bruto se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,64 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,71 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

5 **N-(2-bromo-4-metilbencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina**



A una solución de (E)-1-(2-bromo-4-metilfenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina (105 g, 367 mmol) en etanol (820 ml) se le añadió borohidruro sódico (20,82 g, 550 mmol) en porciones a 10 °C. La mezcla
 10 resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición lenta de 100 ml de acetona. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 102 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de metanol en diclorometano para
 15 proporcionar (83 g, 78 %) del compuesto del título. LCMS $m/z = 288,27$ (M^+).

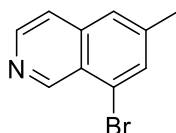
N-(2-bromo-4-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida



A una solución de N-(2-bromo-4-metilbencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (83 g, 288 mmol) en DCM (1000 ml), se le añadió piridina (116 ml, 1440 mmol)
 20 a ta. La solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (93 g, 490 mmol) en DCM (300 ml) se añadió a la solución anterior gota a gota. La mezcla resultante se agitó a

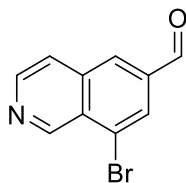
ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 135 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (120 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS $m/z = 444,17$ ($M+2$).

8-bromo-6-metilisoquinolina



A una suspensión en agitación de cloruro de aluminio (217 g, 1628 mmol) en DCM (1400 ml) se le añadió una solución de N-(2-bromo-4-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (120 g, 271 mmol) en DCM (600 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y DCM (500 ml) y se agitó durante 1 h. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 150 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 50 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (50 g, 83 %) del compuesto del título. LCMS $m/z = 224,0$ ($M+2$, 100 %).

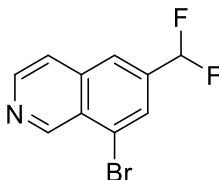
8-bromoisoquinolin-6-carbaldehído



Una suspensión de dióxido de selenio (28,0 g, 252 mmol) y 8-bromo-6-metilisoquinolina (20 g, 90 mmol) en 1,2-diclorobenceno (120 ml) se calentó a 180 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 25 % en DCM (500 ml) y se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH al 25 % en DCM (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 70 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (5,1 g, 23,99 %) del compuesto del título.

GCMS m/z = 235,08 (M+1).

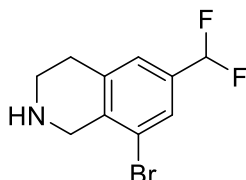
8-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina



A una solución en agitación de 8-bromoisoquinolin-6-carbaldehído (5 g, 21,18 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió DAST (28,0 ml, 212 mmol) a 0 °C gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO₃ fría y se agitó durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 4,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0

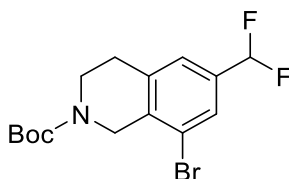
al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (3,3 g, 60,4 %) del compuesto del título. GCMS m/z = 257,08-259,08 (M^+ , 100 %)

8-bromo-6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



5 A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina (3 g, 11,62 mmol) en ácido acético (65 ml) se le añadió NaBH_4 (1,539 g, 40,7 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se basificó con solución ac. sat. de NaHCO_3 (50 ml). Se separaron las
10 capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (3,05 g, 100 %) del compuesto suficientemente puro, que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. GCMS m/z = 262,08 (M^+ , 100 %).

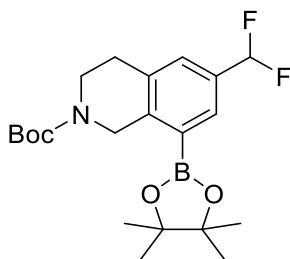
8-bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3 g, 11,45 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió Et_3N (3,19 ml, 22,89 mmol) y BOC-anhídrido (3,19 ml, 13,74 mmol) a 0 °C. La mezcla
20 resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se

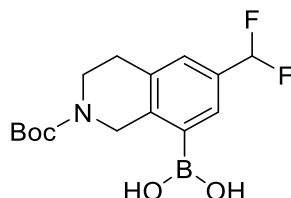
lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 3,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,9 g, 69,9 %) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 56,3$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,67 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

6-(difluorometil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



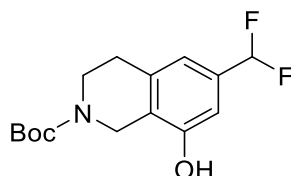
Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,586 g, 0,801 mmol) en una porción a una mezcla desgasificada de 8-bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 16,01 mmol), bispinacolato diboro (8,13 g, 32,0 mmol) y acetato potásico (6,29 g, 64,1 mmol) en dioxano (60 ml) a ta y se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 7,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (0-5 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (6,5 g, 99 %) del compuesto del título. LCMS $m/z = 410,23$ ($M+1$, 100 %).

Ácido (2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)borónico



Se añadió peryodato de sodio (10,19 g, 47,6 mmol) a una solución de 6-
 5 (difluorometil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-
 dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,50 g, 15,88 mmol) en una
 mezcla de disolventes, es decir agua (11,5 ml, proporción: 1,000) y acetona (57,5
 ml, proporción: 5) a ta. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a ta. Se añadió
 HCl acuoso 1 N (15,88 ml, 15,88 mmol) a ta y se agitó la mezcla de reacción
 10 durante otras 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se
 extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica
 combinada se lavó con salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄
 anhidrido, se filtró y se concentró al vacío para dar 4 g de un compuesto en bruto.
 Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_i200,
 15 Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0
 al 10 %) de metanol en diclorometano para proporcionar (2,3 g, 44,3 %) del
 compuesto del título. LCMS m/z = 328,34 (M⁺).

6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



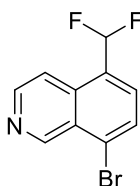
20

Una mezcla de ácido (2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(difluorometil)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-8-il)borónico (0,1 g, 0,306 mmol), peróxido de hidrógeno (0,031 ml, 0,306 mmol) y solución al 5 % de ácido cítrico (2,4 ml, 0,031 mmol) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,12 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,083 g, 91 %) del compuesto del título.

LCMS m/z = 300,40 (M⁺).

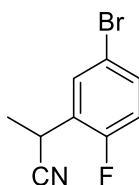
8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina



A una mezcla en agitación de 5-bromoisoquinolin-8-carbaldehído y 8-bromoisoquinolin-5-carbaldehído (88:12), que se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se presenta en el documento WO2007/79162, 2007, A1; (985 mg, 2,086 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DAST (2,76 ml, 20,86 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 11 %) de acetato de etilo

en éter de petróleo para proporcionar 0,717 g de una mezcla de 5-bromo-8-(difluorometil)isoquinolina y 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina. Esta mezcla se purificó por HPLC quiral preparativa (Chiralpak IG, caudal: 1,00 ml/min, Fase móvil A: HEX_DEA al 0,1 %, Fase móvil B: IPA-MEOH_DEA al 0,1 %, A_B_80_20 @ 276 nm) para proporcionar el isómero secundario, 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina (0,101 g, Tr = 7,14 min) y el isómero principal, 5-bromo-8-(difluorometil)isoquinolina (0,502 g, Tr = 7,98 min). La elucidación estructural se realizó basándose en la información presentada en el documento WO2007/079162. Isómero secundario: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8; 1,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 54,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 258,14, 259,96 (M $^+$, M+2, 100 %). Isómero principal: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,62 (c, J = 1,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,9; 0,9 Hz, 1H), 7,93-7,62 (m, 2H); LCMS m/z = 257,06, 259,77 (100 %).

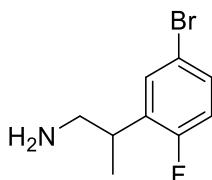
2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanonitrilo



A una suspensión en agitación de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona (20 g, 92 mmol) y 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (21,59 g, 111 mmol) en DME (94 ml) se le añadió KO t Bu (20,68 g, 184 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h en atmósfera de N $_2$. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro. La capa orgánica

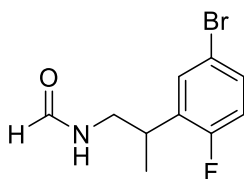
se filtró y se concentró al vacío para dar 26 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (mesh 100-200) con elución isocrática de acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (18 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (dd, $J = 6,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 10,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,47 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-amina



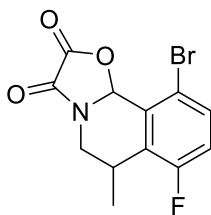
A una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanonitrilo (18 g, 79 mmol) en tetrahidrofurano (225 ml) se le añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (22,48 ml, 237 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó con HCl 6 M (~50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, el pH se basificó con NaOH 6 M (~70 ml) y se extrajo con DCM (500 ml x 3). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener 18,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (mesh 100-200) con elución isocrática al 10 % de (amoníaco metanólico 7 N) en diclorometano para proporcionar (16,3 g, 89 %) del compuesto del título. LCMS: $m/z = 232,0$ (M^+ , 100 %).

N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil)formamida



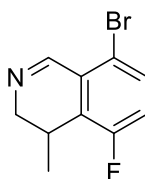
Una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-amina (14 g, 60,3 mmol) en formiato de etilo (24,55 ml, 302 mmol) se agitó a 55 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener (15,5 g, 99 %) de un compuesto en bruto en forma de un aceite, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS: m/z = 262,02 (M+2).

10-bromo-7-fluoro-6-metil-6,10b-dihidro-5H-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona



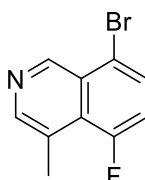
A una solución en agitación de N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil)formamida (13,6 g, 52,3 mmol) en DCM (460 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (5,03 ml, 57,5 mmol) a ta en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió cloruro de hierro (III) (10,18 g, 62,7 mmol) en lotes. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se basificó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (150 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (13,9 g, 85 %) de un compuesto en bruto, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS: m/z = 244,27 (M+2, 100 %).

8-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución en agitación de 10-bromo-7-fluoro-6-metil-6,10b-dihidro-5H-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona (8,6 g, 27,4 mmol) en metanol (310 ml) se le añadió H₂SO₄ (16 ml, 300 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. Se eliminó el disolvente al vacío, el residuo resultante se basificó con bicarbonato sódico ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (6,63 g, 100 %) de un compuesto en bruto, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS: m/z = 242,33 (M⁺, 100 %).

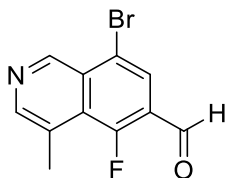
8-bromo-5-fluoro-4-metilisoquinolina



A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina (8 g, 33,0 mmol) en dioxano (240 ml) se le añadió dióxido de manganeso (43,1 g, 496 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 101 °C durante 48 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto

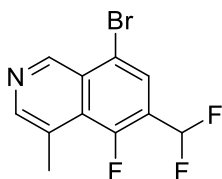
del título (3 g, 37,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z = 242,27 ($M+2$, 100 %).

8-bromo-5-fluoro-4-metilisoquinolin-6-carbaldehído



5 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-4-metilisoquinolina (4 g, 16,66 mmol) en THF (70 ml) se le añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno) (2,7 ml, 24,99 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió DMF (3,87 ml, 50,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 3,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se trituró con n-pentano para dar (3,5 g, 78 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 270,08 ($M+2$, 100 %).

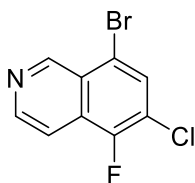
15 **8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina**



A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-4-metilisoquinolin-6-carbaldehído (3,5 g, 13,06 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió DAST (8,62 ml, 65,3 mmol) a 0 °C gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO_3 fría (50 ml) y se agitó durante 20

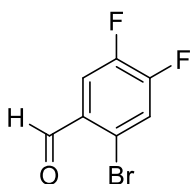
min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 3,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,8 g, 73,9 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 291,77 (M+1, 100 %).

8-bromo-6-cloro-5-fluoroisoquinolina



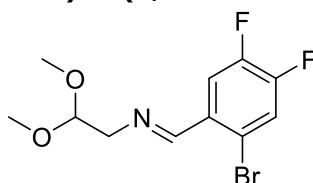
A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisoquinolina (2 g, 8,85 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno) (8,52 ml, 13,27 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió percloroetano (2,51 g, 10,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,22 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,160 g, 7 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 262,0 (M+2, 100 %).

2-bromo-4,5-difluorobenzaldehído



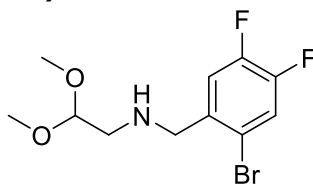
Una mezcla de (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol (15 g, 67,3 mmol), PCC (17,40 g, 81 mmol) en DCM (350 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío a 35 °C y el residuo resultante se purificó por cromatografía en
 5 columna sobre gel de sílice (mesh 100-200) con elución isocrática de acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (10 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 10,0; 8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H).

10 **(E)-1-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina**



Una mezcla en agitación de 2-bromo-4,5-difluorobenzaldehído (10 g, 45,2 mmol) y 2,2-dimetoxietan-1-amina (5,71 g, 54,3 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó con un purgador Dean-Stark a 130 °C durante 4 h. La mezcla resultante
 15 se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto (13,94 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto en bruto se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS: m/z = 331,40 (M+23).

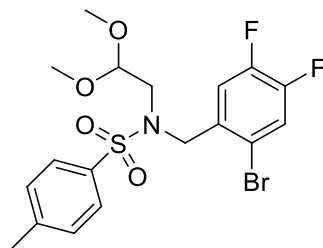
N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina



A una solución en agitación de (E)-1-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina (13,94 g, 45,2 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,57 g, 67,9 mmol) a ta en porciones y se agitó durante 2 h. Se añadió acetona (30 ml) lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de metanol en diclorometano para proporcionar (14 g, 99 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 310,28 (M⁺, 10 %).

N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-

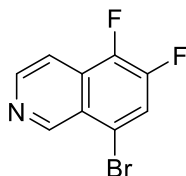
10 metilbencenosulfonamida



A una solución en agitación de N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (14 g, 45,1 mmol) en DCM (180 ml) se le añadió piridina (18,26 ml, 226 mmol) a ta. La solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (14,63 g, 77 mmol) en DCM (71 ml) se añadió a la solución anterior gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 20,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para

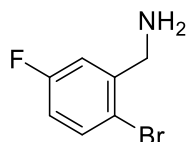
proporcionar (18 g, 86 %) del compuesto del título. LCMS: $m/z = 488,0$ ($M+23$, 100 %).

8-bromo-5,6-difluoroisoquinolina



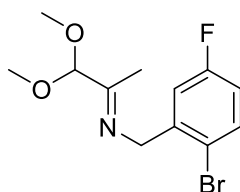
5 A una suspensión en agitación de cloruro de aluminio (17,23 g, 129 mmol) en DCM (110 ml) se le añadió una solución de N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (10 g, 21,54 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y DCM
10 (250 ml) y se agitó durante 1 h. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 4 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo
15 en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 28,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: $m/z = 244,14$ ($M+$, 100 %).

(2-bromo-5-fluorofenil)metanamina



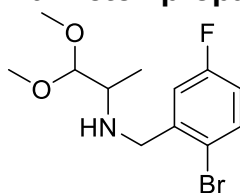
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de
20 reacción que se describe en Organic Letters, 2018, vol. 20, n.º 2, pág. 441-444.

(E)-N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropan-2-imina



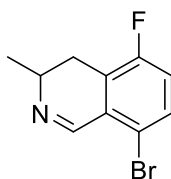
Una mezcla de (2-bromo-5-fluorofenil)metanamina (29 g, 142 mmol), 1,1-dimetoxipropán-2-ona (19,78 ml, 163 mmol) y sulfato de magnesio (17,11 g, 142 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó al vacío para dar (41 g, 95 %) del compuesto del título, que se usó directamente para la etapa siguiente sin más purificación.

N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropán-2-amina



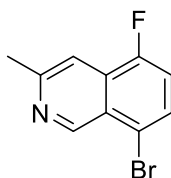
A una solución en agitación de (E)-N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropán-2-imina (41 g, 135 mmol) en metanol (700 ml) se le añadió NaBH₄ (6,12 g, 162 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió acetona (250 ml) lentamente en el matraz para inactivar la reacción a 0 °C. Se evaporó el disolvente al vacío para proporcionar 43 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (39 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: m/z = 306,28 (M⁺, 15 %).

8-bromo-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



Se añadió ácido clorosulfónico (43,5 ml, 653 mmol) lentamente a N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropan-2-amina (20 g, 65,3 mmol) a -10 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a ta. La mezcla resultante se basificó con solución ac. sat. de NaHCO₃ fría y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 11,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (9 g, 56,9 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 242,02 (M⁺, 100 %).

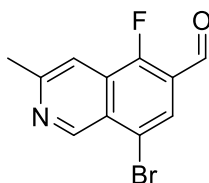
8-bromo-5-fluoro-3-metilisoquinolina



A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (9 g, 37,2 mmol) en dioxano (350 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió dióxido de manganeso (48,5 g, 558 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 101 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 4,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f

con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (3,6 g, 40,3 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 240,02 (M^+ , 100 %).

8-bromo-5-fluoro-3-metilisquinolin-6-carbaldehído



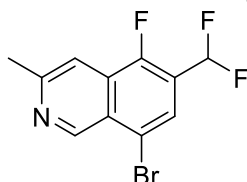
5

A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metilisquinolina (3,60 g, 15 mmol) en THF (80 ml) se le añadió LDA (11,25 ml, 22,49 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. se añadió DMF (3,48 ml, 45,0 mmol) lentamente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con solución ac. sat. de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,3 g, 32,3 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 268,08 (M^+ , 100 %).

10

15

8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolina

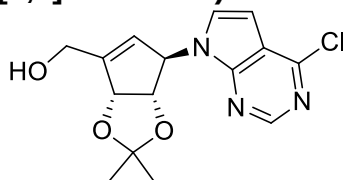


20

A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metilisquinolin-6-carbaldehído (0,800 g, 2,98 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DAST (1,971 ml,

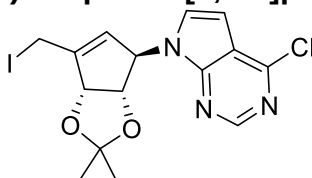
14,92 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO₃ fría (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,82 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,65 g, 75 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 290,14 (M⁺, 100 %).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en Kenneth A. Jacobson *et al.*; "Purinergic Signalling" (2015) 11: 371-387.

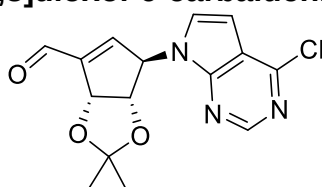
4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-6-(yodometil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una solución en agitación de imidazol (0,931 g, 13,67 mmol) y

trifenilfosfina (2,119 g, 8,08 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió yodo (2,051 g, 8,08 mmol) lentamente. Se añadió una solución de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2 g, 6,22 mmol) en DCM (40 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 2,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 7 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,91 g, 71,2 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 432,04 (M⁺)

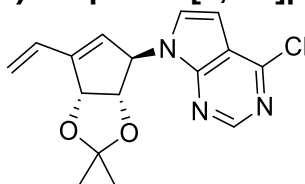
((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído



A una solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,50 g, 7,77 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,95 g, 9,32 mmol) en porciones y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 2,71 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento

combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (0-30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,97 (dt, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (dt, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS *m/z* = 320,2 (*M*+1, 100 %).

4-cloro-7-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3] dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



10

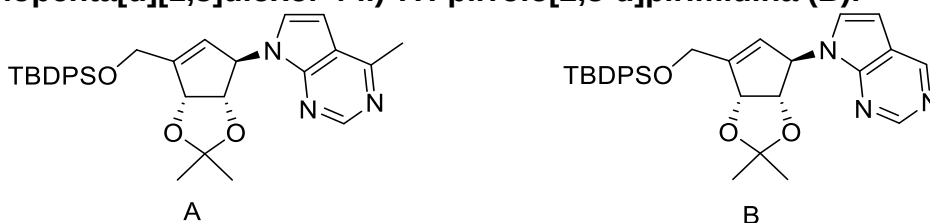
A una suspensión de bromuro de metil(trifenil)fosfonio enfriado (5,03 g, 14,07 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C, se le añadió KHMDS 1 M en THF (14,07 ml, 14,07 mmol) lentamente y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió lentamente una solución de (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-carbaldehído (1,8 g, 5,63 mmol) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 2,1 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (0-7 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el

20

compuesto del título (0,81 g, 45,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,72 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 5,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,81-5,75 (m, 2H), 5,57 (dd, J = 6,0; 1,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 318,09 (M+1, 100 %).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A).

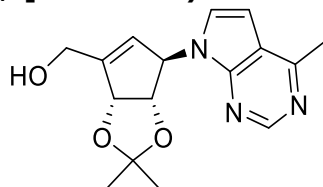
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B).



A una solución desgasificada de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (5 g, 8,93 mmol) en dioxano (80 ml) y agua (10 ml), se le añadió fosfato potásico tribásico (4,66 g, 26,8 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,582 g, 0,893 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (12,48 ml, 89 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 4,3 g del compuesto en bruto. Este residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada Rf con elución en gradiente

(del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título, A (3,2 g, 66 %) y B (0,75 g, 15,98 %) en forma de sólidos de color blanquecino. RMN ^1H de A (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,83 (s, 1H), 7,71 (tt, J = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS m/z = 540,4 ($M+1$; 100 %); RMN ^1H de B (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,71 (tt, J = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,53-7,35 (m, 6H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); LCMS m/z = 526,44 ($M+1$; 100 %).

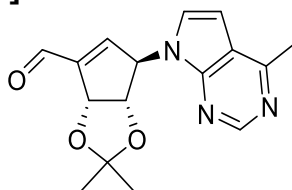
((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol



A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina (3,20 g, 5,93 mmol) en THF (20 ml) se le añadió lentamente TBAF (8,89 ml, 8,89 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 100 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz,

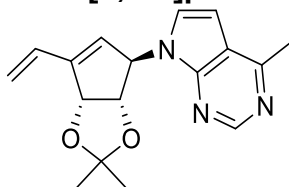
cloroformo-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,90-5,78 (m, 2H), 5,41 (ddd, J = 5,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 3,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS m/z = 302,21 ($M+1$; 100 %).

5 **(3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído.**



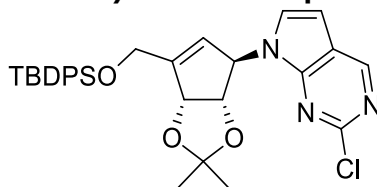
A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,50 g, 4,98 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,53 g, 5,97 mmol) en porciones y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto y este residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 63,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,00 (dt, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS m/z = 300,15 ($M+1$; 100 %)

**7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d]
[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.**



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción
5 análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-
vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.
RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (s, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68-
6,53 (m, 2H), 5,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 5,56 (dd, J = 6,0; 1,4 Hz,
1H), 5,47 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,52 (s, 3H),
10 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 298,5 (M+1; 100 %).

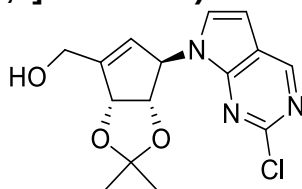
**7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-
3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**



A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*terc*-
15 butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-
ol (sintetizado según Tetrahedron, 2007, vol. 63, n.º 39, págs. 9836-9841, 1,2 g,
2,83 mmol) en THF (15 ml) se le añadió 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,738
g, 4,80 mmol), trifenilfosfina (2,59 g, 9,89 mmol) y DIAD (1,923 ml, 9,89 mmol)
lentamente a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a
20 25 °C y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en
bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco)

sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 69,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (ddt, *J* = 6,6, 5,0, 1,5 Hz, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 6,94 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,84 (dt, *J* = 19,8, 2,2 Hz, 2H), 5,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); LCMS *m/z* = 560,3 (*M*⁺; 100 %).

(3aR,6R,6aS)-6-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



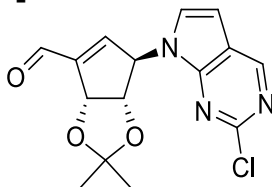
10

A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 0,893 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió TBAF (1,250 ml, 1,250 mmol) lentamente y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,92-5,62 (m, 2H), 5,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,69 (dt, *J* = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 4,59-4,37 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS *m/z* = 321,09 (*M*⁺;

20

100 %).

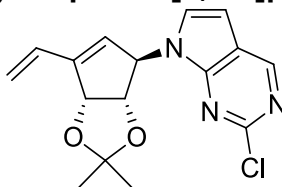
(3aR,6R,6aS)-6-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído



5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,00 (dt, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 5,9, 1,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS *m/z* = 319,90 (*M*⁺; 100).

10

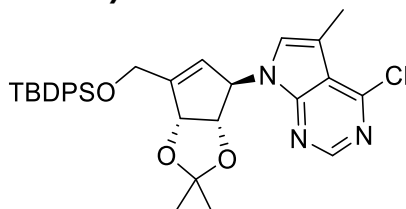
2-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,64-6,53 (m, 2H), 5,93 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,81-5,69 (m, 2H), 5,60 (dd, *J* = 5,8, 1,4 Hz, 1H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,68 (dd, *J* = 5,8, 1,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS *m/z* = 318,15 (*M*⁺; 100).

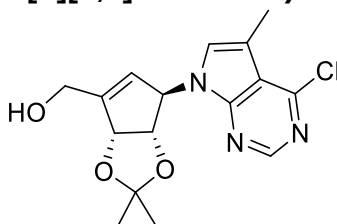
20

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (5,0 g, 11,78 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió trifenilfosfina (9,27 g, 35,3 mmol) seguido de la adición lenta de DIAD (6,87 ml, 35,3 mmol) y se agitó durante 30 min. Se calentó la reacción a *rt* y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (300 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para obtener 4,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (4 g, 59,2 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z = 374,17 (M^+ , 100 %).

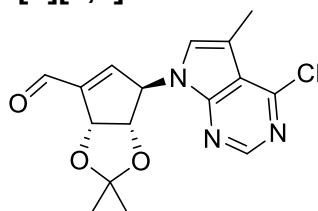
15 ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol



A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4 g, 6,97 mmol) en THF (50 ml) se

le añadió TBAF (8,36 ml, 8,36 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se calentó la reacción a ta y se agitó durante 16 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 2,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 70 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z = 336,1 (M+1, 100 %).

(3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído

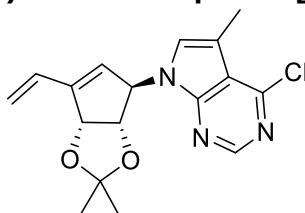


A la solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,1 g, 6,25 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,18 g, 7,50 mmol) en porciones a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una mezcla saturada 1:1 de NaHCO₃ y tiosulfato sódico (100 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,8 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 71,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,61 (s, 1H),

7,45 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 5,97-5,96 (m, 1H), 5,59 (dd, $J = 6,0$, 1,4 Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 2,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

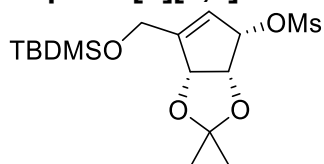
4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-

5 ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



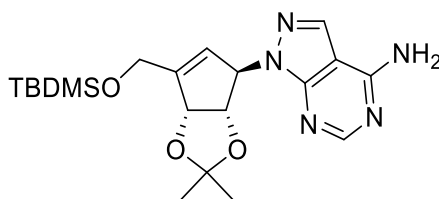
A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,712 g, 4,79 mmol) en THF (50 ml) se le añadió KHMDS (4,79 ml, 4,79 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Una solución de (3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído (1,0 g, 3,00 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente y se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 70,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 17,6$; 10,8 Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,66-5,55 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 10,8$; 1,6 Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

Metanosulfonato de (3aR,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de
5 reacción que se describe en Heterocycles, 2017, vol. 95, n.º 1, pág. 445-461.

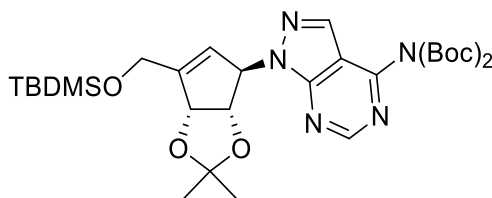
1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



10 A una suspensión en agitación de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,785 g, 13,21 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (0,581 g, 14,53 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Una solución de metanosulfonato de (3aR,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (5,00 g, 13,21 mmol) en DMF (25
15 ml) se añadió lentamente a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 3,5 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento
20 combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada® Rf con elución en gradiente (0-60 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar

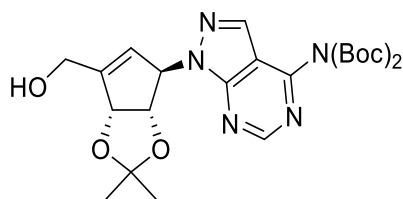
el compuesto del título (2,1 g, 38,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,43 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (d, J = 3,6 Hz, 6H); LCMS m/z = 417,23 (M⁺; 100 %).

(*tert*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



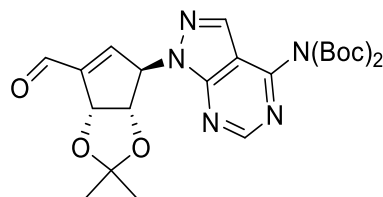
A una solución en agitación de 1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,1 g, 5,03 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trietilamina (2,103 ml, 15,09 mmol), DMAP (0,061 g, 0,503 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió BOC-anhídrido (2,452 ml, 10,56 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,85 g, 59,5 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 618,32 (M⁺; 100 %).

(*tert*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



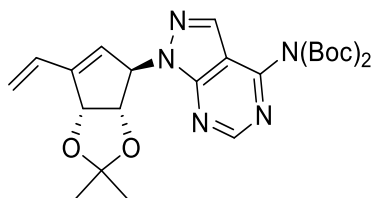
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de ((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(4-cloro-5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-il)metanol. LCMS m/z = 504,2 (M^+ ; 100).

(*tert*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-formil-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(4-cloro-5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-carbaldehído. LCMS m/z = 502,44 (M^+ ; 20 %).

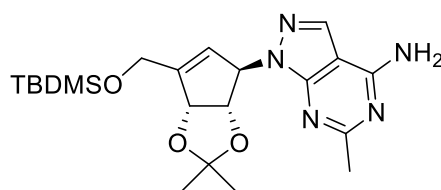
(*tert*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción

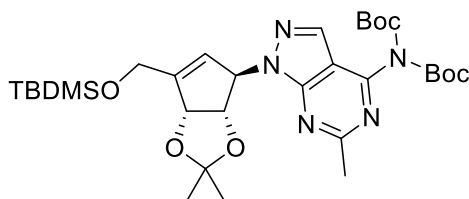
análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. LCMS m/z = 500,49 (M⁺; 20 %).

1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



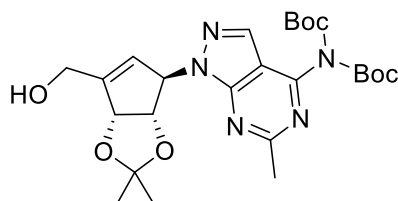
A una solución en agitación de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,788 g, 5,28 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (0,317 g, 7,92 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Una solución de metanosulfonato de (3aR,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (2,00 g, 5,28 mmol) en DMF (5 ml) se añadió lentamente y se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml x 2) y se lavó con agua (25 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (1,6 g, 70,2 %) de un compuesto en bruto, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación. LCMS m/z = 432,30 (M+1).

(*tert*-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución en agitación de 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,60 g, 3,71 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TEA (2,067 ml, 14,83 mmol), DMAP (0,045 g, 0,371 mmol) a ta y se agitó durante 10 min. Se añadió BOC-anhídrido (3,44 ml, 14,83 mmol) y se agitó durante 15 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 2 g de un compuesto en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS m/z = 632,09 (M^+).

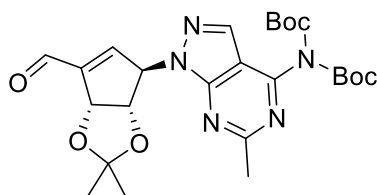
10 **(*Terc*-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo**



A una solución en agitación de (*tert*-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (4,43 ml, 4,43 mmol) lentamente y se agitó a ta durante 15 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 1,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f

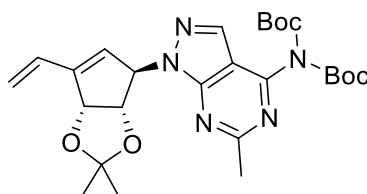
con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 67,1 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 518,07 ($M+1$).

5 **(Terc-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-formil-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



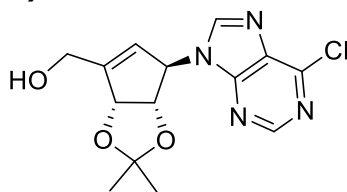
A una solución en agitación de (terc-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-
(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-
10 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,10 g) en DCM (25 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,61 g, 8,50 mmol) en porciones a ta y se agitó durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 3 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 1,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200,
15 Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 515,57 ($M+$).

20 **(Terc-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



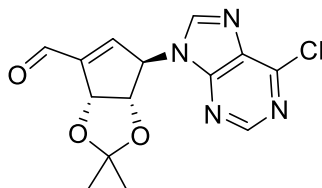
A una solución en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,039 g, 2,91 mmol) en THF (3 ml) se le añadió KHMDs (2,91 ml, 2,91 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó durante 3 min. Una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-formil-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,75 g) en THF (3 ml) se añadió lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 62,9 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 514,30 (*M*+1).

15 ((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-il)metanol



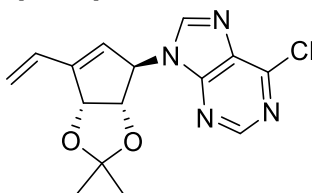
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, n.º 2, pág. 324-331.

(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-carbaldehído



A una solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,1 g, 6,51 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,31 g, 7,81 mmol) en porciones y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), agua (50 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,93 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por combiflash con elución en gradiente (0-70 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,79 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,83-6,52 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 2H), 5,13-4,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS m/z = 320,47 (M⁺, 100 %).

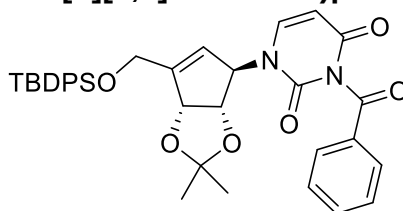
6-cloro-9-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3] dioxol-4-il)-9H-purina.



A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,278 g, 0,779 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se le añadió KHMDS 1 M (0,779 ml, 0,779 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción a de -10 °C a -15 °C y se añadió lentamente una solución de (3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-

ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído (0,1 g, 0,312 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso sat. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 0,31 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó por combiflash con elución en gradiente (0-15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 21,13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 17,6; 10,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 17,5; 1,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 5,9; 1,1 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS m/z = 319,4 (M+1, 20 %)

3-benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



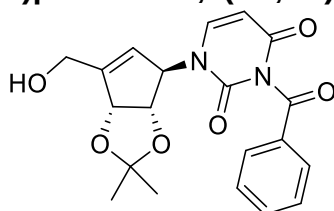
15

A una suspensión en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (1 g, 2,355 mmol), trifenilfosfina (1,544 g, 5,89 mmol) y 3-benzoilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,018 g, 4,71 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió una solución de DEAD (0,932 ml, 5,89 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h y después el disolvente se eliminó al vacío. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución

20

en gradiente (0-40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 40,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,73-7,57 (m, 6H), 7,56-7,38 (m, 7H), 5,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 5,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (s, 9H). LCMS m/z = 623,09 ($M+1$; 50 %).

3-benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



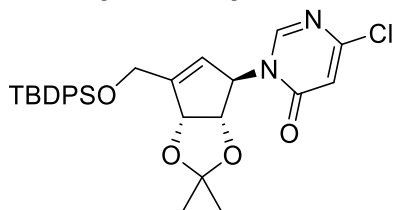
10

A una solución en agitación de 3-benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,250 g, 0,401 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió fluoruro de amonio (0,074 g, 2,007 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de que se completara la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R f con elución en gradiente (0-2 %) de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08-8,00 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,63-

20

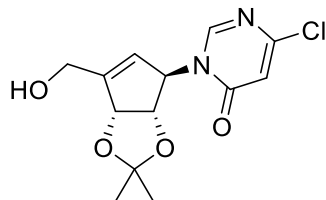
5,56 (m, 1H), 5,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 5,1; 2,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LCMS m/z = 385,2 (M+1; 70 %).

3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona



A una suspensión en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (5,0 g, 11,78 mmol), trifenilfosfina (9,27 g, 35,3 mmol) y 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (2,61 g, 20,02 mmol) en THF seco (180 ml) se le añadió DIAD (6,87 ml, 35,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después el disolvente se eliminó al vacío. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (5,22 g, 83 %) del compuesto del título LCMS m/z = 539,20 (M+2).

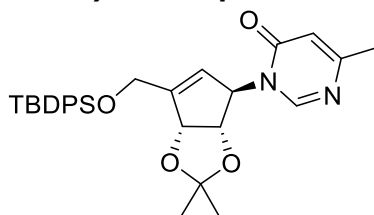
6-cloro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-

dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona (5,2 g, 9,68 mmol) en THF (50 ml) se le añadió TBAF (13,55 ml, 13,55 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó mediante un
 5 instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 55 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,3 g, 80 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 299,27 (M+1).

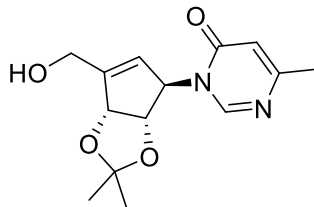
**3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-
 10 4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona**



A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2,00 g, 4,71 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió 6-metilpirimidin-4(3H)-ona
 15 (0,545 g, 4,95 mmol), trifenilfosfina (3,09 g, 11,78 mmol) y la adición lenta de DEAD (1,864 ml, 11,78 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución
 20 en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 60,8 %). LCMS 517,2 (M+)

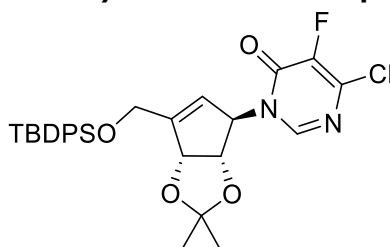
3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-

ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



A una solución en agitación de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (1,42 g, 2,75 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TBAF (4,40 ml, 4,40 mmol) lentamente y se agitó a ta durante 3 h. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 0,82 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar del compuesto del título (0,61 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 279,27 $M+1$.

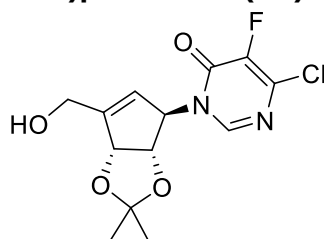
3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona



A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2,00 g, 4,71 mmol) en tolueno (50 ml) a 0 °C se le añadió 6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (0,735 g, 4,95 mmol), trifenilfosfina (3,09 g, 11,78 mmol) seguido de la adición lenta de DEAD (1,864 ml, 11,78 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante 2,5 h.

Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 2,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,1 g, 80 %) del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,43 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 5,8; 1,4 Hz, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 1,37 (d, J = 15,4 Hz, 6H), 1,10 (s, 9H).

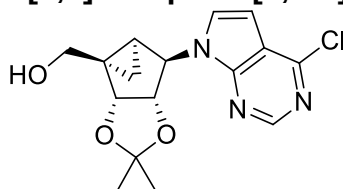
6-cloro-5-fluoro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución en agitación de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (2,10 g, 3,78 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TBAF (6,05 ml, 6,05 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 1,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1 g, 83 %) del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,42 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 2,5; 1,3 Hz, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,41-1,40 (m, 3H).

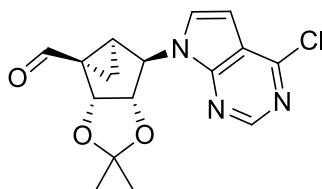
((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-

dimetilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-il)metanol



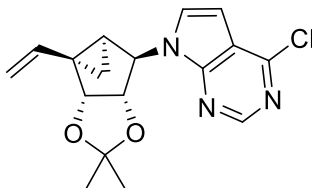
El compuesto del título se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2006/091905 A1.

5 **(3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-carbaldehído**



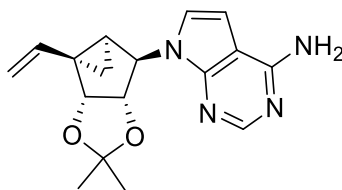
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 9,4, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS *m/z* = 333,9 (*M*⁺, 100 %).

15 **4-cloro-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina.**



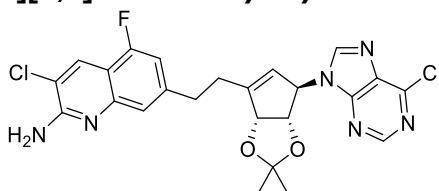
A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (24,62 g, 68,9 mmol) en THF (200 ml), se le añadió KHMDS 1 M en THF (68,9 ml, 68,9 mmol) a 25 °C y se agitó durante 10 min. La suspensión de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C y una solución de (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-carbaldehído (9,2 g, 27,6 mmol) en THF (80 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 11 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (7 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,68 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 17,3, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,6, 0,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 9,3, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (ddd, *J* = 9,3, 5,6, 1,6 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 332,28 (M⁺, 50 %).

7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.



Una mezcla de 4-cloro-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetil-3b-vinilhexitrahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrola[2,3-d]pirimidina (3 g, 9,04 mmol) y amoníaco ac. (19,57 ml, 904 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 130 °C en una bomba de acero durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 4,1 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 3 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 17,4, 1,3 Hz, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,50 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 9,3, 4,8, 1,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (ddd, *J* = 9,1, 5,1, 1,5 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 313 (*M*+1, 100 %).

3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina



6-cloro-9-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-

ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purina (0,11 g, 0,345 mmol) en 9-BBN (0,5 molar, 3,45 ml, 1,725 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, después se añadió fosfato potásico tribásico (0,366 g, 1,725 mmol) en agua (0,5 ml) y se agitó durante 20 min. Se

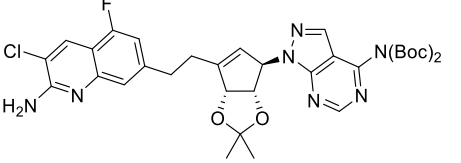
5 añadió una solución de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,086 g, 0,311 mmol) en THF (1 ml), seguido de PdCl₂(dppf) (0,025 g, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la

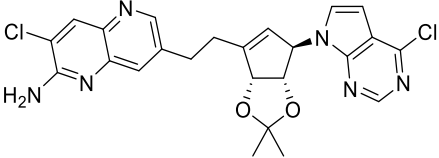
10 capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,15 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R_f con elución en gradiente (del 0 al 2,7 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,077 g) en forma de un semisólido incoloro. LCMS m/z = 514,8 (M⁺, 100 %).

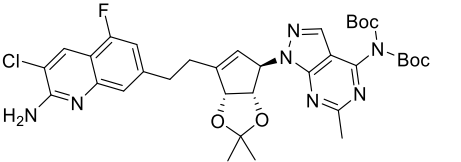
15 Los productos intermedios de la tabla 1 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-

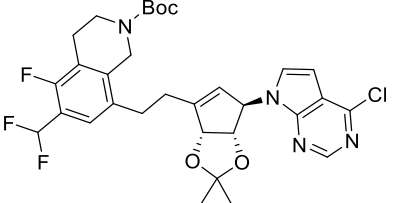
ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina usando materiales de partida apropiados y a temperatura adecuada.

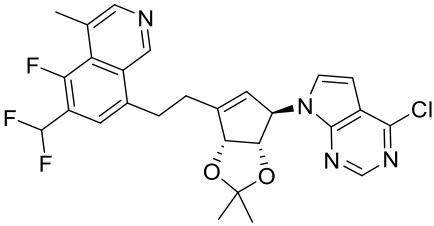
20 **Tabla 1:**

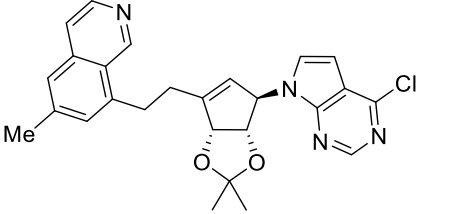
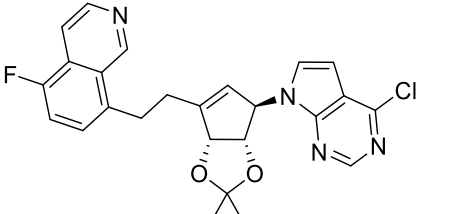
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 (1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(<i>tert</i>-butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i>-butilo	(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de <i>tert</i>-butilo y 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,58 (s, 18H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z =

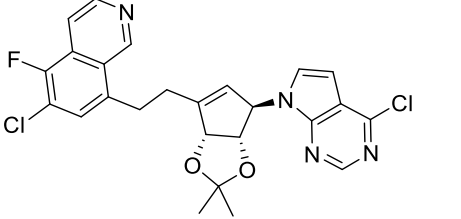
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		696,73 (M+, 100 %).
 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina and 7-bromo-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,08 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,68 (c, J =

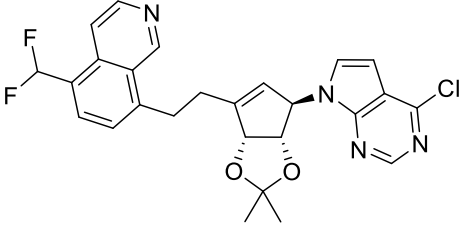
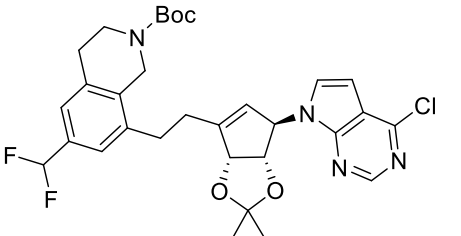
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		6,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 497,2 (M+, 100 %).
 (1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(<i>tert</i>-butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i>-butilo	(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de <i>tert</i>-butilo y 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,50 (s,

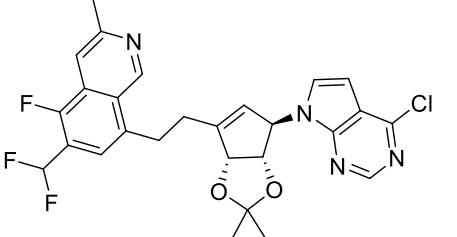
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		18H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 710,40 (M+)
 8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,70 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 5,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 17,4; 6,9 Hz,

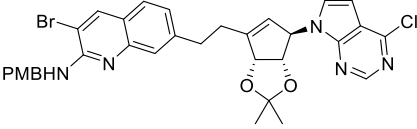
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		3H), 2,70 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); LCMS m/z = 618,96 (M+, 10 %).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,61-7,28 (m, 3H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 5,44 (d, J

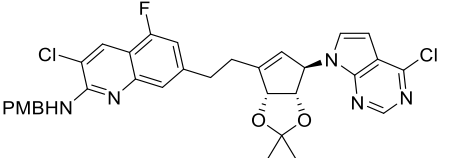
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		= 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,81-2,66 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 529,44 (M+, 100 %).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-metilisquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-metilisquinolina	LCMS m/z = 461,2 (M+, 100 %).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-fluoroquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-fluoroquinolina	LCMS m/z = 465,1 (M+, 100 %).

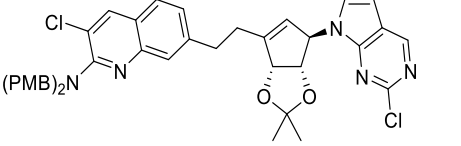
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina	4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-5-fluoroisoquinolina	
 6-cloro-8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-cloro-5-fluoroisoquinolina	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		(t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (d, J = 2,1 Hz, 3H); LCMS m/z = 499,31 (M+, 100 %).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-(difluorometil)isoquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina	LCMS m/z = 497,24 (M+, 10 %).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-(difluorometil)isoquinolina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H),

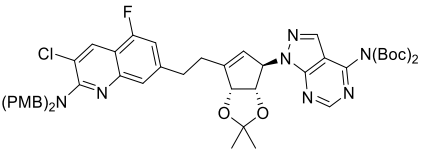
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	6,96 (s, 1H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 3,1 Hz, 12H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 601,40 (M+).
 8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-chloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LCMS m/z = 529,32 (M+1, 100 %).

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)- 6-(difluorometil)-5-fluoro-3- metilisoquinolina	5-fluoro-3- metilisoquinolina	
 3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4- (4-cloro-7H-pirrol-2,3- d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil- 3a,6a-dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)- N-(4-metoxibencil)quinolin-2- amina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)- 2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3] dioxol- 4-il)-7H-pirrol-2,3- d]pirimidina y 3-bromo-7- yodo-N-(4- metoxibencil)quinolin-2- amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		= 6,0 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,67 (tt, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 661,5 (M ⁺ , 100 %).
 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y 7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxi bencil)quinolin-2-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz,

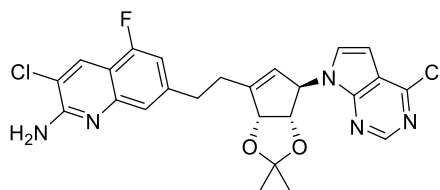
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2H), 6,39 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 634,47 (M ⁺ , 100 %).
 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-	2-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-bromo-3-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,3$, 1,7 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 4H), 6,87-6,78 (m, 4H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS $m/z =$

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		737,2 (M+, 100 %).
 (1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(<i>tert</i>-butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i>-butilo	(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de <i>tert</i>-butilo y 7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,90-6,81 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,02 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,50 (s, 18H),

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 936,12 (M+, 100 %).

3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina

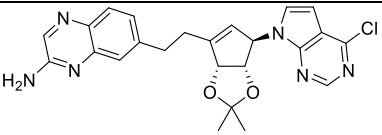


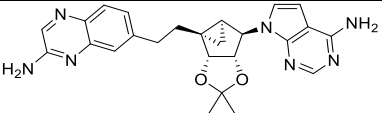
- 5 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (0,242 g, 0,762 mmol) en 9-BBN (0,5 molar, 4,36 ml, 2,178 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, después se añadió fosfato potásico tribásico (0,578 g, 2,72 mmol) en agua (0,5 ml) y se agitó durante
- 10 20 min. Se añadió una solución de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,150 g, 0,544 mmol) en THF (0,5 ml), seguido de dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,035 g, 0,054 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se
- 15 lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,345 g del compuesto en bruto. Este residuo

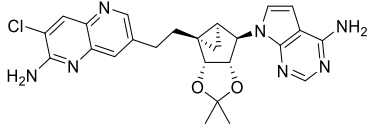
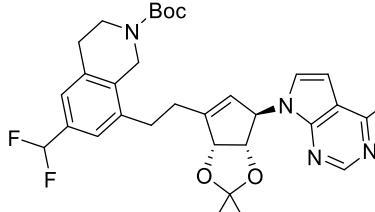
se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ® Rf con elución en gradiente (del 0 al 35 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 57,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 514,2 (M⁺, 100 %).

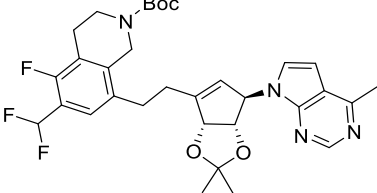
Los intermedios de la tabla 2 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina usando materiales de partida apropiados y una temperatura adecuada.

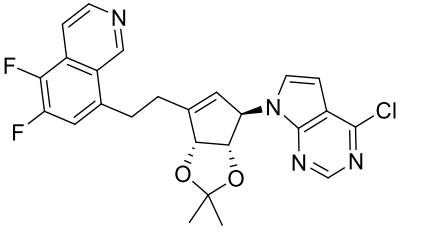
Tabla 2:

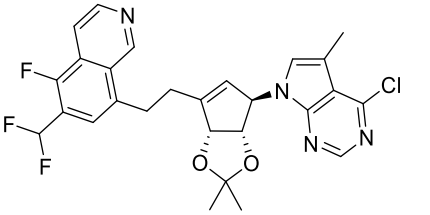
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-bromoquinoxalin-2-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,42 (d,

		J = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,57-5,50 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 463,17 (M⁺, 10 %).
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)quinoxalin-2-amine	7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydrocyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine y 7-bromoquinoxalin-2-amine	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 2,92-2,79 (m, 2H),

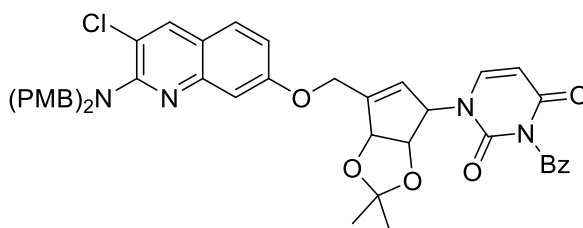
		2,35-2,23 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,77- 0,70 (m, 1H). LCMS m/z = 458,23 (M+, 10 %).
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)- 2,2-dimetil-3b- vinilhexahidrociclop opa[3,4]ciclopenta[1, 2-d][1,3]dioxol-5-il)- 7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-amina y 7-bromo-3-cloro-1,5- naftiridin-2-amina	7- ((3aR,3bS,4aS,5R,5 aS)-2,2-dimetil-3b- vinilhexahidrociclop opa[3,4]ciclopenta[1, 2-d][1,3]dioxol-5-il)- 7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-amina y 7-bromo-3-cloro-1,5- naftiridin-2-amina	LCMS m/z = 492,24 (M+, 10 %).
 6-(difluorometil)-8-(2- ((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4- (4-metil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl)-2,2- dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-4-metil-7H- pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl) etil-2,2-dimetil-4- (4-metil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl)-2,2- dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-4-metil-7H- pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl	7-((3aS,4R,6aR)-2,2- dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-4-metil-7H- pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl etil-2,2-dimetil-4- (4-metil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl)-2,2- dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-4-metil-7H- pirrol[2,3- d]pirimidina-8-yl	RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,88 (s, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H).

d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 9H), 2,84-2,66 (m, 1H), 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 12H), 1,39 (s, 3H); LCMS m/z = 580,70 (M⁺, 20 %).
 6-(difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,97 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 12H), 1,48-1,36 (m, 6H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 598,96 (M⁺,

 8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-5,6-difluoroisoquinolina	4-cloro-7- ((3aS,4R,6aR)-2,2- dimetil-6-vinil-3a,6a- dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina y 8-bromo-5,6- difluoroisoquinolina	20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 11,9; 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,74-5,69 (m, 2H), 5,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 3,46 (dt, J = 15,2, 7,9 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 482,61 (M⁺, 90 %).
--	--	--

 8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-chloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina	4-cloro-7-(((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,73-5,65 (m, 2H), 5,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 529,32 (M⁺, 100 %).
---	--	---

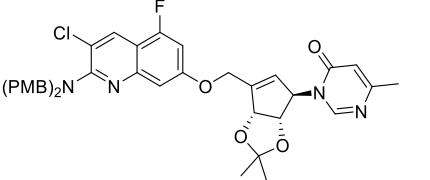
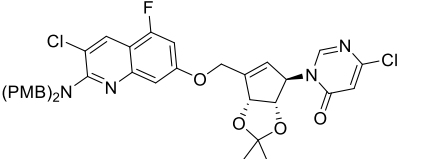
3-benzoil-1-(6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

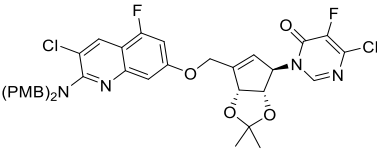


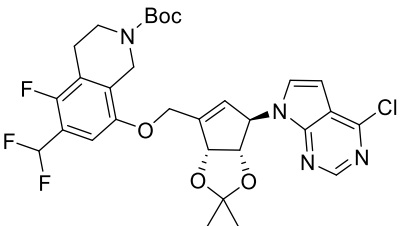
A una solución en agitación de 3-benzoyl-1-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,080 g, 0,208 mmol), 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol (0,151 g, 0,333 mmol) y trifenilfosfina (0,164 g, 0,624 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió DIAD (0,121 ml, 0,624 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 14 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,21 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combi-flash (R_f 200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 1 %) de metanol en diclorometano para proporcionar (0,14 g, 82 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 819,05 (M⁺; 100 %).

Los productos intermedios de la tabla 4 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 3-benzoyl-1-(6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona usando los materiales de partida apropiados. En algunos ejemplos en lugar de DIAD, también se puede usar DEAD.

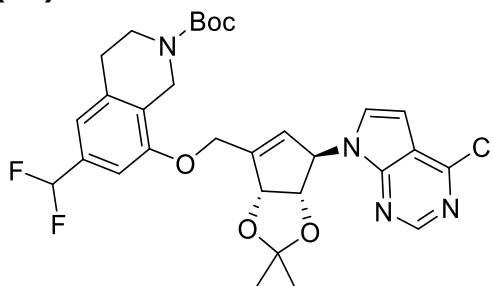
Tabla 4:

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	Datos de RMN ¹ H y LCMS
 3-((3aS,4R,6aR)-6-((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona	3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-<i>d</i>) δ 8,74 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 4H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 4H), 6,58 (t, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,94-4,75 (m, 3H), 4,60 (s, 4H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> = 713,11 (M⁺, 50 %)
	6-cloro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-	LCMS <i>m/z</i> = 733,28 (M⁺, 70 %)

Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	Datos de RMN ¹ H y LCMS
3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona	dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	
 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona	6-cloro-5-fluoro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-<i>d</i>) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 4H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 18,8 Hz, 2H), 5,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 3H), 4,61 (s, 4H), 3,81 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s,

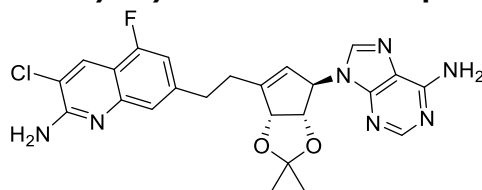
Estructura y denominación IUPAC	Productos intermedios usados	Datos de RMN ¹ H y LCMS
		3H); LCMS m/z = 751,3 (M+, 100 %)
 8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol y 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS m/z = 620,84 (M+, 100 %)

8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación de 6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,834 mmol) en DMF (Volumen: 5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (306 mg, 0,938 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C y se añadió 4-
 5 cloro-7-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(yodometil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrololo[2,3-*d*]pirimidina (450 mg, 1,042 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa
 10 orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,52 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 63,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* = 603,4 (M⁺).
 15

7-(2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina

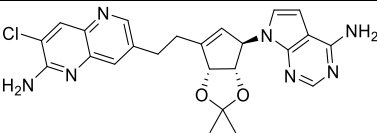
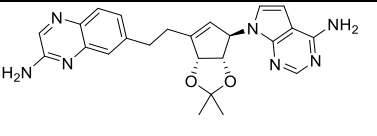


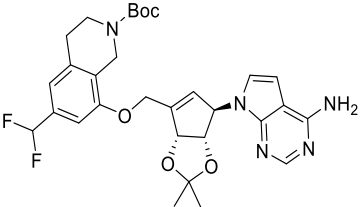
Una mezcla de 3-cloro-7-(2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-
 20 amina (0,300 g, 0,473 mmol), amoniaco ac. al 25 % (4,09 ml, 47,3 mmol) y dioxano (4 ml) se calentó a 120 °C durante 18 h en una bomba de acero. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante un

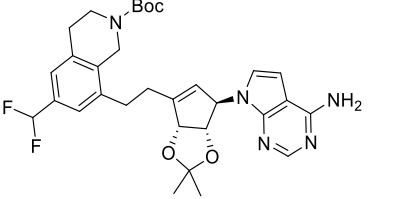
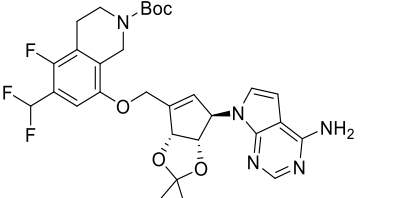
instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada® Rf con elución en gradiente (del 0 al 5 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 496,42 (M^+ , 20 %).

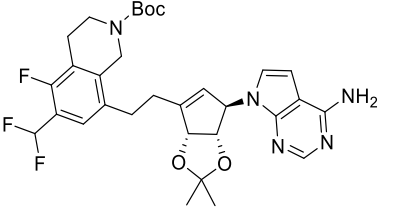
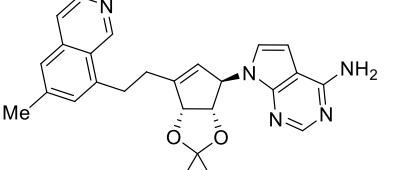
- 5 Los productos intermedios de la tabla 5 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina usando materiales de partida apropiados. En algunos ejemplos, las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C o 100 °C.

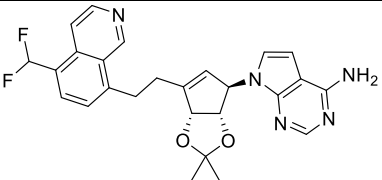
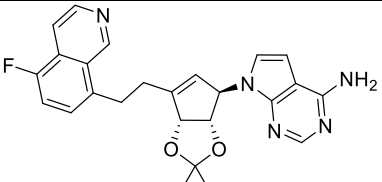
10 **Tabla-5:**

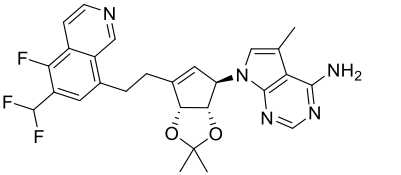
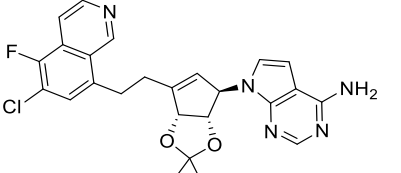
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ^1H /Datos de LCMS
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina	LCMS m/z = 478,1 ($M+1$; 50 %).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

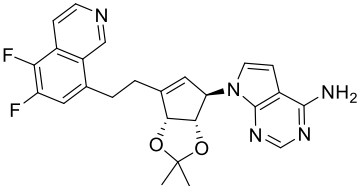
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina	dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)quinoxalin-2-amina	7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,37-6,31 (m, 2H), 5,52 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 444,29 (M⁺, 30 %).
 8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de	LCMS m/z = 583,95 (M⁺).

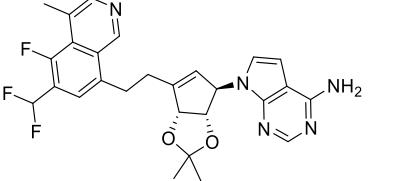
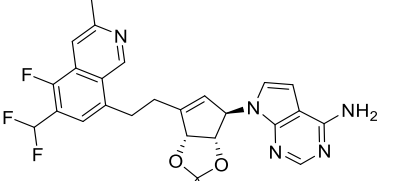
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
carboxilato de <i>terc</i> -butilo	<i>terc</i> -butilo	
 8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LCMS m/z = 582,26 (M+1).
 8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,93-5,76 (m, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 5,43 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 5,7

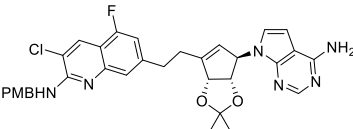
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	<i>terc</i> -butilo	Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,74 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 602,30 (M+1).
 8-(2-((3a<i>S</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(4-amino-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	8-(2-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (56 mg, 0,090 mmol)	LCMS <i>m/z</i> = 500,31 (M-100, 2 %).
	8-(2-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-	LCMS <i>m/z</i> = 442,3 (M+, 80 %).

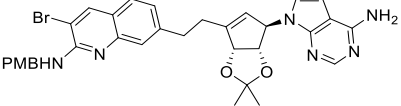
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metilisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-6-metilisoquinolina	
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)isoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-5-(difluorometil)isoquinolina	LCMS m/z = 478,1 (M+, 10 %).
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina	LCMS m/z = 446,2 (M+, 80 %).

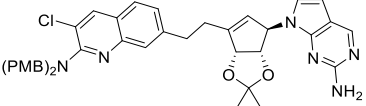
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	fluoroisoquinolina	
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina	LCMS: m/z = 510,44 (M+1, 100 %)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	6-cloro-8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 5,42 (d,

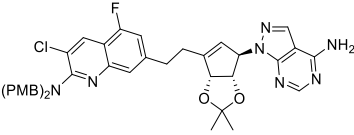
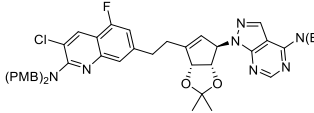
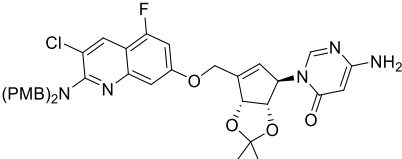
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		$J = 5,8 \text{ Hz, 1H), 4,44 (d, } J = 5,7 \text{ Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,71 (d, } J = 7,5 \text{ Hz, 2H), 1,38 (d, } J = 3,0 \text{ Hz, 3H), 1,29 (s, 3H);$ LCMS: $m/z = 479,92$ (M^+ , 100 %).
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoroisoquinolin-8-yl)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo-1-6-il)etil)-5,6-difluoroisoquinolina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (d, $J = 1,5 \text{ Hz, 1H)$, 8,67 (d, $J = 5,8 \text{ Hz, 1H)$, 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 5,8, 0,9 \text{ Hz, 1H)$, 7,76 (dd, $J = 11,8, 7,6 \text{ Hz, 1H)$, 6,99 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 3,5 \text{ Hz, 1H)$, 6,53 (d, $J = 3,6 \text{ Hz, 1H)$, 5,59 (s, 2H), 5,41 (d, $J = 5,5 \text{ Hz, 1H)$, 4,45 (d, $J = 5,7 \text{ Hz, 1H)$, 3,70-3,51 (m,

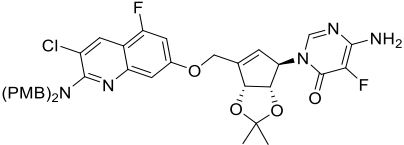
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS: m/z = 464,36 (M+1, 20 %)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisquinolina	LCMS: m/z = 510,30 (M+, 100 %).
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo l-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3-	LCMS: m/z = 510,31 (M+1, 20 %)

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	metilisoquinolina	
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil) quinolin-2-amina	3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il-6-il)etil)-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,49 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,4 Hz, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (sept., <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,62 (dt, <i>J</i> = 16,2, 7,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s,

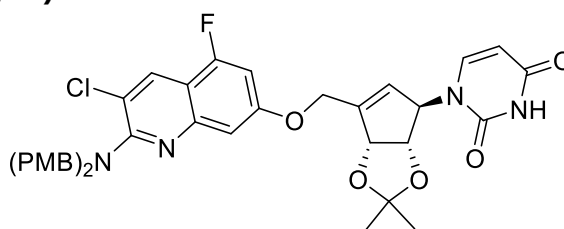
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		3H); LCMS m/z = 615,3 (M ⁺ ; 100 %).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	3-bromo-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 2H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (c, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (dd, <i>J</i> = 16,7, 8,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 642,72

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		(M+, 20 %).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(2-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	3-cloro-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(2-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxo-6-il)etil)-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 6,86-6,78 (m, 4H), 6,26 (s, 2H), 6,23 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,37 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 717,84 (M+, 50 %).

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina		LCMS m/z = 736,34 (M+, 50 %).
 6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona	3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 4H), 6,70 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,71 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,68 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,55

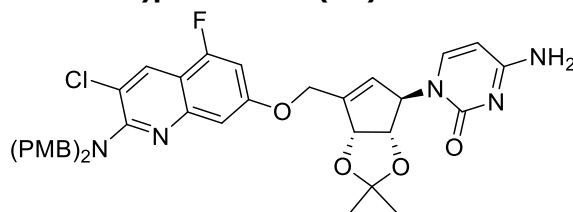
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		(s, 4H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
 6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona	3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona	LCMS: m/z = 732,11 (M+)

1-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



Se disolvió 3-benzoil-1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1 g, 1,221 mmol) en amoniaco metanólico 7 N (52,3 ml, 366 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío para dar 0,85 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (0-12 %) de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 57,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 5,45 (dd, *J* = 8,0; 2,3 Hz, 1H), 5,34-5,25 (m, 2H), 4,99-4,83 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). LCMS *m/z* = 715,21 (*M*⁺; 100 %).

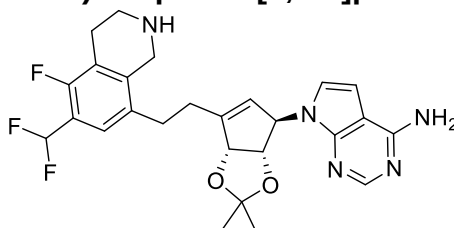
4-amino-1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona



Una mezcla de 1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0,500 g, 0,699 mmol), DMAP (0,171 g, 1,398 mmol), trietilamina (0,195 ml, 1,398 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (0,423 g, 1,398 mmol) en acetonitrilo seco (50

ml) se agitó a 25 °C durante 20 h y después a 80 °C durante 2 h. Después de la adición de amoníaco ac. al 30 % (12,10 ml, 559 mmol), la mezcla se siguió agitando durante 5 h. Se añadieron diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) y el sólido precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,25 g, 50,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,38-7,18 (m, 5H), 7,19-6,97 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 5,68 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 5,01-4,81 (m, 2H), 4,55 (s, 5H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS *m/z* = 714,2 (*M*⁺; 100 %).

10 7-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

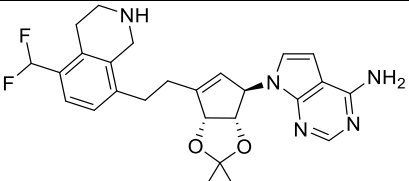


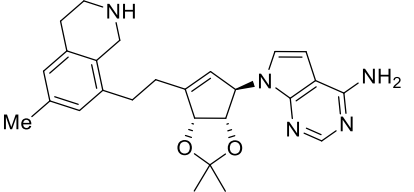
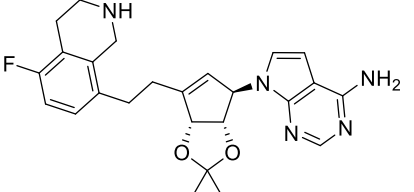
A una solución en agitación de 7-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,33 g, 2,68 mmol) en ácido acético (28 ml) se le añadió NaBH₄ (0,355 g, 9,39 mmol) en porciones a *ta* y se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó al vacío a 40 °C. Este residuo se diluyó con DCM (30 ml) y se basificó con solución ac. sat. de NaHCO₃ fría (50 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1,23 g del compuesto en bruto, que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,35-

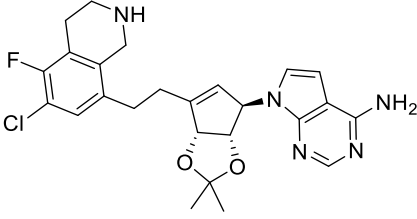
7,26 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 5,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 4H); LCMS: $m/z = 499,54$ (M+).

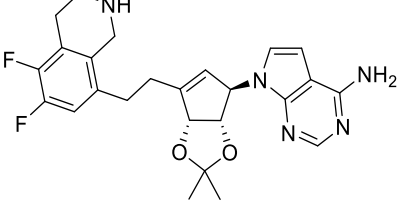
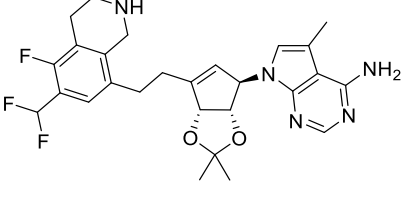
- 5 Los productos intermedios de la tabla 6 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina usando materiales de partida apropiados.

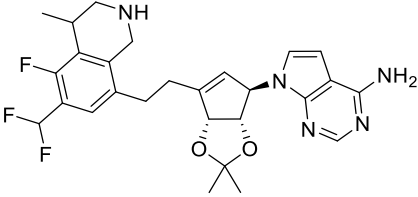
10 **Tabla-6:**

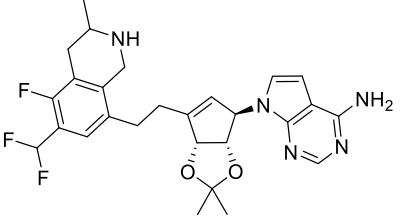
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ^1H /Datos de LCMS
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)isoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,60-3,52 (m,

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,86-2,77 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 482,24 (M+, 20 %).
 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metilisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	LCMS <i>m/z</i> = 446,3 (M+1, 50 %)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	LCMS <i>m/z</i> = 450,2 (M+, 50 %).

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 484,04 (M ⁺ , 100 %).

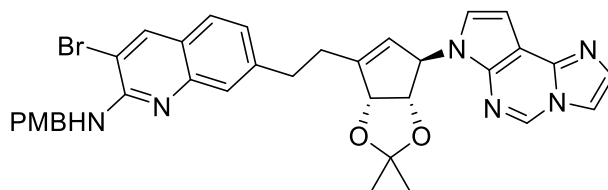
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,66 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> = 468,36 (M+1)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H),

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	6,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,82 (c, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,71-2,63 (m, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LCMS: $m/z = 513,55$ (M^+, 25 %)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-4-metilisiquinolin-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisiquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	La mezcla isomérica se separó por HPLC quiral preparativa. Chiral pak IG, 30 x 250 mm, columna de 5 μ; Caudal: 40 ml/min, Bomba A: dietilamina al 0,1 % en hexano, Bomba B:

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		IPA:DCM (1:1); A:B = 60:40 a 225 nm. Isómero 1: (Pico 1, Tr = 9 min) LCMS: m/z = 513,07 (M+, 100 %) Isómero 2: (Pico 2, Tr = 10,3 min) LCMS: m/z = 513,07 (M+, 100 %)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-7-fluoro-3-metilisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	La mezcla isomérica se separó por HPLC quiral preparativa. Chiral pak ID, 30 x 250 mm, columna de 5 μ; Caudal: 40 ml/min, Bomba A: dietilamina al 0,1 % en acetonitrilo, Bomba B: dietilamina al 0,1 % en metanol; A:B = 95:5 a 225 nm Isómero 1: (Pico 1 Tr

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		= 4,7 min) LCMS m/z = 514,36 (M+1; 20 %) Isómero 2: (Pico 2, Tr = 5,3 min) LCMS: m/z = 514,36 (M+1; 20 %)

7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina



5

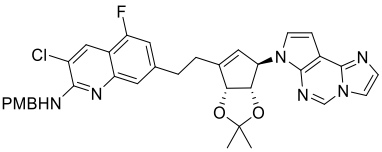
Una mezcla de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina (0,050 g, 0,078 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,033 ml, 0,234 mmol), EtOH (0,5 ml, proporción: 1,000) y agua (0,500 ml, proporción: 1,000)) se calentó a 60 °C durante 6 h. Se añadió NaHCO₃ ac. a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 0,065 g del compuesto en bruto. El residuo obtenido se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® Rf

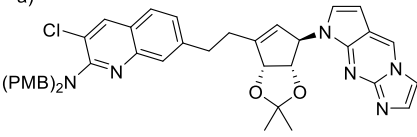
10

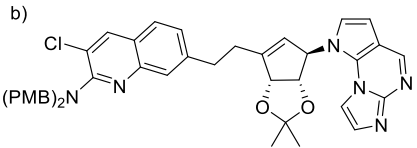
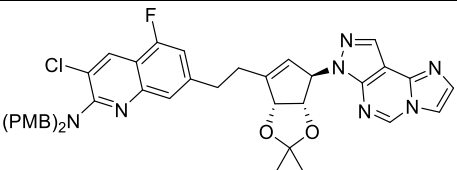
con elución en gradiente (del 0 al 3 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 73,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,03 (tc, *J* = 14,3, 7,4 Hz, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS *m/z* = 665,3 (*M*⁺; 60 %).

Los productos intermedios de la tabla 7 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 7-(2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirrolo[3,2-*e*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-*N*-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina usando los materiales de partida apropiados.

Tabla-7:

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 7-(2-((3a<i>R</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(7<i>H</i>-imidazo[1,2-<i>c</i>]pirrolo[3,2-<i>e</i>]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-	7-(2-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-amino-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,06

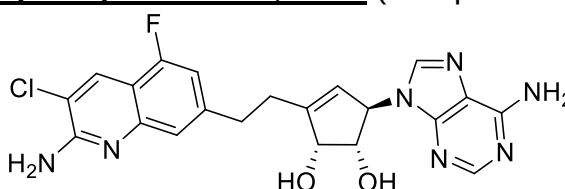
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	(dd, $J = 11,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS $m/z = 639,84$ (M^+ ; 100 %).
a)  a) 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pyrimidin-8-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dio	a) LCMS $m/z = 741,59$ (M^+; 50 %) b) LCMS $m/z = 741,78$ (M^+; 100 %)

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina b)  b) 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(1H-Imidazo[1,2-a]pirrolo[3,2-e]pyrimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	xol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pyrimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-	LCMS m/z = 760,2 (M⁺; 100 %).

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
metoxibencil)quinolin-2-amina	5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	

Ejemplos

Ejemplo 1: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1)



5

La mezcla de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,05 g, 0,101 mmol) en TFA (1,5 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,12 g del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisep® R_f con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 41,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,09-6,92 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 3H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,47

15

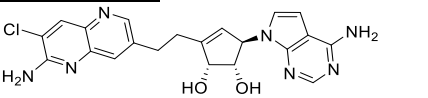
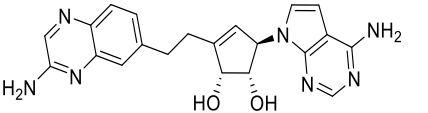
(d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H); LCMS m/z = 456,23 (M+, 50 %).

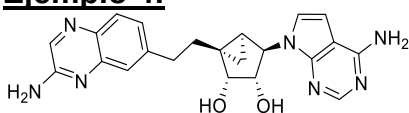
Los ejemplos de la tabla 8 se sintetizaron siguiendo un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol usando los materiales de partida apropiados. (En lugar de TFA; se podrían usar TFA/50 °C, HCl/MeOH, TFA ac. o FeCl₃.DCM a la temperatura apropiada). Algunos de los compuestos mencionados a continuación se purificaron directamente por HPLC preparativa de fase inversa después de basificar la mezcla de reacción con amoniaco metanólico 7 N. De los compuestos purificados por HPLC preparativa de fase inversa, solamente el ejemplo 21 se purificó en condiciones básicas mientras que los otros compuestos se purificaron en condiciones básicas. Los detalles de las condiciones para la HPLC preparativa de fase inversa son como siguen:

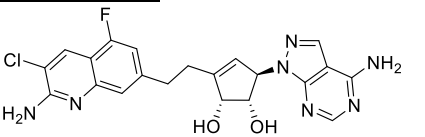
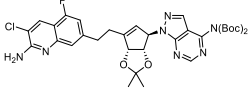
Condiciones ácidas: YMC ODS-A, 50x250 mm, 10μ; Caudal: 117 ml/min, Gradiente: Gradiente lineal de acuoso a orgánico; Acuoso: ácido fórmico al 0,1 % en agua:CH₃CN (95:5), Orgánico: ácido fórmico al 0,1 % en agua:CH₃CN (5:95) a 220 nm,

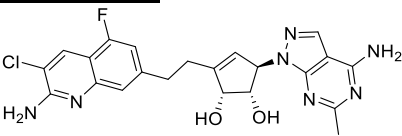
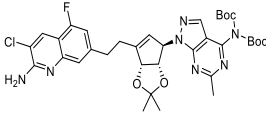
Condición básica: YMC Triart, 50x250 mm, 10μ; Caudal: 117 ml/min, Gradiente: Gradiente lineal de acuoso a orgánico; Acuoso: amoniaco al 0,1 % en agua:CH₃CN (95:5), Orgánico: amoniaco al 0,1 % en agua:CH₃CN (5:95) a 220 nm.

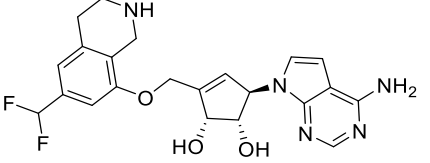
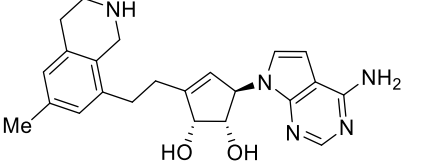
Tabla-8:

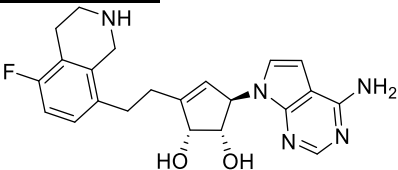
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
Ejemplo 2:  (1S,2R,5R)-3-(2-(6-amino-7-chloro-1,5-naftiridin-3-yl)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)ciclopent-1,2-diol (Compuesto 2)	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H); LCMS m/z = 438,17 (M⁺; 100 %).
Ejemplo 3:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz,

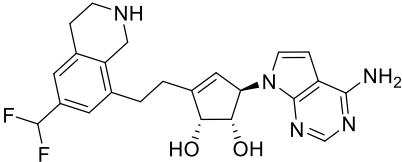
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 3)	dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina	¹H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H); LCMS m/z = 404,2 (M+; 20 %).
Ejemplo 4:  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclo propa[3.4]ciclopenta[	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 7,19

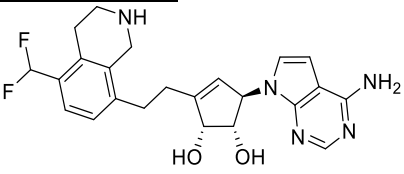
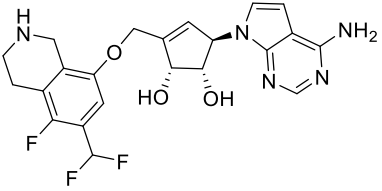
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
diol (Compuesto 4)	1,2-d[[1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)quinoxalin-2-amina	(s, 2H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,70-0,54 (m, 1H); LCMS m/z = 417,16 (M ⁺ ; 100 %).
Ejemplo 5:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5)		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66-5,57 (m, 1H), 5,51-5,45 (m, 1H), 4,95

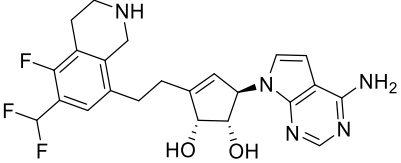
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		(dd, $J = 11,4, 6,6$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H); LCMS $m/z = 456,29$ (M^+ ; 50 %).
Ejemplo 6:  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6)		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,87 (m, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (c, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 4,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,30 (c, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS $m/z = 470,17$ (M^+; 20 %).
Ejemplo 7:	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s,

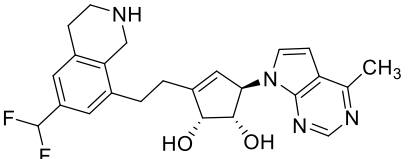
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 7)	pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	1H), 7,02-6,88 (m, 6H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H), 4,56 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 444,23 (M+1; 40 %).
Ejemplo 8:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 8)	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (dd, <i>J</i> = 8,6,

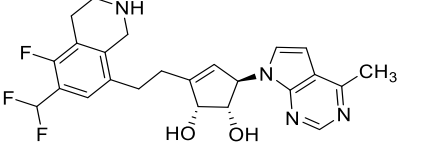
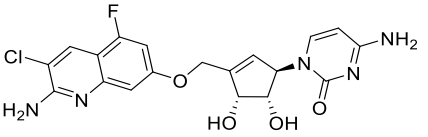
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		6,5 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,00 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,70-2,63 (m, 4H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,22 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 406,23 (<i>M</i> ⁺ , 30 %).
Ejemplo 9:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 9)	7-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-6-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,02 (c, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H),

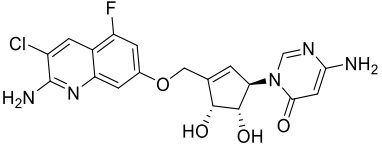
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2,92 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,62 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 410,3 (<i>M</i> ⁺ , 10 %).
Ejemplo 10:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10)	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-6,77 (m, 4H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 2H), 4,98 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (c, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,45 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 442,3 (<i>M</i>+1; 10 %).

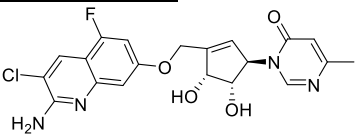
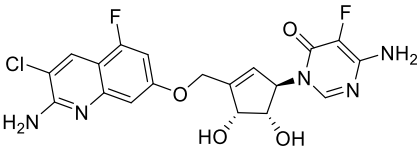
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
Ejemplo 11:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 11)	7-(((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 7,7, 3,3 Hz, 2H), 4,97 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,03 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 442,29 (M⁺, 50 %).
Ejemplo 12:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,32-6,92 (m, 5H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,79-5,76

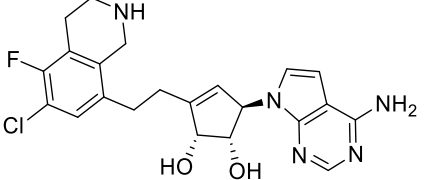
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 12)	4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(m, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H). LCMS m/z = 462,11 (M+1; 40 %).
Ejemplo 13:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13)	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,54-5,48 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,68-2,61 (s, 2H).

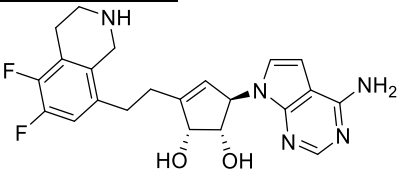
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2H), 2,43 (s, 2H); LCMS m/z = 460,05 (M+1, 100 %).
Ejemplo 14:  (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14)	6-(difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,69-5,63 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H); LCMS m/z = 441,17 (M+1, 30 %).
Ejemplo 15:	6-(difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,64 (s,

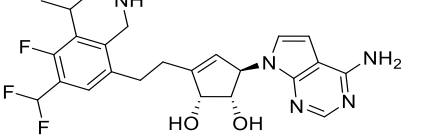
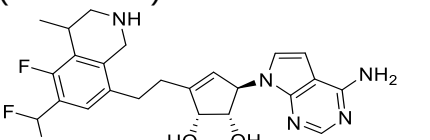
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15)	dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,03 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (c, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 5H), 2,47-2,40 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 458,93 (<i>M</i>⁺, 100 %)
Ejemplo 16:  4-amino-1-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona	4-amino-1-(((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,72 (c, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 7,4;

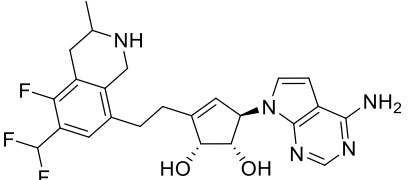
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
(Compuesto 16)	4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona	1,8 Hz, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 6,4; 4,1 Hz, 2H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 6,7, 5,5 Hz, 1H). LCMS m/z = 434,2 (M+1; 40 %).
Ejemplo 17:  6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 17)	6-amino-3-(((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10-8,07 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 5,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H); LCMS m/z = 434,2 (M+; 40 %).

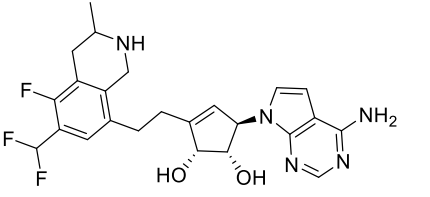
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
Ejemplo 18:  3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 18)	3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84-6,77 (m, 3H), 5,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,23-5,11 (m, 2H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). LCMS m/z = 433,1 (M⁺, 35 %)
Ejemplo 19:  6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-4,6-difluoropirimidin-2(1H)-ona	6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,82-4,77 (m,

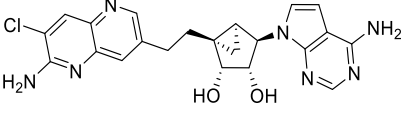
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 19)	4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-5- fluoropirimidin-4(3H)- ona	2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 2,55 (s, 2H). LCMS m/z = 451,67 (M ⁺ , 15 %)
Ejemplo 20:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3- (2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-8- il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 20)	7-((3aS,4R,6aR)-6- (2-(6-cloro-5-fluoro- 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin- 8-il)etil)-2,2-dimetil- 3a,6a-dihidro-4H- ciclopenta[d][1,3]diox ol-4-il)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 2H), 4,97 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (c, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,83-2,61 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 2H). LCMS m/z = 444,29 (M ⁺ , 10 %)

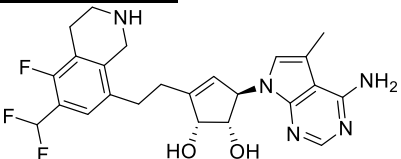
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
Ejemplo 21:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-3-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 21)	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,03 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,18 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,43 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 428,29 (M+1, 50 %)
Ejemplo 22A: (Isómero 1)	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-	Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,27

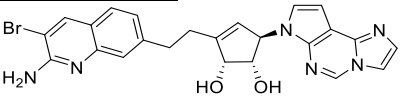
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22A)	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 1, pico 1, Tr = 9 min)	(d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,97 (dd, $J = 6,6, 3,6$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,34-1,19 (m, 3H); LCMS $m/z = 474,36$ (M+1, 10 %)
Ejemplo 22B: (Isómero 2)  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-	Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 3,5$

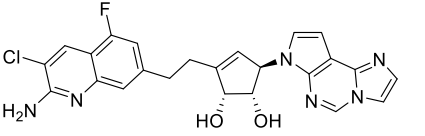
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22B)	3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 2, pico 2, Tr = 10,3 min)	Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,98 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,79 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 6,9 Hz, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,36 ($M+1$, 10 %)
Ejemplo 23 A: (Isómero 1)  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-	Isómero 1: RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H),

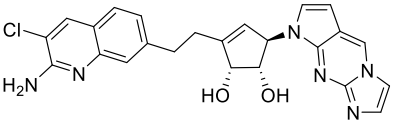
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A)	ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 1, pico 1, Tr = 4,7 min)	5,52 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,85 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 4H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 16,4; 9,1 Hz, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,36 (M+1, 20 %)
<u>Ejemplo 23 B:</u> (Isómero 2)  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-	Isómero 2: RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 1,9

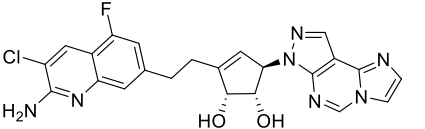
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23B)	d]pirimidin-4-amina (Isómero 2, pico 2, Tr = 5,3 min)	Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,77 (d, J = 9,8 Hz, 4H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,42 (M+1, 20 %).
Ejemplo 24:  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(6-amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 24)	7-(2- ((3aR,3bR,4aS,5R, 5aS)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclo propa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J =

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		1,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,09 (dd, J = 7,3; 4,4 Hz, 3H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H); LCMS m/z = 451,86 (M ⁺ ; 100 %).
Ejemplo 25:  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 25)	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,29-7,00 (m, 3H), 6,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,0

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		Hz, 2H), 2,42 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,32 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 474,42 (<i>M</i> +1, 10 %).
Ejemplo 26:  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-yl)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 26)	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 3,99 (c, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,03-

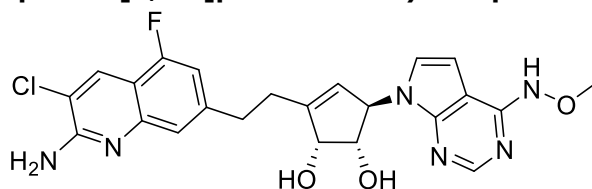
Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		2,90 (m, 2H), 2,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H); LCMS m/z = 505,31 (M ⁺ ; 100 %).
Ejemplo 27:  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 27)	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,1; 1,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,58 (c,

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
		J = 5,9, 3,5 Hz, 2H); LCMS m/z = 479,1 (M ⁺ ; 100 %).
Ejemplo 28:  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)etil)-5-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 28)	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(1H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,2-e]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina y 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,07-2,90 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H); LCMS m/z = 461,30 (M⁺; 100 %).

Estructura y denominación IUPAC	Producto intermedio usado	RMN ¹ H/Datos de LCMS
	metoxibencil)quinolin-2-amina	
Ejemplo 29:  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1; 1,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,78 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 6,6; 1,7 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 2,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H); LCMS m/z = 480,18 (M⁺; 50 %).

Ejemplo 30: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-

(metoxiamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol



Una mezcla de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina (100 mg, 0,194 mmol) y clorhidrato de N-metilhidroxilamina (130 mg, 1,555 mmol) en t-butanol (4 ml) se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 135 mg del compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada®

10 R_f con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 37,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12-2,93 (m, 2H), 2,57 (d, J = 6,7 Hz, 2H); LCMS m/z = 485,05 (M⁺, 50 %).

15

Ejemplos biológicos

Protocolo de ensayo bioquímico 1

Se evaluó el efecto inhibitor de los compuestos sobre PRMT5 utilizando la tecnología de detección HTRF en un ensayo bioquímico. Se usó H4R3 biotinilada (restos 1-21) como sustrato. Los compuestos se preincubaron con 15-25 ng de PRMT5:MEP50 por pocillo de una placa de 384 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente en el tampón de ensayo que contenía Bicina 20 mM, pH

20

7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, albúmina de pollo al 0,01 % y Tween-20 al 0,01 %. La reacción se inició mediante la adición de 1 μ M de SAM y 50 nM de H4R3 biotinilada. El volumen total del ensayo fue de 15 μ l. La reacción continuó durante 120 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de
 5 detección que contenía estreptavidina-criptato de Eu, IgG-XL-665 anti-conejo, anticuerpo policlonal contra la histona H4R3 dimetil-simétrica (H4R3me2s), todo preparado en tampón de detección de HTRF, y se incubó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La señal de HTRF se registró en el lector de microplacas PHERAStar. La relación de la señal obtenida a 665 nm y a 620 nm
 10 se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición del compuesto de la siguiente manera

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - ((\text{relación de prueba} - \text{relación de control negativo}) / (\text{relación de control positivo} - \text{relación de control negativo}) * 100),$$

en que

15 Control positivo = PRMT5 + SAM + H4R3

Control negativo = PRMT5 + H4R3

Protocolo de ensayo bioquímico 2

Se evaluó el efecto inhibidor de los compuestos sobre PRMT5 utilizando la tecnología de detección HTRF en un ensayo bioquímico. Se usó H4R3 biotinilada (restos 1-21) como sustrato. Los compuestos se preincubaron con
 20 2,5 ng de PRMT5:MEP50 por pocillo de una placa de 384 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente en el tampón de ensayo que contenía Bicina 20 mM, pH 7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, albúmina de pollo al 0,01 % y Tween-20 al 0,01 %. La reacción se inició mediante la adición de 1 μ M de SAM y 50 nM de H4R3 biotinilada. El volumen total del ensayo fue de 15 μ l. La reacción se continuó
 25

durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de detección que contenía estreptavidina-criptato de Eu, IgG-XL-665 anti-conejo, anticuerpo policlonal contra la histona H4R3 dimetil-simétrica (H4R3me2s), todo preparado en tampón de detección de HTRF, y se incubó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La señal de HTRF se registró en el lector de microplacas PHERAStar. La relación de la señal obtenida a 665 nm y a 620 nm se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición del compuesto de la siguiente manera

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - ((\text{relación de prueba} - \text{relación de control negativo}) / (\text{relación de control positivo} - \text{relación de control negativo}) * 100),$$

en que

Control positivo = PRMT5 + SAM + H4R3

Control negativo = PRMT5 + H4R3

Intervalo de actividad	Compuestos n.º
CI ₅₀ de 250 pM a 950 pM	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22A, 22B, 23A, 23B, 24, 25, 30.
CI ₅₀ >950 pM	18, 19, 26, 27, 28, 29.

15 **Ensayo de inhibición de SDMA**

Protocolo

Se sembraron células Z-138 (ATCC, CRL-3001™) a una densidad de 1 millón de células/pocillo en placas transparentes de fondo plano de 48 pocillos para cultivo de tejidos. Las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos de prueba durante un período de 48 h. Se preparó lisado celular

utilizando tampón de lisis de CST 1X (Cell Signaling Technology, EE.UU.) y se recubrió con 500 ng/pocillo/50 µl de lisado en tampón de carbonato pH 9,6 una placa Maxisorb de 96 pocillos y se incubó durante una noche a 4 °C. La placa se lavó dos veces en PBS 1 x que contenía Tween 20 al 0,05 % y se bloqueó en BSA al 1 % durante 1 h a temperatura ambiente. Además, la placa se incubó primero con anticuerpo primario (anticuerpo anti-SDMA; CST n.º 13222s) a temperatura ambiente durante 2 h y luego con anticuerpo secundario conjugado con HRP a temperatura ambiente durante 1 h con 2 etapas de lavado intermitente intercaladas.

- 10 Para la detección basada en luminiscencia, se añadieron sustratos de HRP (sustrato A + sustrato B en una relación 1:1) seguido de la lectura de luminiscencia tras 30 min en el lector Synergy™ 2 (Biotek, EE.UU.).

- Para la detección basada en absorbancia, se añadió sustrato TMB seguido de la adición de solución de parada (H₂SO₄ 2 N) después del desarrollo de color, y se midió la absorbancia (excitación a 450 nm y emisión a 540 nm) en el lector Synergy™ 2 (Biotek, EE.UU.).

Se calculó el % de inhibición de SDMA con respecto a las muestras de control de vehículo que contenían medios solo con DMSO al 0,1 % según la siguiente fórmula.

- 20
$$\frac{(\text{Promed. del control no tratado} - \text{Promed. de prueba})}{\text{Promed. del control no tratado}} \times 100$$

Promed. del control no tratado

Los valores de CI₅₀ de los compuestos individuales se calcularon con análisis de regresión no lineal utilizando Graph Pad Prism (programa informático Graph Pad, Inc, EE.UU.).

Intervalo de actividad	Compuestos n.º
------------------------	----------------

CI ₅₀ de 100 pM a 1 nM	1, 5, 10, 15, 19, 22B, 23A, 30
CI ₅₀ de 1,1 nM a 50 nM	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 22A, 23B, 24, 25, 26

Ensayo de actividad antineoplásica

Se sembraron células Z-138 a una densidad de 2000-3000 células por pocillo en medio de cultivo (IMDM + FBS al 10 %). Se sembraron células PANC-1 (ATCC, CRL-1469TM) y MIA PaCa-2 (ATCC, CRL-1420TM) a una densidad de 200-300 células por pocillo en medio de cultivo (DMEM + FBS 10 %). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos de cultivo de tejidos de fondo plano, opacas y las células Z-138 (suspensión) se sembraron y se trataron el mismo día con diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Las células PANC-1 y MIA PaCa-2, al ser adherentes, se mantuvieron para que se sedimentaran durante una noche en condiciones convencionales de cultivo celular (37 °C, CO₂ al 5 %). Al día siguiente, las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos de prueba. Las células se trataron con los compuestos de prueba durante un período de 96 h, 7 días y 10 días, para las células Z-138, las células PANC-1 y las células MIA PaCa-2, respectivamente. Se evaluó la viabilidad celular utilizando CellTiterGloTM (Promega, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Se leyeron las Unidades Relativas de Luz (URL) en el lector SynergyTM 2 (Biotek, EE.UU.). El ensayo mide el ATP celular como un indicador de la viabilidad celular. El valor de URL es proporcional al número de células viables del respectivo pocillo.

Se calculó el % de inhibición de la viabilidad celular con respecto a las muestras de control de vehículo que contenían medios solo con DMSO al 0,1 %

según la siguiente fórmula.

$$\frac{(\text{Promed. del control no tratado} - \text{Promed. de prueba}) \times 100}{\text{Promed. del control no tratado}}$$

Promed. del control no tratado

- 5 Los valores de CI_{50} de los compuestos individuales se calcularon con análisis de regresión no lineal utilizando Graph Pad Prism (programa informático Graph Pad, Inc, EE.UU.).

Ensayo antineoplásico (Z-138)

Intervalo de actividad	Compuestos n.º
CI_{50} de 0,1 pM-100 pM	1, 22B, 23A, 30
CI_{50} de 101 pM-1 nM	5, 6, 10, 13, 14, 15, 21
$CI_{50} > 1$ nM	2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 22A, 23B, 24, 25, 26, 27, 28.

Ensayo antineoplásico (MiaPaCa-2)

Intervalo de actividad	Compuestos n.º
CI_{50} de 1 pM a 40 nM	1, 2, 5, 6, 13, 22B, 23A, 27, 30

10

Experimentos de eficacia *in vivo*

- 15 Se estableció un xenoinjerto tumoral para linfoma de células del manto mediante la inyección de células en el costado derecho de ratones NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J hembra con una edad comprendida entre 7- 11 semanas adquiridos en The Jackson Laboratory, EE.UU. Todas las propuestas de estudio en animales fueron revisadas y aprobadas por el Comité Institucional de Ética Animal (IAEC, forma siglada de *Institutional Animal Ethics Committee*) antes del inicio de la experimentación.

Xenoinjerto de Z-138

Para el modelo de ratón de xenoinjerto de Z-138, se cultivaron células Z-138 (ATCC® CRL-3001™) en medio IMDM complementado con FBS al 10 %. Las células se incubaron en condiciones convencionales a 37 °C y CO₂ al 5 %.

- 5 Para generar tumores, se mezclaron las células Z-138 en medio IMDM con Matrigel (Corning® Matrigel® Basement Membrane Matrix) en una relación 1:1. Se inyectaron 10×10^6 células en un volumen de 200 µl por vía subcutánea en cada ratón para establecer los tumores. Los ratones se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento de 8-10 ratones, una vez que los tumores alcanzaron un
- 10 volumen promedio de entre 100 y 120 mm³. El tratamiento se inició el día de la distribución al azar y continuó hasta el final del estudio. Los grupos de tratamiento con vehículo y con compuesto de prueba recibieron los respectivos tratamientos por vía oral, utilizando tubos de sonda, a un volumen de aplicación de 10 ml/kg por ratón dos veces al día.

- 15 Los ratones se alojaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, forma siglada de *individually ventilated cages*) a una temperatura ambiente de 22±3 °C, humedad del 50±20 % y ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h. Todas las actividades experimentales se llevaron a cabo dentro de campanas de bioseguridad para garantizar la esterilidad.

- 20 El tamaño del tumor se midió con el compás calibrador Digimatic Vernier (Mitutoyo, Japón) cuando los tumores se hicieron palpables. El volumen tumoral (V. T.) se calcula utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = (L \times W^2)/2$$

En que, L: Longitud del tumor, W: Ancho del tumor en milímetros

- 25 El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI, forma

siglada de *Tumor Growth Inhibition*) se calcula utilizando la fórmula:

$$\% \text{ de TGI} = [1 - (T_f - T_i)/(C_f - C_i)] \times 100$$

En que, T_f y T_i , son los volúmenes tumorales final e inicial (compuesto de prueba), y C_f y C_i son los volúmenes tumorales medios final e inicial (grupo de
5 vehículo), respectivamente.

El porcentaje de regresión tumoral se calcula como:

$$\% \text{ de TR (forma siglada de } Tumor Regression): (T_i - T_f)/(T_i) \times 100$$

En que, T_f y T_i , son los volúmenes tumorales final e inicial, respectivamente.

10 Experimentos de eficacia *in vivo*

El xenoinjerto de fragmentos tumorales para el cáncer de páncreas se estableció mediante la implantación de fragmentos tumorales de 30-45 mm³ por vía subcutánea, en el costado derecho de ratones lampiños atímicos hembra FOXn1<nu>/J/*Mus musculus* con una edad de entre 10-11 semanas adquiridos
15 en el Laboratorio Jackson, EE.UU. Todas las propuestas de estudio en animales fueron revisadas y aprobadas por el Comité Institucional de Ética Animal (IAEC, forma siglada de *Institutional Animal Ethics Committee*) antes del inicio de la experimentación.