

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 117**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/14** (2006.01)  
**C07D 317/44** (2006.01)  
**C07D 307/94** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**C07H 19/167** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2018 PCT/EP2018/083808**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2019 WO19110734**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2018 E 18816013 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3720865**

54 Título: **Nuevos análogos espirobicíclicos**

30 Prioridad:

**08.12.2017 US 201762596441 P**  
**26.03.2018 EP 18163867**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.09.2024**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**VERHOEVEN, JONAS;**  
**VERNIEST, GUIDO ALFONS F.;**  
**THURING, JOHANNES WILHELMUS JOHN F.;**  
**WU, TONGFEI;**  
**PANDE, VINEET;**  
**MEERPOEL, LIEVEN;**  
**BREHMER, DIRK;**  
**SUN, WEIMEI y**  
**DENMARK, SCOTT E.**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 978 117 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos análogos espirobicíclicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos análogos espirobicíclicos útiles como inhibidores de PRMT5. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo, así como al uso de dichos compuestos como un medicamento.

10

**Antecedentes de la invención**

PRMT5, también descrita como Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen o Dart5, es una de las principales metiltransferasas responsables de la monometilación y dimetilación simétrica de argininas. La metilación postraduccional de la arginina en las proteínas histonas y no histonas parece ser crucial para una variedad de procesos biológicos, como la organización del genoma, la transcripción, la diferenciación, la función del empalmosoma, la transducción de señales y la regulación de la progresión del ciclo celular, las células madre y el destino de las células T [Stopa, N. y col., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. y col., Nat Commun, 2015. 6: p. 6758]. La PRMT5 metazoica forma un complejo funcional con la proteína metilosoma 50 (MEP50) también denominada Wdr77, el coactivador de receptor de andrógenos p44 y Valois. Tanto el nivel elevado de la proteína PRMT5-MEP50 como la acumulación citoplasmática están implicados en la tumorigénesis contra el cáncer y recientemente se han correlacionado con un mal resultado clínico [Shilo, K. y col., Diagn Pathol, 2013. 8: p. 201]. Los experimentos de rescate celular que abordaron tanto la función catalítica como la estructural del complejo PRMT5-MEP50, junto a estudios enzimáticos completos han corroborado el enlace oncogénico entre el nivel de proteína, localización y función enzimática [Gu, Z. y col., Biochem J, 2012. 446(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. y col., FEBS Lett, 2011. 585(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. y col., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7]. Esta correlación convierte a la PRMT5 en una diana esencial del fármaco de molécula pequeña contra el cáncer y otras enfermedades [Stopa, N. y col., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

La PRMT5 es un miembro de la subfamilia PRMT tipo II que utiliza S-adenosilmetionina (SAM) para generar arginina dimetilada simétrica en sustratos de proteínas histonas y no histonas y S-adenosilhomocisteína (SAH). La estructura cristalina del complejo heterooctamérico humano (PRMT5)<sub>4</sub>(MEP50)<sub>4</sub> cocrystalizado con HSA y un sustrato peptídico de histona H4 ilustrado el mecanismo de metilación y reconocimiento de sustrato [Antonysamy, S. y col., Proc Natl Acad Sci USA, 2012. 109(44): p. 17960-5]. La regulación de la actividad de la PRMT5 se produce a través de un gran número de diferentes parejas de unión, diafonía de modificaciones postraduccionales, miARN y localización subcelular. La metilación de las histonas H2A y H4 en Arg3 y la histona H3 en Arg8 regula la organización de la cromatina para la represión específica de las transcripciones de genes que están involucradas en la diferenciación, transformación, progresión del ciclo celular y supresión tumoral [Karkhanis, V. y col., Trends Biochem Sci, 2011. 36(12): p. 633-41]. Además, la metilación mediada por la PRMT5 de la histona H4 en Arg3 podría reclutar la ADN-metiltransferasa DNMT3A para acoplar la metilación de la histona y ADN para el silenciamiento génico a largo plazo [Zhao, Q. y col., Nat Struct Mol Biol, 2009. 16(3): p. 304-11].

La metilación de no histonas puede producirse en el citoplasma o núcleo dependiente de la localización celular de la PRMT5. La metilación de las proteínas Sm D1 y D3, que se requieren para el ensamblaje del empalmosoma nuclear, tiene lugar en el citoplasma como parte de la PRMT5 que contiene el "metilosoma" [Friesen, W.J. y col., Mol Cell Biol, 2001. 21(24): p. 8289-300]. Se ha proporcionado evidencia adicional para PRMT5 implicada en el empalme mediante la inactivación condicional de la PRMT5 en células madre neurales de ratón. Las células que carecen de la PRMT5 mostraron una retención selectiva de intrones y la omisión de los exones con sitios donantes en 5' débiles [Bezzi, M. y col., Genes Dev, 2013. 27(17): p. 1903-16].

Además de una función en el empalme, la PRMT5 influye en las vías clave involucradas en el destino celular y la homeostasis mediante la metilación directa de nodulos de señalización clave como p53 [Jansson, M. y col., Nat Cell Biol, 2008. 10(12): p. 1431-9], EGFR [Hsu, J.M. y col., Nat Cell Biol, 2011. 13(2): p. 174-81], CRAF [Andreu-Perez, P. y col., Sci Signal, 2011. 4(190): p. ra58], PI3K/AKT [Wei, T.Y. y col., Cell Signal, 2014. 26(12): p. 2940-50], NFκB [Wei, H. y col., Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(33): p. 13516-21].

Dado que la PRMT5 es una de las principales metiltransferasas de sym-Arg e involucradas en una multitud de procesos celulares, un aumento de la expresión de proteínas parece ser un factor importante en su tumorigenicidad. Curiosamente, la traducción de la PRMT5 en el linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) parece ser regulada por los miARN. Aunque las células MCL muestran menos ARNm y una tasa de transcripción más lenta de la PRMT5 que los linfocitos B normales, el nivel de la PRMT5 y la metilación de H3R8 y H4R3 aumentan significativamente [Pal, S. y col., EMBO J, 2007. 26(15): p. 3558-69]. La reexpresión de los miARN que se unen a la región 3'UTR de la PRMT5 disminuye el nivel de la proteína PRMT5 [Wang, L. y col., Mol Cell Biol, 2008. 28(20): p. 6262-77]. Sorprendentemente, se ha encontrado un ARN antisentido de la PRMT5 dentro del gen de la PRMT5 humana que soporta la hipótesis de una regulación traduccional específica en lugar de un nivel de expresión de ARNm alto [Stopa, N. y col., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

5 Aunque la PRMTS se considera como una diana clínica relevante, hasta el momento se han publicado muy pocos inhibidores selectivos de la PRMTS. Muy recientemente, se ha descrito que un nuevo inhibidor de la PRMTS potente subnanomolar (EPZ015666) con actividad antitumoral en múltiples modelos de xenoinjerto de MCL es la primera sonda química adecuada para una validación adicional de la biología y función de la PRMTS en el cáncer [Chan-Penebre, E. y col., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7].

10 El desarrollo adicional de inhibidores específicos de moléculas pequeñas de PRMT5 puede conducir a nuevos enfoques quimioterapéuticos para el cáncer.

15 WO2016135582 y US-20160244475 describen derivados de nucleósidos sustituidos útiles como agentes anticancerígenos.

15 WO2014100695A1 describe compuestos útiles para inhibir la actividad de la PRMTS; También se describen métodos para usar los compuestos para tratar trastornos mediados por la PRMTS.

20 WO2014100730A1 describe inhibidores de la PRMTS que contienen una dihidroisoquinolina o tetrahidroisoquinolina y usos de las mismas.

20 Devkota, K. y col., ACS Med Chem Lett, 2014. 5: p. 293-297, describe la síntesis de una serie de análogos del producto natural sinfungina y la capacidad de estos análogos para inhibir EHMT1 y EHMT2.

25 WO2003070739 describe agonistas parciales y completos de los receptores de adenosina A1, su preparación y su uso terapéutico.

25 WO2012082436 describe compuestos y composiciones como moduladores de metiltransferasas de histonas, y para tratar enfermedades influenciadas por la modulación de la actividad metiltransferasa de histonas.

30 WO2014100719 describe inhibidores de la PRMTS y usos de los mismos.

30 WO03074083 describe terapias combinadas que destruyen selectivamente las células con deficiencia de metiltioadenosina fosforilasa. Los análogos de MTA se describen en la presente memoria como agentes antitoxicidad.

35 Kung, P.-P. y col., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: p. 2829-2833, describe el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de sustratos de fosforilasa 5'-desoxi-5'-metiltioadenosina (MTAP, por sus siglas en inglés) humanos novedosos.

40 WO2012075500 describe moduladores de 7-desazapurina de metiltransferasa de histonas. WO2014035140 describe compuestos y composiciones para modular la actividad metiltransferasa de histonas.

40 WO2015200680 describe inhibidores de la PRMTS y usos de los mismos.

45 WO9640686 describe compuestos de ciclopentano sustituidos heterocíclicos y métodos de uso de tales compuestos para inhibir la adenosina quinasa.

45 WO2017032840 se relaciona con nuevos análogos de nucleósidos sustituidos con el anillo aromático 6-6 útiles como inhibidores de PRMTS.

50 WO2017153186 se relaciona con nuevos compuestos útiles como inhibidores de PRMTS.

50 Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de nuevos inhibidores de PRMTS abriendo de este modo nuevas vías para el tratamiento o prevención del cáncer, tal como, p. ej., linfoma de células del manto. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar tales compuestos.

55 Los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes y pueden tener propiedades mejoradas tales como, por ejemplo, potencia mejorada, o farmacocinética mejorada (PK, por sus siglas en inglés) y biodisponibilidad oral en comparación con los compuestos descritos en la técnica anterior.

### 60 **Resumen de la invención**

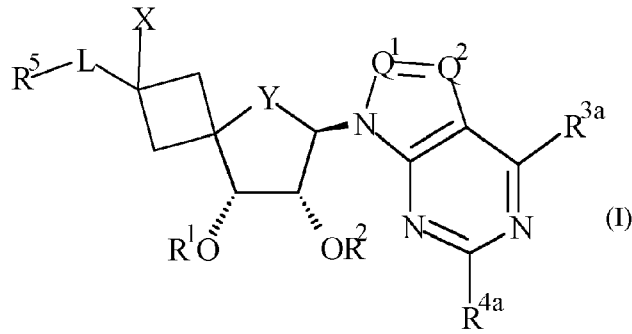
60 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PRMTS. Los compuestos según la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades tales como un trastorno sanguíneo, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, lesiones pulmonares.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):

5

10

15



en donde

20

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

X representa hidrógeno;

25

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;

Q<sup>1</sup> representa CR<sup>6a</sup>;

30

Q<sup>2</sup> representa N o CR<sup>6b</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de halo;

35

R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, halo, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, o -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

40

R<sup>7a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7b</sup> representa hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, halo, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

45

L representa -CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, u -O-;

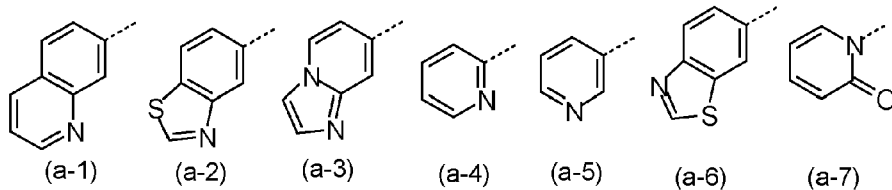
R<sup>5</sup> representa Ar o Het; y en caso de que L represente -O- u -O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup> también puede representar hidrógeno;

50

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;

Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):

55



60

en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y -NH<sub>2</sub>;

65

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben PRMT5 per se o pueden experimentar metabolismo a una forma (más) activa in vivo (profármacos) y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades tales como un trastorno sanguíneo, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, lesiones pulmonares.

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para usar como medicamento.

En particular, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden ser adecuados para usar en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente o a continuación en la memoria, en particular cáncer.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PRMT5, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente o a continuación en la memoria, en particular cáncer.

La presente invención se describirá a continuación. En los siguientes pasajes, se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

### 30 Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados deben interpretarse según las siguientes definiciones, salvo que un contexto indique lo contrario.

35 Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula [p. ej., la Fórmula (I)], su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición.

Siempre que se utilice el término “sustituido” en la presente invención, se pretende, salvo que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, indicar que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza “sustituido” se reemplaza(n) con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

45 Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un resto pueden, salvo que se indique lo contrario o esté claro a partir del contexto, reemplazar los hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar los átomos de hidrógeno en diferentes átomos en el resto.

50 El sufijo “C<sub>x-y</sub>” (donde x e y son números enteros), según se usa en la presente memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y así sucesivamente.

55 El término “halo” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, salvo que se indique lo contrario o esté claro a partir del contexto.

60 El término “alquilo C<sub>1-4</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente memoria. Cuando se usa un subíndice en la presente memoria después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por lo tanto incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *isobutilo* y *terc-butilo*).

El experto se dará cuenta de que los ejemplos de -O-alkilo C<sub>1-4</sub> adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, y *terc*-butiloxi.

5 El término “alqueno C<sub>2-4</sub>”, como se utiliza en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono, tal como, etenilo, propenilo, butenilo, 1-propen-2-ilo.

10 El término ‘cicloalquilo C<sub>3-6</sub>’, tal como se utiliza en esta memoria como un grupo o parte de un grupo representa radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En caso de que L represente -O-CH<sub>2</sub>-, está previsto que el oxígeno (O) esté unido a R<sup>5</sup>.

15 En caso de que L represente -CH<sub>2</sub>O-, está previsto que el oxígeno (O) esté unido al resto espiro.

Siempre que los sustituyentes estén representados por la estructura química, “---” representa el enlace de fijación al resto de la molécula de Fórmula (I).

20 El término “sujeto”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

25 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico, incluido el alivio o reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

30 Se pretende que el término “composición” abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción, paro o detención de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

La expresión “compuestos de la (presente) invención”, como se utiliza en la presente memoria, se entiende que incluye los compuestos de Fórmula (I), y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

40 Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, tal como isomeraciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de unión.

45 Tales formas en la medida en que pueden existir, aunque no se indiquen explícitamente en la Fórmula (I) anterior se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

50 Como se utiliza en la presente memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas sólidas y no como enlaces sólidos en cuña o en cuña biselada, o que no se indica lo contrario que tenga una configuración particular (p. ej. *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezcla de dos o más estereoisómeros. Cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica en las estructuras mostradas en la presente memoria, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

55 Anteriormente en este documento y a continuación en la memoria, se entiende que el término “compuesto de Fórmula (I)” incluye los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo. Sin embargo, cuando la estereoquímica, como se menciona en el párrafo anterior, se especifica mediante enlaces que se muestran como enlaces en cuña sólidos o en cuña discontinuos, o que lo contrario se indica que tienen una configuración particular (p. ej., *R*, *S*), entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa manera. Será evidente que esto también se aplica a subgrupos de Fórmula (I).

60 Se deduce que un único compuesto, cuando sea posible, puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

65

Los términos “estereoisómeros” o la expresión “formas estereoquímicamente isoméricas” indicados anteriormente o en lo sucesivo en la presente memoria se utilizan indistintamente.

5 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

10 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, lo que resulta de una rotación restringida alrededor de un enlace único, debido al gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de la Fórmula (I) están incluidas en el alcance de la presente invención.

15 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un enlace doble, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales cíclicos (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener ya sea la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

20 El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos son conocidos por el experto en la técnica.

25 La configuración absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana.

30 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, con mayor preferencia menos del 10 %, aún con mayor preferencia menos del 5 %, en particular menos del 2 % y, con la mayor preferencia, menos del 1 % que los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

40 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) y solvatos de los mismos son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante reacción de un ácido libre o una forma de base libre con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la separación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándares (p. ej., *in vacuo*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

50 Sales por adición farmacéuticamente aceptables, tales como las mencionadas anteriormente o en lo sucesivo, pretenden comprender las formas de sal por adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) y sus solvatos son capaces de formar.

55 Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, y fosfórico; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, y pamoico. Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

60 Los compuestos de Fórmula (I) y solvatos de los mismos que contienen un protón de carácter ácido también pueden convertirse en sus formas de sal por adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

65

Las formas de sal básica apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, sales con bases orgánicas, p. ej., amins alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tal como, por ejemplo, arginina, y lisina. Por el contrario, la forma salina puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma ácida libre.

10 Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral, en particular inyección intravenosa (IV), intramuscular (IM), y subcutánea (SC).

Compuestos de Fórmula (I) o subgrupos de los mismos en donde R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> representan -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub> son profármacos.

15 Puede encontrarse información general sobre profármacos, p. ej., en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. I-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

20 El término "solvato" comprende los hidratos y formas por adición de solvatos que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar, así como sales por adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales formas, p. ej., hidratos, y alcoholatos.

25 Los compuestos de la invención según se prepararon en los procesos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I), y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

35 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente la naturaleza (o la más abundante que se encuentra en la naturaleza).

40 Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente memoria se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, ya sea producidos de forma natural o sintéticamente producidos, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>122</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br y <sup>82</sup>Br. Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F. Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es <sup>2</sup>H. En particular, se pretende que los compuestos deuterados se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

50 Determinados compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos etiquetados con <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C) son útiles para ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritados (<sup>3</sup>H) y carbono-14 (<sup>14</sup>C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, <sup>2</sup>H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Isótopos emisores de positrones, tales como <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar la ocupación del receptor del sustrato.

55 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

60 R<sup>2</sup> representa hidrógeno;

X representa hidrógeno;

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;

65 Q<sup>1</sup> representa CR<sup>6a</sup>;

Q<sup>2</sup> representa N o CR<sup>6b</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de halo;

R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, halo, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, o -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7b</sup> representa hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

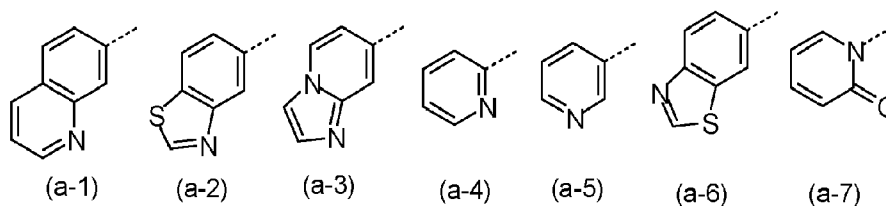
R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, halo, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

L representa -CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, u -O-;

R<sup>5</sup> representa Ar o Het; y en caso de que L represente -O- u -O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup> también puede representar hidrógeno;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;

Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):



en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y -NH<sub>2</sub>;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en donde

R<sup>1</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

X representa hidrógeno;

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;

Q<sup>1</sup> representa CR<sup>6a</sup>;

Q<sup>2</sup> representa N o CR<sup>6b</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> cada uno independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de halo;

R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, halo, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, o -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7b</sup> representa hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

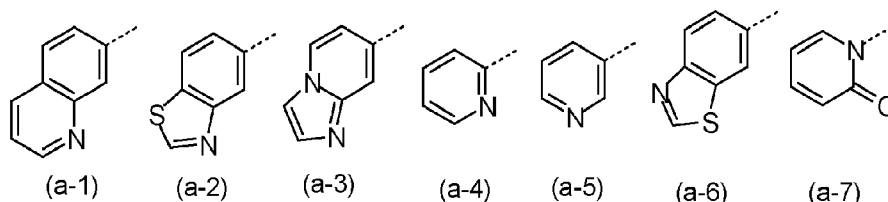
R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, halo, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

L representa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , u  $-\text{O}-$ ;

$\text{R}^5$  representa Ar o Het; y en caso de que L represente  $-\text{O}-$  u  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^5$  también puede representar hidrógeno;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;

Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):



en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y  $-\text{NH}_2$ ;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en donde

$\text{R}^1$  representa hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^2$  representa hidrógeno o  $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

X representa hidrógeno;

Y representa  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CF}_2-$ ;

$\text{Q}^1$  representa  $\text{CR}^{6a}$ ;

$\text{Q}^2$  representa N o  $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$  y  $\text{R}^{6b}$  representan hidrógeno;

$\text{R}^{3a}$  representa hidrógeno, halo,  $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alqueno  $\text{C}_{2-4}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $-\text{OH}$ , o  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^{7a}$  representa hidrógeno;

$\text{R}^{7b}$  representa hidrógeno, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

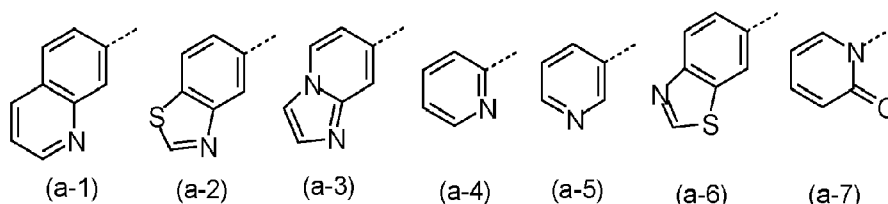
$\text{R}^{4a}$  representa hidrógeno;

L representa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , u  $-\text{O}-$ ;

$\text{R}^5$  representa Ar o Het; y en caso de que L represente  $-\text{O}-$  u  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^5$  también puede representar hidrógeno;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;

Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):



en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y  $-NH_2$ ;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

5

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en donde

$R^1$  representa hidrógeno o  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

10  $R^2$  representa hidrógeno o  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

X representa hidrógeno;

Y representa  $-O-$  o  $-CH_2-$ ;

15

$Q^1$  representa  $CR^{6a}$ ;

$Q^2$  representa N o  $CR^{6b}$ ;

20  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  representan hidrógeno;

$R^{3a}$  representa halo o  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

$R^{7a}$  representa hidrógeno;

25

$R^{7b}$  representa hidrógeno;

$R^{4a}$  representa hidrógeno;

30 L representa  $-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ , u  $-O-$ ;

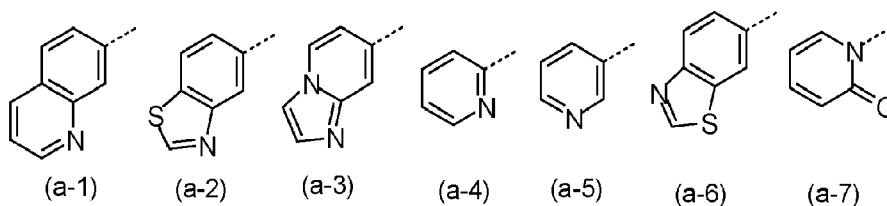
$R^5$  representa Ar o Het; y en caso de que L represente  $-O-$  u  $-O-CH_2-$ ,  $R^5$  también puede representar hidrógeno;

Ar representa fenilo;

35

Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):

40



45

en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y  $-NH_2$ ;

50

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en donde

$R^1$  representa hidrógeno o  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular, hidrógeno;

55

$R^2$  representa hidrógeno o  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular, hidrógeno;

X representa hidrógeno;

60

Y representa  $-O-$ ;

$Q^1$  representa  $CR^{6a}$ ;

$Q^2$  representa N;

65

R<sup>6a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

5 R<sup>7a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7b</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4a</sup> representa hidrógeno;

10

L representa -O-;

R<sup>5</sup> representa Het;

15 Het representa (a-1) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y -NH<sub>2</sub>;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

20 Otra realización de la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I), y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

25 (i) Y representa -O- o -CH<sub>2</sub>-;

(ii) R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> representan hidrógeno;

(iii) R<sup>3a</sup> representa halo o -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

30 (iv) R<sup>7a</sup> representa hidrógeno; R<sup>7b</sup> representa hidrógeno;

(v) R<sup>4a</sup> representa hidrógeno;

35 (vi) Ar representa fenilo.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>1</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>.

50 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa -CH<sub>2</sub>-.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-.

55 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa -O-.

60 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3a</sup> representa halo, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, o -O-alquilo C<sub>1-4</sub>.

65 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R<sup>3a</sup> representa halo o -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{3a}$  representa Cl o  $-NR^{7a}R^{7b}$ .

5 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{3a}$  representa Cl o  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

10  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  representan hidrógeno.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{3a}$  representa halo; en particular en donde  $R^{3a}$  representa cloro.

15 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^{3a}$  representa  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  representan hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^1$  y  $R^2$  representan  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^{3a}$  representa halo.

25 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^1$  y  $R^2$  representan  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^{3a}$  representa cloro.

30 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $R^1$  y  $R^2$  representan H; y  $R^{3a}$  representa  $-NR^{7a}R^{7b}$ ;  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  representan hidrógeno.

35 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa O;

40  $Q^2$  representa N.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

45 cuando Y representa  $-CH_2-$  o  $-CF_2-$ ;  $Q^2$  representa N o  $CR^{6b}$ ;

cuando Y representa  $-O-$ ;  $Q^2$  representa N.

50 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

55 cuando Y representa  $-CH_2-$  o  $-CF_2-$ ;  $Q^2$  representa N o  $CR^{6b}$ ;  $R^{6b}$  representa hidrógeno;

cuando Y representa  $-O-$ ;  $Q^2$  representa N.

60 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Q^2$  representa N.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $Q^2$  representa  $CR^{6b}$ .

65

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

5 Q<sup>2</sup> representa CR<sup>6b</sup>;

R<sup>6b</sup> representa hidrógeno.

10 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>5</sup> representa Ar o Het.

15 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

20 R<sup>5</sup> representa Het.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het representa (a-1); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

25 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

30 Het representa (a-2); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

35 Het representa (a-3); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

40 Het representa (a-4); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

45 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Het representa (a-5); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

50 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

55 Het representa (a-6); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

60 Het representa (a-7); opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde L representa -CH<sub>2</sub>-.

65

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde L representa -O-CH<sub>2</sub>-.

5 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde L representa -CH<sub>2</sub>-O-.

10 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde L representa -O-.

15 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

L representa CH<sub>2</sub>- u -O-CH<sub>2</sub>-.

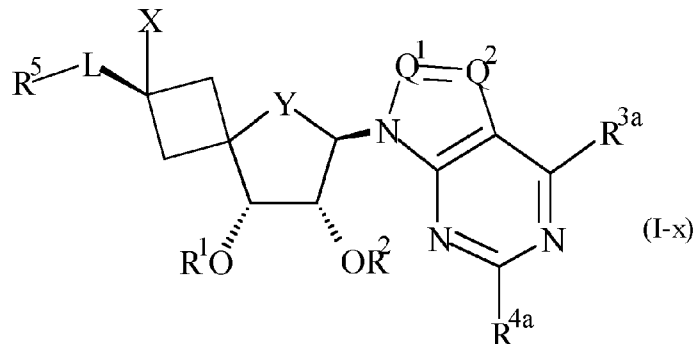
20 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

L representa -CH<sub>2</sub>-O- o -O-.

25 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

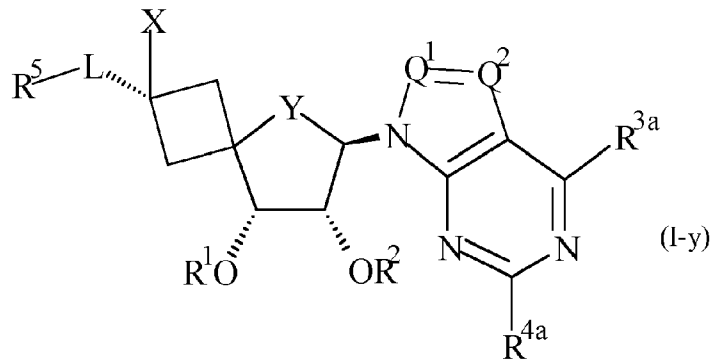
30 L representa -CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, u -O-.

35 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los compuestos de Fórmula (I) están restringidos a los compuestos de Fórmula (I-x):



50 Será evidente que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-x) pueden definirse como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

55 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los compuestos de Fórmula (I) están restringidos a los compuestos de Fórmula (I-y):



15 Será claro que todas las variables en la estructura de Fórmula (I-y) pueden definirse como se define para los compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I) tal como se define en los esquemas de reacción generales.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 2, 5 y 6.

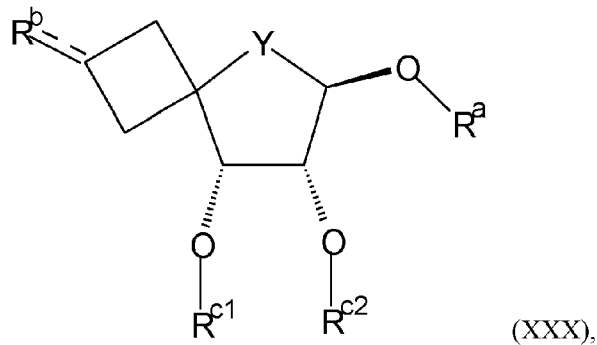
25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 2, 5, y 6, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de los compuestos ilustrativos,

30 y las bases libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

35 En otra realización, la presente invención se relaciona con productos intermedios de Fórmula (XXX)



50 en donde

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;

55 R<sup>a</sup> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo tal como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, t-butildimetilsililo, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, tetrahidropiraniilo,

alilo, t-butildifenilsililo, bencilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -C(=O)-fenilo;

60 R<sup>b</sup> representa -OH, =O, -CH<sub>2</sub>-OH, o =CH<sub>2</sub>;

en donde el enlace hacia R<sup>b</sup> -- representa un enlace sencillo en caso de que R<sup>b</sup> represente -OH o -CH<sub>2</sub>-OH, o un doble enlace en caso de que R<sup>b</sup> represente =O o =CH<sub>2</sub>;

65 R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> representan -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, benzoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>-naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>;

o R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> juntos representan -C(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

En otra realización, la presente invención se relaciona con productos intermedios de Fórmula (XXX), en donde

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;

R<sup>a</sup> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo tal como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, t-butildimetilsililo, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, tetrahidropiraniilo,

alilo, t-butildifenilsililo, bencilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -C(=O)-fenilo;

R<sup>b</sup> representa -OH, =O, -CH<sub>2</sub>-OH, o =CH<sub>2</sub>;

en donde el enlace hacia R<sup>b</sup> -- representa un enlace sencillo en caso de que R<sup>b</sup> represente -OH o -CH<sub>2</sub>-OH, o un doble enlace en caso de que R<sup>b</sup> represente =O o =CH<sub>2</sub>;

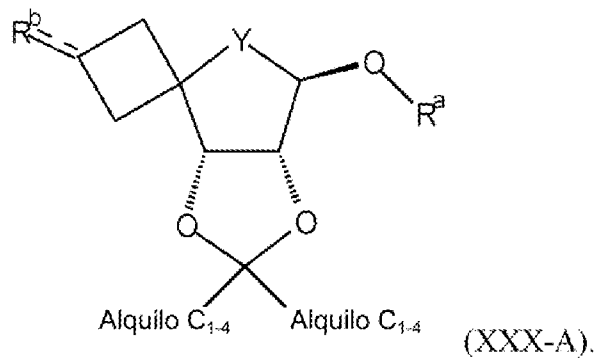
R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> representan -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> juntos representan -C(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

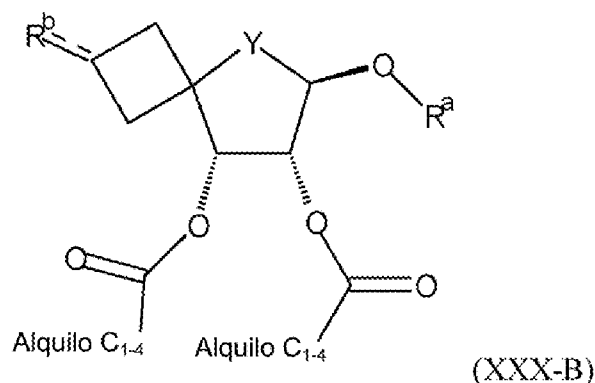
y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

Similar a los compuestos de Fórmula (I), el término "productos intermedios de Fórmula (XXX)" pretende incluir los estereoisómeros de los mismos y las formas tautoméricas de los mismos.

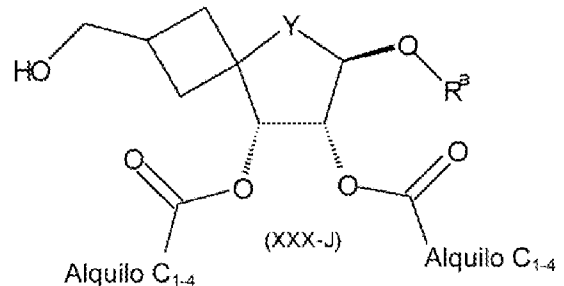
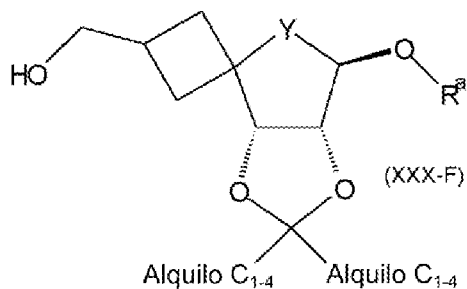
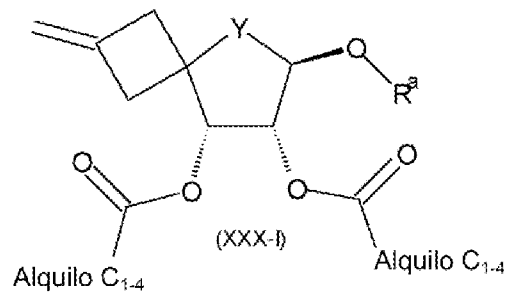
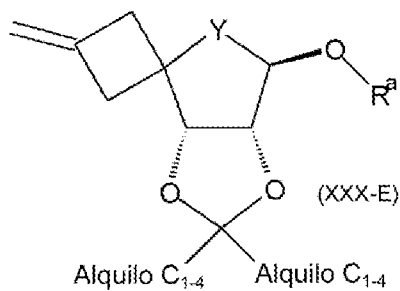
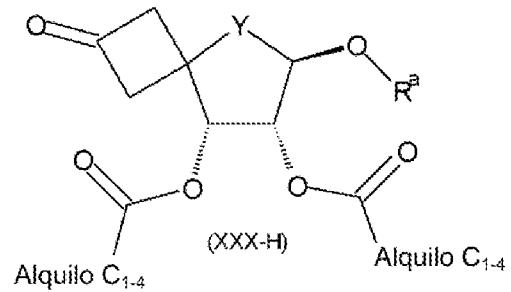
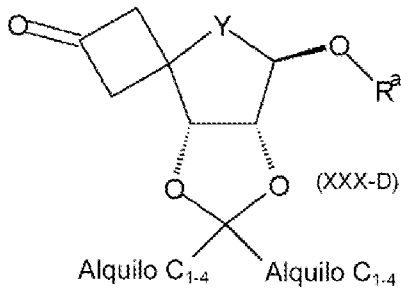
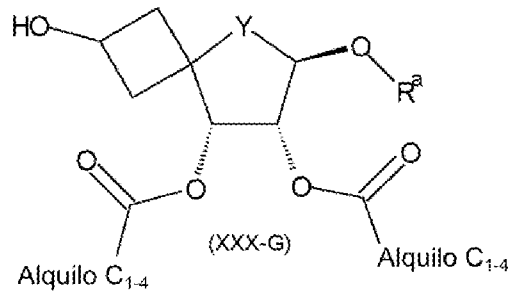
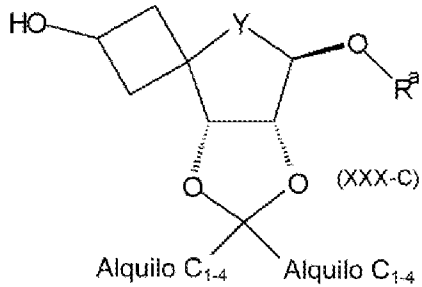
El experto comprenderá que, en caso de que R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> tomados juntos representen -C(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>-, los productos intermedios de Fórmula (XXX) están restringidos a los productos intermedios de Fórmula (XXX-A)



El experto en la técnica comprenderá que, en caso de que R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> representen -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, los productos intermedios de Fórmula (XXX) están restringidos a los productos intermedios de Fórmula (XXX-B)



En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos productos intermedios de Fórmula (XXX) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde los productos intermedios de Fórmula (XXX) están restringidos a los productos intermedios de Fórmula (XXX-C), (XXX-D), (XXX-E), (XXX-F), (XXX-G), (XXX-H), (XXX-I), y (XXX-J):



55 Será evidente que todas las variables en las estructuras de Fórmula (XXX-A), (XXX-B), (XXX-C), (XXX-D), (XXX-E), (XXX-F), (XXX-G), (XXX-H), (XXX-I), y (XXX-J) pueden definirse como se define para los productos intermedios de Fórmula (XXX) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones.

60 En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa -O-.

65

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

5 Y representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CF}_2-$ .

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos productos intermedios de Fórmula (XXX) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde  $\text{R}^a$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , t-butildimetilsililo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ -O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , tetrahidropiranilo, alilo, t-butildifenilsililo, bencilo,  $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o

10  $-\text{C}(=\text{O})$ -fenilo.

En una realización, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (XXX) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

15

$\text{R}^a$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o t-butildimetilsililo.

20 Todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

En una realización, la invención se relaciona con el uso de intermedios de Fórmula (XXX) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, en la síntesis de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

25

#### Métodos para la preparación

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones, salvo que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de la misma como se ha definido en el presente documento.

30

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe a continuación y en los ejemplos específicos. Los compuestos de Fórmula (I) se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente, preparados mediante procesos sintéticos estándar comúnmente usados por los expertos en la técnica, o preparados como se describe en los ejemplos específicos. Los siguientes esquemas solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

35

Alternativamente, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica, o combinados con procesos sintéticos como se describe en WO2017/153186 y WO2017/032840.

40

El experto comprenderá que los compuestos en donde “Y representa  $-\text{CF}_2-$ ” puede prepararse en general según protocolos de reacción análogos como se describe en los esquemas generales en donde “Y representa  $-\text{CH}_2-$ ”.

45

El experto apreciará que, en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desee que estos estén presentes en el producto final para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional. Esto se ilustra en los ejemplos específicos. Por ejemplo, el experto se dará cuenta de que, para algunas reacciones (tal como, p. ej., Esquema 3 etapa 4), el grupo amino debe protegerse primero utilizando N,N-dimetilformamidadimetilacetil, y se desprotege nuevamente después de la reacción. Las condiciones de reacción típicas se describen en los ejemplos específicos.

50

El experto comprenderá que, en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de  $\text{N}_2$  gaseoso, por ejemplo, cuando se utilice NaH en la reacción.

55

Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento final de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el (los) producto(s) de una reacción química tal como, por ejemplo, inactivación, cromatografía en columna, extracción).

60

El experto apreciará que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones, se puede utilizar un calentamiento con microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

65



2: primero en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl (p. ej., 37 % en H<sub>2</sub>O; solución 1 M; o solución 2 M; cada uno opcionalmente en presencia de un cosolvente orgánico tal como metanol) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 90 °C;

5 posteriormente en presencia de anhídrido de ácido adecuado de la fórmula (alquilo C<sub>1-4</sub>C=O)<sub>2</sub>O con un disolvente adecuado tal como piridina a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente;

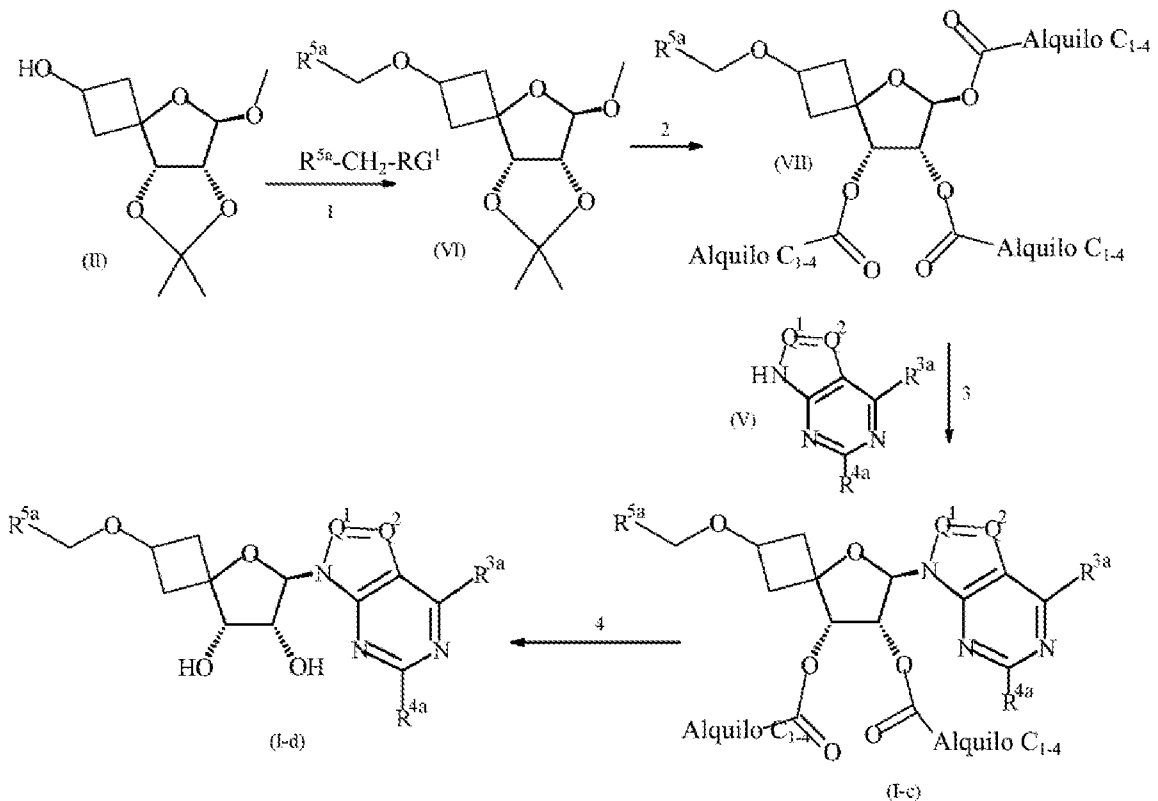
3: Un producto intermedio de Fórmula (IV) se hace reaccionar con un producto intermedio de Fórmula (V), típicamente en presencia de un reactivo tal como por ejemplo N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), un reactivo tal como, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), en un disolvente tal como, por ejemplo, CH<sub>3</sub>CN anhidro; típicamente a una temperatura entre t.a. y 100 °C;

4: Un compuesto de Fórmula (I-a) puede hacerse reaccionar a un compuesto de Fórmula (I-b) en presencia de una base tal como, por ejemplo, NH<sub>3</sub> (p. ej., 25 % en H<sub>2</sub>O) opcionalmente en presencia de un disolvente tal como dioxano a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 0 °C-140 °C. En particular, cuando R<sup>3a</sup> representa Cl, las condiciones de reacción descritas en la etapa 4 a temperaturas más bajas dentro del rango de temperatura conservarán Cl en la posición R<sup>3a</sup>, mientras que las condiciones de reacción descritas en la etapa 4 a temperaturas más altas dentro del rango de temperatura convertirán el Cl en un grupo amino.

20 Los materiales de partida en el Esquema 1 están disponibles comercialmente o pueden prepararse por medios estándar obvios para los expertos en la técnica o como se describe en los siguientes esquemas generales o ejemplos específicos.

Generalmente, los compuestos de Fórmula (I-c), (I-d) y (I-e) se pueden preparar según el Esquema 2:

**Esquema general 2**



En el esquema 2, 'RG1' se define como un grupo reactivo adecuado tal como, por ejemplo, bromo; 'R<sup>5a</sup>' se define como Ar o Het; y todas las otras variables en el Esquema 2 se definen según el alcance de la presente invención.

60 En el esquema 2, típicamente se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: Un producto intermedio de Fórmula (II) se hace reaccionar con R<sup>5a</sup>-CH<sub>2</sub>-RG<sup>1</sup>; típicamente en presencia de una base tal como NaH o terc-butóxido de potasio (KOTBu) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) o THF a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente;

2: primero en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl (p. ej., 37 % en H<sub>2</sub>O; solución 1 M ; o solución 2 M; cada uno opcionalmente en presencia de un cosolvente orgánico tal como metanol) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre temperatura ambiente y 90 °C;

5 posteriormente en presencia de anhídrido de ácido adecuado de la fórmula (alquilo C<sub>1-4</sub>C=O)<sub>2</sub>O con un disolvente adecuado tal como piridina a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente;

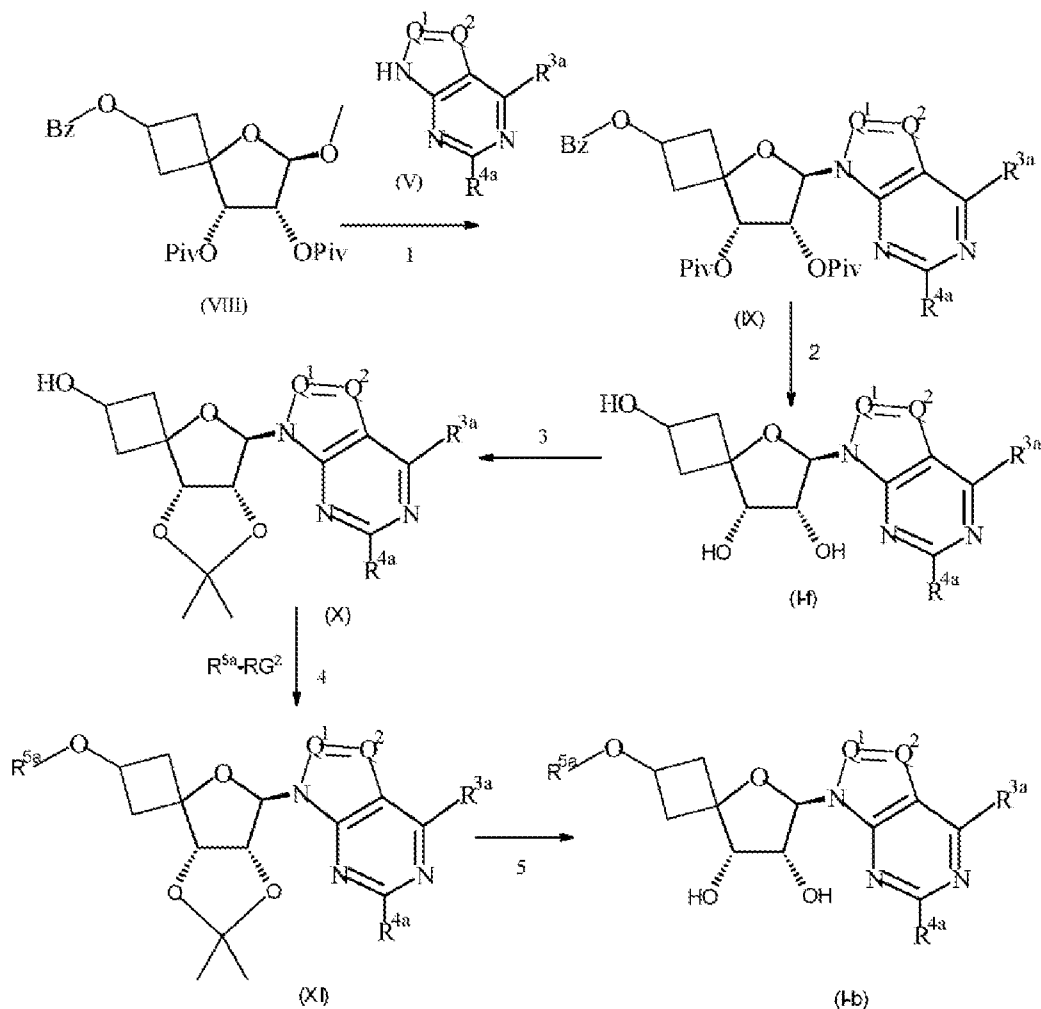
10 **3:** Un producto intermedio de Fórmula (VII) se hace reaccionar con un producto intermedio de Fórmula (V), típicamente en presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, BSA, un reactivo tal como, por ejemplo, TMSOTf, en un disolvente tal como, por ejemplo, CH<sub>3</sub>CN anhidro; típicamente a una temperatura entre t.a. y 100 °C;

15 **4:** Un compuesto de Fórmula (I-c) puede hacerse reaccionar a un compuesto de Fórmula (I-d) en presencia de una base tal como, por ejemplo, NH<sub>3</sub> (p. ej., 25 % en H<sub>2</sub>O) opcionalmente en presencia de un disolvente tal como dioxano a una temperatura adecuada tal como por ejemplo entre 0 °C-140 °C. En particular, cuando R<sup>3a</sup> representa Cl, las condiciones de reacción descritas en la etapa 4 a temperaturas más bajas dentro del rango de temperatura conservarán Cl en la posición R<sup>3a</sup>, mientras que las condiciones de reacción descritas en la etapa 4 a temperaturas más altas dentro del rango de temperatura convertirán el Cl en un grupo amino.

20 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I-b) pueden prepararse según el Esquema 3 a través de compuestos de Fórmula (I-f):

### Esquema general 3

25 En el Esquema 3, 'RG<sup>2</sup>' se define como un grupo reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxil; 'R<sup>5a</sup>' se define como Ar o Het; 'Piv' significa pivaloilo, 'Bz' significa benzoilo; y todas las otras variables en el Esquema 3 se definen según el alcance de la presente invención.



En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 **1:** Un producto intermedio de Fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con un producto intermedio de Fórmula (V), típicamente en presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, BSA, un reactivo tal como, por ejemplo, TMSOTf, en un disolvente tal como, por ejemplo, CH<sub>3</sub>CN anhidro; típicamente a una temperatura entre t.a. y 100 °C;

10 **2:** Un producto intermedio de Fórmula (IX) puede hacerse reaccionar a un compuesto de Fórmula (I-f) en presencia de una base tal como, por ejemplo, NH<sub>3</sub> (p. ej., 25 % en H<sub>2</sub>O) opcionalmente en presencia de un disolvente tal como dioxano a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre 0 °C-140 °C. En particular, cuando R<sup>3a</sup> representa Cl, las condiciones de reacción descritas en la etapa 2 a temperaturas más bajas dentro del rango de temperatura conservarán Cl en la posición R<sup>3a</sup>, mientras que las condiciones de reacción descritas en la etapa 2 a temperaturas más altas dentro del rango de temperatura convertirán el Cl en un grupo amino.

15 **3:** Un compuesto de Fórmula (I-f) puede hacerse reaccionar a un producto intermedio de Fórmula (X), típicamente en presencia de ácido 4-metilbencenosulfónico (p-TsOH), en un disolvente tal como, por ejemplo, acetona; típicamente a t.a.;

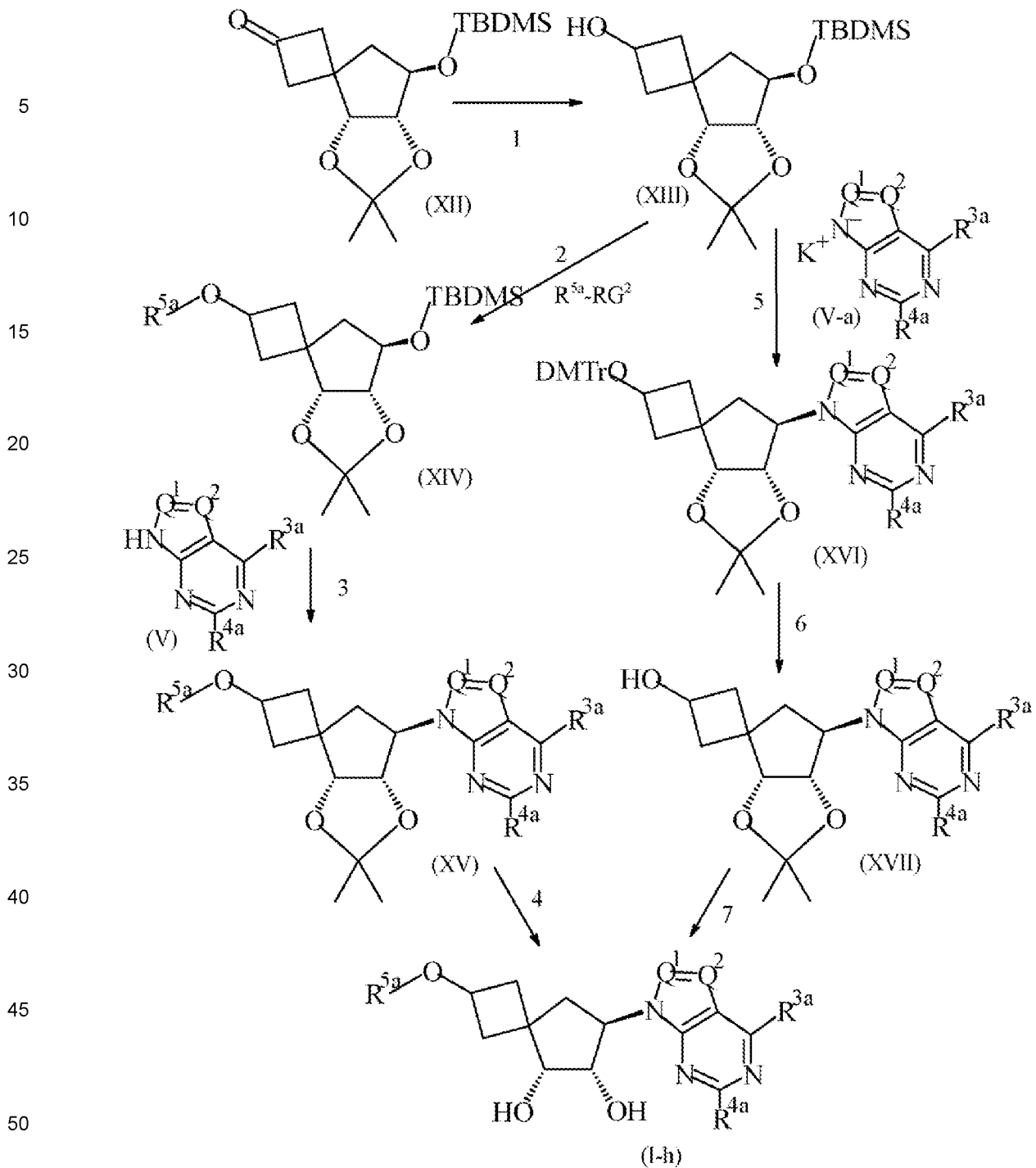
20 **4:** típicamente en presencia de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF anhidro a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente (t.a.);

25 **5:** en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl 4 M en dioxano o HCl 4 M en MeOH, con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente; o alternativamente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, o ácido acético en THF y agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

30 Generalmente, compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 4:

#### **Esquema general 4**

35 En el Esquema 4, 'RG<sup>2</sup>' se define como un grupo reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxilo; 'TBDMS' se define como *t*-butildimetilsililo; 'DMTr' se define como dimetoxitritilo; 'R<sup>5a</sup>' se define como Ar o Het; y todas las otras variables en el Esquema 4 se definen según el alcance de la presente invención.



En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

**1:** En presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol (MeOH), a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 0 °C;

**2:** típicamente en presencia de trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF anhidro a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente (t.a.);

**3:** típicamente la primera desprotección de sililo en presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF; a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, t.a.;

posteriormente, la reacción con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{Tf}_2\text{O}$  (anhídrido triflico o anhídrido trifluorometanosulfónico) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; finalmente la reacción con un producto intermedio de Fórmula (V) en presencia de una base tal como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura adecuada tal como por ejemplo entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ;

**4:** en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo HCl 1 M acuoso, o HCl 4 M en MeOH, con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH o etanol (EtOH) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente; o alternativamente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, o ácido acético en THF y agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente;

**5:** típicamente la primera desprotección de sililo en presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF; a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, t.a.;

luego, típicamente, en presencia de DMTrCl (cloruro de dimetoxitritilo) en un disolvente tal como, por ejemplo, piridina a una temperatura tal como temperatura ambiente; posteriormente, la reacción con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{Tf}_2\text{O}$  (anhídrido triflico o anhídrido trifluorometanosulfónico), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ;

finalmente, la reacción con un producto intermedio de Fórmula (V-a) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilacetamida (DMA), a una temperatura adecuada tal como por ejemplo entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y t.a.;

**6:** desprotección de dimetoxitritilo en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido fórmico (típicamente 80 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, t.a.;

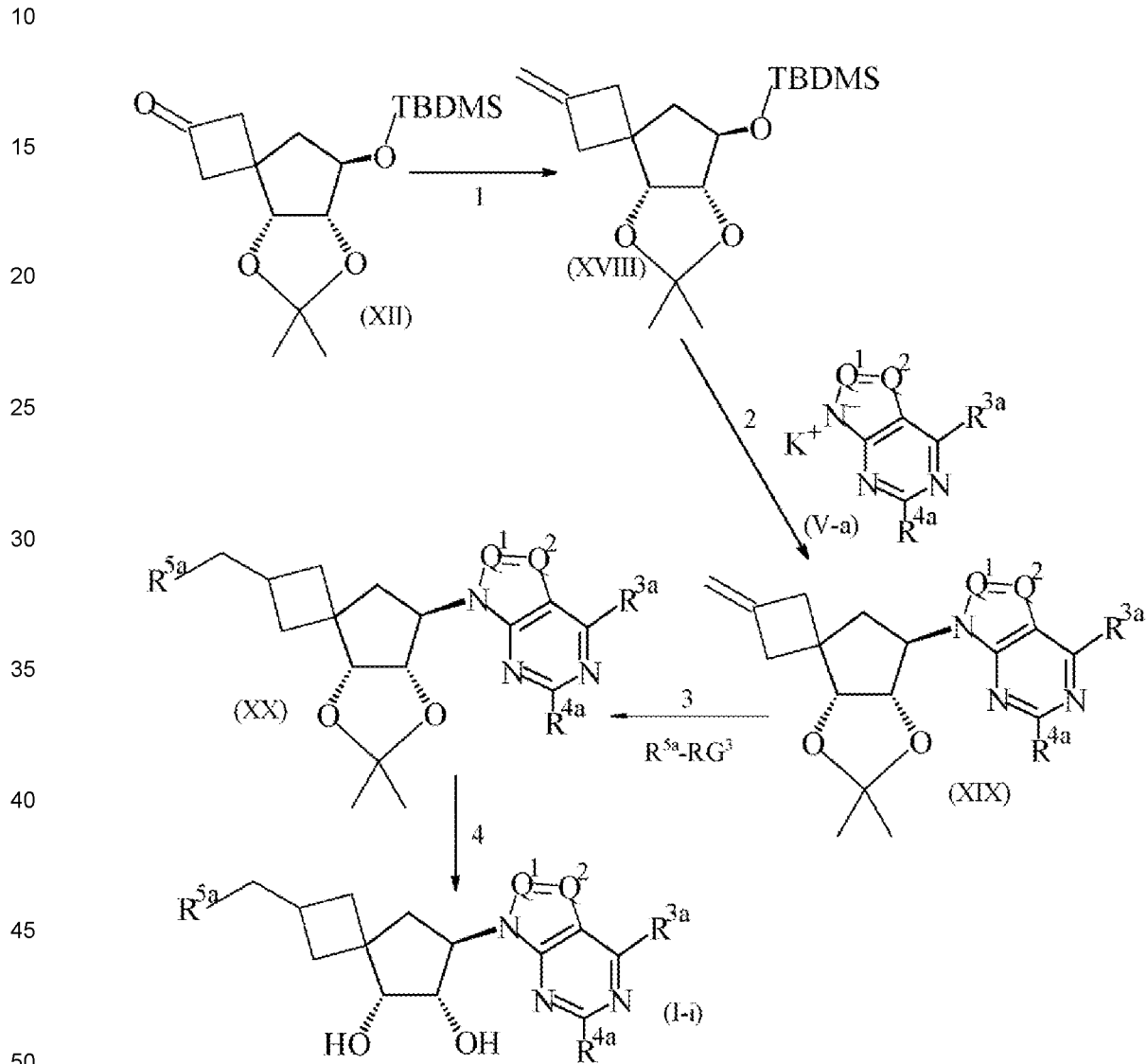
**7:** típicamente, primero en presencia de trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF anhidro a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente (t.a.);

y a continuación típicamente en una segunda etapa en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl 1 M acuoso, o HCl 4 M en MeOH, con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH o etanol (EtOH) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente; o alternativamente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, o ácido acético en THF y agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Generalmente, compuestos de Fórmula (I-g) pueden prepararse según el Esquema 6:

**Esquema general 5**

En el Esquema 5, 'RG<sup>3</sup>' se define como un grupo reactivo adecuado tal como, por ejemplo, yodo o bromo; 'TBDMS' se define como *t*-butildimetilsililo; 'DMTr' se define como dimetoxitritilo; 'R<sup>5a</sup>' se define como Ar o Het; y todas las otras variables en el Esquema 5 se definen según el alcance de la presente invención.



En el Esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: En presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, bromuro de metiltrifenilfosfonio (MePPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br), en presencia de una base tal como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio (KOtBu), en un disolvente tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada tal como por ejemplo entre 0 °C y t.a.;

2: típicamente la primera desprotección de sililo en presencia de un reactivo tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF; a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, t.a.;

posteriormente, la reacción con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, Tf<sub>2</sub>O (anhídrido triflico o anhídrido trifluorometanosulfónico) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C; finalmente, la reacción con un producto intermedio de Fórmula (V-a) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura adecuada tal como por ejemplo entre -0 °C y t.a.;

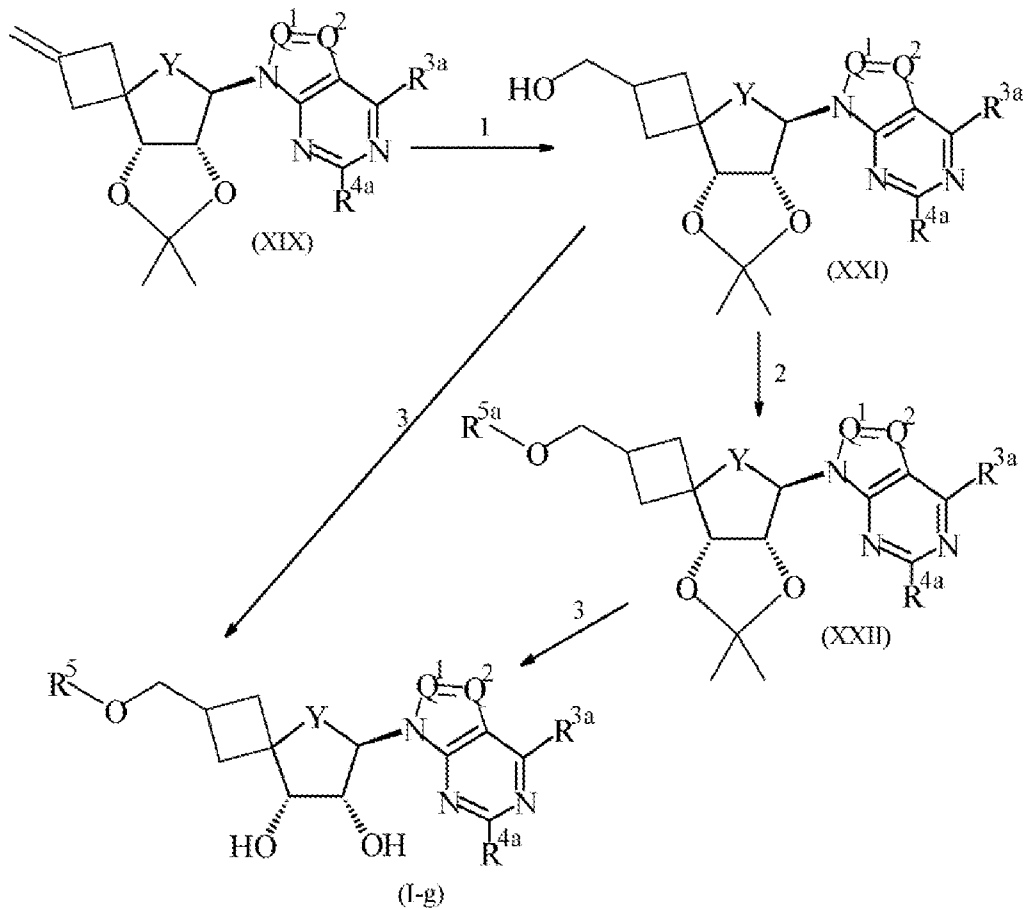
3: en una primera etapa en presencia de un precursor de alqueno de la fórmula (XIX) y una 0,5 M solución de 9-BBN en THF típicamente bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo, y un tiempo de reacción entre 30 minutos a 3 horas. En una segunda etapa en presencia de R<sup>5a</sup>-RG<sup>3</sup> adecuado ('RG<sup>3</sup>' se define como un grupo reactivo adecuado tal como, por ejemplo, yodo o bromo) y un catalizador adecuado como, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) o dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio, y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, fosfato de potasio tribásico en una mezcla de disolventes adecuada como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada entre 50 °C y reflujo, y un tiempo de reacción adecuado entre 1 y 3 horas;

4: típicamente en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo HCl 1 M acuoso, o HCl 4 M en MeOH, con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH o etanol (EtOH) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente; o alternativamente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, o ácido acético en THF y agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Generalmente, compuestos de Fórmula (I-g) pueden prepararse según el Esquema 6:

### Esquema general 6

En el Esquema 6, 'R<sup>5</sup>' se define según el alcance, 'R<sup>5a</sup>' se define como Ar o Het; y todas las otras variables en el Esquema 6 se definen según el alcance de la presente invención.



En el Esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en una primera etapa en presencia de un precursor de alqueno de la Fórmula (XIX) y una solución 0,5 M de 9-BBN en THF típicamente bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo, y un tiempo de reacción entre 30 minutos a 3 horas. En una segunda etapa en presencia de una base acuosa tal como, por ejemplo, NaOH acuoso, en presencia de un agente oxidante tal como, por ejemplo, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, típicamente a una temperatura entre 0 °C y t.a.;

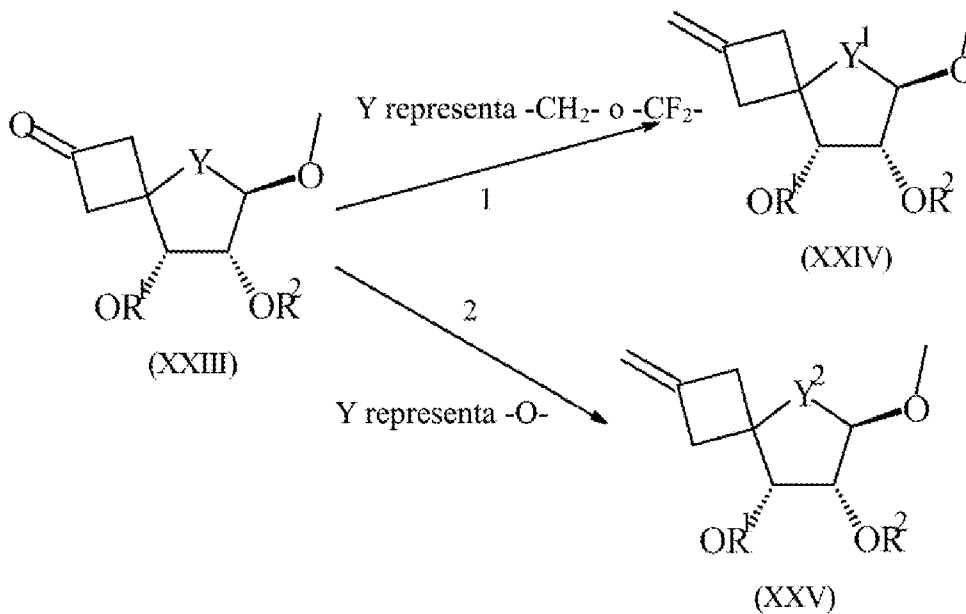
2: típicamente en presencia de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF anhidro a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente (t.a.);

3: típicamente en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo HCl 1 M acuoso, o HCl 4 M en MeOH, con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH o etanol (EtOH) a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente; o alternativamente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, o ácido acético en THF y agua a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Generalmente, los productos intermedios de Fórmula (XXIV) y (XXV) pueden prepararse según el Esquema 7:

**Esquema general 7**

En el Esquema 7, 'Y<sup>1</sup>' representa -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-, 'Y<sup>2</sup>' representa -O-, y todas las otras variables se definen según el alcance de la presente invención.



1: (cuando Y se limita a Y<sup>1</sup>) en presencia de bromuro de metiltrifenilfosfonio, una base adecuada tal como, por ejemplo, KOtBu, en un disolvente típico tal como, por ejemplo, THF, a t.a.

2: (cuando Y se limita a Y<sup>2</sup>) en presencia de bis(ciclopentadienil)dimetiltitanio (CAS: 1271-66-5), en un disolvente típico tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura típica tal como 70 °C.

El experto se dará cuenta de que los productos intermedios de Fórmula (XXIV) y (XXV) pueden usarse en la síntesis de compuestos de Fórmula (I), y pueden usarse directa o indirectamente (primera conversión a otro producto intermedio) en reacciones tales como cualquiera de los otros esquemas generales, en particular reacciones de esquemas generales 5 y 6.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, es que las formas quiralmente puras de los productos intermedios y sus formas de sal son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmente puros de la Fórmula (I). También las mezclas enantioméricas de los productos intermedios son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) con la configuración correspondiente.

Farmacología

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de PRMT5. En particular, los compuestos de la presente invención pueden unirse a la enzima PRMT5, y competitivamente con el sustrato SAM (S-adenosil-L-metionina) natural, para inhibir tal enzima.

5 Por lo tanto, se anticipa que los compuestos según a la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como un trastorno sanguíneo, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, lesiones pulmonares y similares.

10 En particular, los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como alergia, asma, cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, trastorno metabólico, diabetes, obesidad, trastorno sanguíneo, anemia falciforme, y similares.

15 Los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como un trastorno proliferativo, tal como una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, una neoplasia benigna, o una enfermedad inflamatoria.

20 Los compuestos según la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como un trastorno metabólico que comprende diabetes, obesidad; un trastorno proliferativo que comprende cáncer, cáncer hematopoyético, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma o cáncer de páncreas; trastorno sanguíneo; hemoglobinopatía; anemia de células falciformes;  $\beta$ -talasemia, una enfermedad inflamatoria y enfermedad autoinmunitaria, p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, y similares.

25 En algunas realizaciones, la inhibición de la PRMT5 por un compuesto proporcionado puede ser útil para tratar o prevenir, en particular tratar, cánceres: cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, cáncer hematopoyético, linfoma, meduloblastoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, carcinoma quístico adenoide, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, tumores cerebrales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma, oligodendroglioma, carcinoma de células claras de ovario, y cistoadenoma seroso de ovario.

30 Los ejemplos de trastornos metabólicos que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen diabetes u obesidad.

35 Los ejemplos de trastornos sanguíneos que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen hemoglobinopatía, tal como enfermedad de células falciformes o  $\beta$ -talasemia.

40 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen neuroma acústico, adenocarcinoma, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer anal, angiosarcoma (p. ej., linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma), cáncer de apéndice, gammapatía monoclonal benigna, cáncer biliar (p. ej., colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (p. ej., adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama), cáncer de cerebro (p. ej., meningioma; glioma, p. ej., astrocitoma, oligodendroma; meduloblastoma), cáncer de bronquio, tumor carcinoide, cáncer cervical (p. ej., adenocarcinoma cervical), cordoma, coriocarcinoma, craneofaringioma, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, ependimoma, sarcoma del endotelio (p. ej., sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer de endometrio (p. ej., cáncer uterino, sarcoma uterino),

45 cáncer de esófago (p. ej., adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, cáncer de ojo (p. ej., melanoma intraocular, retinoblastoma), hipereosinofilia familiar, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma de estómago), tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (p. ej., carcinoma oral de células escamosas (OSCC), cáncer de garganta (p. ej., cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo), cánceres hematopoyéticos (p. ej., leucemia tal como la leucemia linfocítica aguda (LLA) (p. ej., LLA de células B, LLA de células T), leucemia mielocítica aguda (LMA) (p. ej., LMA de células B, LMA de células T), leucemia mielocítica crónica (LMC) (p. ej., LMC de células B, LMC de células T) y leucemia linfocítica crónica (LLC) (p. ej., LLC de células B, LLC de células T); linfoma tal como linfoma hodkiniano (HL, por sus siglas en inglés) (p. ej., HL de células B, HL de células T) y linfoma no hodkiniano (NHL, por sus siglas en inglés) (p. ej., NHL de células B tal como linfoma difuso de células grandes (DLCL) [p. ej., linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)], linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de células B de la zona marginal (p. ej., linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, por sus siglas en inglés), linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma de células B de zona marginal esplénico), linfoma de células B linfoma de mediastínico primario, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (es decir, "macroglobulinemia de Waldenström"), linfoma inmunoblástico de células grandes, leucemia de células pilosas (HCL, por sus siglas en inglés), linfoma linfoblástico B precursor y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC); y NHL de células T

tales como linfoma/leucemia linfoblástica T precursora, linfoma de células T periféricas (PTCL, por sus siglas en inglés) (p. ej., linfoma cutáneo de células T (CTCL, por sus siglas en inglés) (p. ej., micosis fungoides, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extranodal de células T destructoras naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T similar a paniculitis, linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de una o más leucemia/linfoma como se describió anteriormente; y mieloma múltiple (MM), enfermedad de la cadena pesada (p. ej., enfermedad de la cadena alfa, enfermedad de la cadena gamma, enfermedad de la cadena mu), hemangioblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatorios, amiloidosis inmuncítica, cáncer de riñón (p. ej., nefroblastoma también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (p. ej. cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma neoplásico), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma broncogénico, cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), cáncer pulmonar escamoso (SLC, por sus siglas en inglés), adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar de Lewis, tumores neuroendocrinos pulmonares: carcinoide típico, carcinoide atípico, cáncer pulmonar microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés) y carcinoma neuroendocrino de células grandes), leiomioma (LMS), mastocitosis (p.ej., mastocitosis sistémica), síndromes mielodisplásicos (SMD), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (MPD, por sus siglas en inglés) [p.ej., policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloides agnógena (MMA) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (HES, por sus siglas en inglés)], neuroblastoma, neurofibroma (p. ej., neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis), cáncer neuroendocrino (p. ej., tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET, por sus siglas en inglés), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovario (p. ej., cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), adenocarcinoma papilar, cáncer de páncreas (p. ej., adenocarcinoma de páncreas, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN, por sus siglas en inglés), tumores de células de islotes), cáncer de pene (p. ej., enfermedad de Paget del pene y el escroto), pinealoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNT, por sus siglas en inglés), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata), cáncer rectal, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel [p. ej., carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (CCB)], cáncer de intestino delgado (p. ej., cáncer de apéndice), sarcoma de tejidos blandos (p. ej., histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma), carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de testículo (p. ej., seminoma, carcinoma embrionario de testículo), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (CPT), cáncer medular de tiroides), cáncer de uretra, cáncer de vagina, y cáncer de vulva (p. ej., enfermedad de Paget de la vulva).

Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal, y degeneración cerebelosa.

Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis, y glomerulonefritis.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen inflamación asociada con acné, anemia (p. ej., anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria), rinitis, asma, arteritis (p. ej., poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu), artritis (p. ej., artritis cristalina, osteoartritis, artritis sorriásica, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter), enfermedad del tracto respiratorio superior, espondilitis anquilosante, amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias, alergias o reacciones alérgicas, aterosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diverticulitis, cermatomiositis, diabetes (p. ej., diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2), una afección cutánea (p. ej., psoriasis, eczema, reacciones de hipersensibilidad al eczema, quemaduras, dermatitis, prurito), endometriosis, síndrome de Guillain-Barré, infección, cardiopatía isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, cefaleas (p. ej., migrañas, cefaleas tensionales), íleo (p. ej., íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis), púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (p. ej., seleccionado entre úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (p. ej., esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE o GORD/GERD, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [p. ej., enfermedad de Crohn, úlcera de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio intestinal (SII)], lupus, morfea, miastenia gravis, isquemia miocárdica, esclerosis múltiple, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada a trastornos cerebrales (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada a lesiones por radiación craneal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, escleroderma, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjögren, tiroiditis, rechazo de trasplantes, tendinitis, traumatismos o lesiones (p. ej., congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatrices, quemaduras, lesiones físicas), vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.

En particular, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria aguda (p. ej., inflamación resultante de la infección). En particular, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria crónica (p. ej., afecciones resultantes del asma, artritis y enfermedad inflamatoria intestinal). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con traumatismo y mialgia no inflamatoria. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con el cáncer.

Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen artritis (que incluye la artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, enfermedades articulares degenerativas tales como la artrosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, espondilitis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunitarias hemolíticas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, esclerosis múltiple, dolor agudo de hombro, artritis psoriásica y juvenil), asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, afecciones cutáneas [p. ej., psoriasis, eczema, reacciones de hipersensibilidad al eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (comezón)], enuresis, enfermedad eosinofílica, trastorno gastrointestinal (p. ej., seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (p. ej., esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE o GORD/GERD, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [p. ej., enfermedad de Crohn, úlcera de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio intestinal (SII)], y trastornos mejorados por un agente gastroprocinético [p. ej., íleo, postoperatorio e íleo durante la sepsis; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE o GORD/GERD, por sus siglas en inglés); esofagitis eosinofílica, gastroparesia tal como la gastroparesia diabética; intolerancias y alergias alimentarias y otros trastornos intestinales funcionales, como la dispepsia no ulcerosa (DNU) y el dolor torácico no cardíaco (DTNC, que incluye la costocondritis)].

En una realización particular, un compuesto proporcionado puede ser útil en la reprogramación de células somáticas, tal como la reprogramación de las células somáticas en células madre. En una realización particular, un compuesto proporcionado puede ser útil en el desarrollo de células germinales y, por lo tanto, se contempla que son útiles en las áreas de tecnología reproductiva y medicina regenerativa.

Otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse, en particular tratarse, incluyen infartos de miocardio asociados a lesiones isquémicas, enfermedades inmunológicas, accidentes cerebrovasculares, arritmias, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, dolor por cáncer y enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica.

Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar las células tumorales para la radioterapia y la quimioterapia.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador” o pueden administrarse en combinación con otro “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador”.

El término “radiosensibilizador”, según se usa en la presente memoria, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante.

El término “quimiosensibilizador”, según se usa en la presente memoria, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con quimioterapéuticos.

Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores en la bibliografía que incluye: radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductivos bajo hipoxia; Los radiosensibilizadores no hipóxicos (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferiblemente en el ADN de células cancerosas y, por lo tanto, promueven la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación de ADN; y diversos otros mecanismos de acción potenciales han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento de cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con radiación de rayos x. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos x incluyen los siguientes: metronidazol, misoindazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5- yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizante. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbide-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

5 Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente  
10 eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades. Los quimiosensibilizantes pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros  
15 compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo, verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

20 Los compuestos de la presente invención también podrían reducir el riesgo de recurrencia del cáncer.

La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para usar como un medicamento.

25 En una realización, la invención se relaciona con compuestos de Fórmula (XXX) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para usar como una medicamento.

La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para usar en la inhibición de actividad de PRMT5.

30 Los compuestos de la presente invención pueden ser “agentes anticancerígenos”, término que también abarca “agentes de crecimiento de células antitumorales” y “agentes antineoplásicos”.

35 La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.

40 La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades o afecciones mediadas por PRMT5.

45 La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PRMT5.

50 La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las afecciones de enfermedad mencionadas anteriormente.

55 La invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las afecciones de enfermedad mencionadas anteriormente.

La invención se relaciona con los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden administrarse a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o  
60 prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

65 Los expertos en la técnica en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan a continuación en la presente memoria. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más

preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Una cantidad terapéutica diaria eficaz particular podría ser de aproximadamente 0,01 a 1,00 g dos veces al día (BID), más en particular de 0,30 a 0,85 g BID; incluso más en particular 0,40 g BID. La cantidad de un compuesto según la presente invención, al que también se alude aquí como el ingrediente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará caso por caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando.

Los compuestos de la presente invención, que pueden adecuarse para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o, un solvato de los mismos, y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Si bien es posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

El portador o diluyente debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Para facilitar la administración, los compuestos de la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos por vía sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular a medida que el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Las soluciones inyectables que contienen un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, pueden formularse en un aceite para una acción prolongada. Los aceites apropiados para este propósito son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como producto para aplicación local, como pomada. Las sales por adición básica o ácida de los compuestos de Fórmula (I) debido a su mayor solubilidad en agua respecto a la forma básica o ácida correspondiente son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas farmacéuticas unitarias de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables, en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. También los cosolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70 % en peso, aún más preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso del compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, y, del 1 al 99,95 % en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso, aún más preferiblemente del 50 al 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticancerígeno, especialmente para su uso como una medicina, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con la redirección de células inmunitarias basadas en anticuerpos, por ejemplo, la redirección de células T/neutrófilos. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos monoclonales biespecíficos o receptores artificiales de células T.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes en terapia contra el cáncer.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen aunque no de forma limitativa a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;

- inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

- inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;

- alcaloides de vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes, tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, melfalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estrepto-zocina, temozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que fijan como objetivo el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;

- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;

## ES 2 978 117 T3

- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumumab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes diferenciadores, tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinasa (p. ej., inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de la quinasa de múltiples dianas), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- inhibidores de MAPK
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
- trióxido de arsénico
- asparaginasa
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
- talidomida, lenalidomida

- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
  - miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737
- 5
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (p. ej., darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina
- 10
- un inhibidor esteroide del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona
- inhibidores de la glicólisis, tales como 2-desoxiglucosa
- 15
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapalog, e inhibidores de la quinasa mTOR
  - inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K
- 20
- inhibidores de autofagia, tales como cloroquina e hidroxi-cloroquina
  - anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).
- 25
- La presente invención se relaciona además con un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto según la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerígenos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.
- 30
- El uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención pueden administrarse simultáneamente (p. ej., en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades de dosificación respectivas y los regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El método y el orden de administración óptimos y las cantidades y régimen de dosificación pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información establecida en la presente memoria.
- 35
- 40
- La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se administran como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha relación y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y el(los) otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) usado(s), la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora de administración y la condición física general del paciente
- 45
- en cuestión, el modo de administración así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de
- 50
- 1/3 a 3/1.
- El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, 50 a 400 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.
- 55
- El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo 75 a 250 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m<sup>2</sup> y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.
- 60
- El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m<sup>2</sup> y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.
- 65
- El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo 50 a 250 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para etopósido en una

dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m<sup>2</sup> y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

5 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m<sup>2</sup>, para vincristina en aproximadamente 1 a 2 mg/m<sup>2</sup> y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

10 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo 700 a 1500 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m<sup>2</sup>, para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m<sup>2</sup> y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

15 Los agentes alquilantes, tales como la mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, 120 a 200 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m<sup>2</sup>, para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

20 El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, 15 a 60 mg/m<sup>2</sup>, particularmente para doxorrubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m<sup>2</sup>, para daunorrubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m<sup>2</sup>, y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

25 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente particular y la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

40 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) del área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

Estas dosificaciones pueden administrarse por ejemplo, una vez, dos o más por ciclo de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En caso de que no se indique ninguna estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto significa que se obtuvo una mezcla de los enantiómeros R y S. En caso de que esté presente más de 1 estereocentro en una estructura, cada estereocentro para el que no se indica estereoquímica específica se obtuvo como una mezcla de R y S.

50 El experto se dará cuenta de que típicamente después de una purificación en columna, las fracciones deseadas se recolectaron y el disolvente se evaporó para obtener el compuesto deseado o producto intermedio.

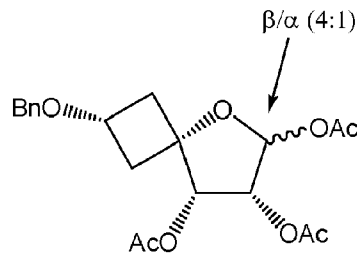
### Ejemplos

55 En lo sucesivo, el término "ta", "t.a." o "TA" significa temperatura ambiente; "Me" significa metilo; "MeOH" significa metanol; "Et" significa etilo; "EtOH" significa etanol; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Ac" significa acetilo; "Ac<sub>2</sub>O" significa anhídrido acético; "AcOH" significa ácido acético; "Et<sub>2</sub>O" significa di-etiléter; "Int." significa producto intermedio; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "THF" significa tetrahidrofurano; "LC" significa cromatografía líquida; "celite®" significa tierra de diatomeas; "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas; 60 "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "h" significa hora(s); "Me<sub>2</sub>S" significa dimetilsulfato; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DMSO-d<sub>6</sub>" significa dimetilsulfóxido deuterado; "DIPE" significa diisopropil éter; "PPh<sub>3</sub>" significa trifenilfosfina; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7; "eq." significa equivalentes; "KOTBu" significa terc-butóxido de potasio; "TBDMSCl" significa cloruro de terc-butildimetilsililo; "Bn" significa bencilo; "9-BBN" significa 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; "TfzO" significa anhídrido triflico; "TBDMS" significa terc-butildimetilsililo o t-butildimetilsililo; 65 "ac." significa acuoso; "Ts" o "Tos" significa tosilo (p-toluenosulfonilo); "DEAD" significa azodicarboxilato de dietilo;

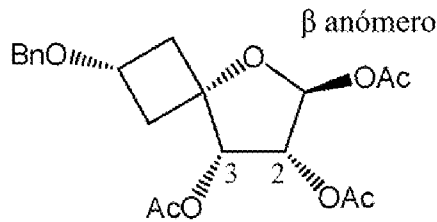
“Bz” significa benzoilo; “BnBr” significa bromuro de bencilo; “Bn” significa bencilo; “PhMgBr” significa bromuro de fenilmagnesio; “anhid.” significa anhídrido; “Rh(acac)(eth)<sub>2</sub>” significa acetilacetatobis(etileno)rodio(I); “p-TsOH” significa ácido 4-metilbencenosulfónico; “(R)-MonoPhos” significa (R)-N,N-dimetildinafto[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina; “DMF-DMA” significa N,N-dimetilformamida dimetilacetala; “BSA” significa N,O-bis(trimetilsilil)acetamida; “TMSOTf” significa trifluorometanosulfonato de trimetilsililo; “SFC prep” significa cromatografía preparativa de fluido supercrítico; “Piv” significa pivaloilo; “PivCl” significa cloruro de pivaloilo; “MePPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup>” significa bromuro de metiltrifenilfosfonio; “iPrNH<sub>2</sub>” significa isopropilamina; “sat.” significa saturado; “DMA” significa dimetilacetamida.

En algunos casos, un esteroenlace se indica como “un enlace ondulado”. Esto significa que la configuración estereoquímica en el estereocentro es una mezcla. En este caso, un comentario junto al enlace ondulado detallará además qué tipo de mezcla se obtiene.

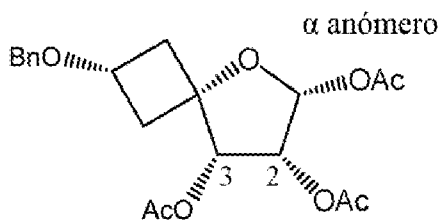
Por ejemplo, el producto intermedio 10:



El enlace ondulado en el producto intermedio 10 indica que la configuración estereoquímica en el estereocentro es una mezcla, y el comentario junto a los detalles de enlace ondulado se detalla que es un anómero β/α (4:1). (4:1) indica que la relación de β/α es 4/1. El anómero β se corresponde con la estructura en donde el enlace ondulado es un enlace en cuña cuando los enlaces en las posiciones 2 y 3 del anillo de azúcar se dibujan como enlaces discontinuos:

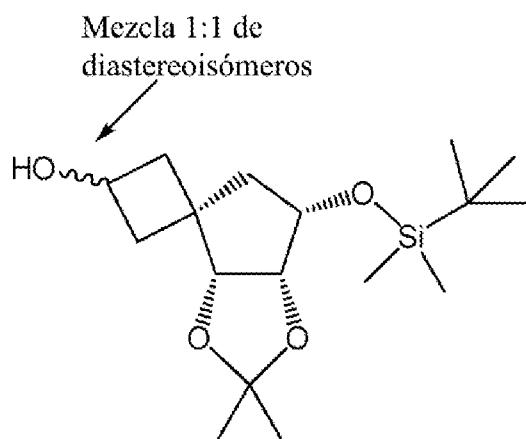


El anómero α se corresponde con la estructura en donde el enlace ondulado es un enlace discontinuo cuando los enlaces en las posiciones 2 y 3 del anillo de azúcar se dibujan como enlaces discontinuos:



Será evidente que la misma regla se aplica a otros productos intermedios que se indican como anómeros β/α.

Por ejemplo, el producto intermedio 45:

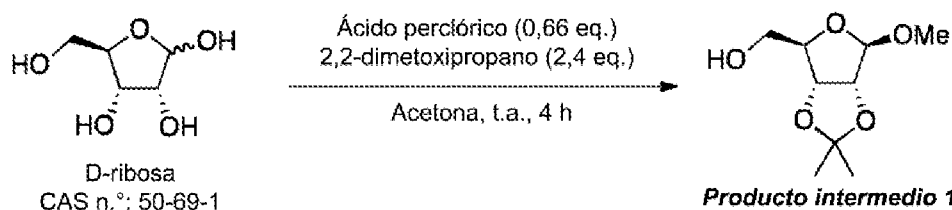


El enlace ondulado en el producto intermedio 45 indica que la configuración estereoquímica en el estereocentro es una mezcla, y el comentario junto a los detalles de enlace ondulado que es una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

Será evidente que la misma regla se aplica a otros productos intermedios que se indican como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

Preparación de los productos intermedios y compuestos

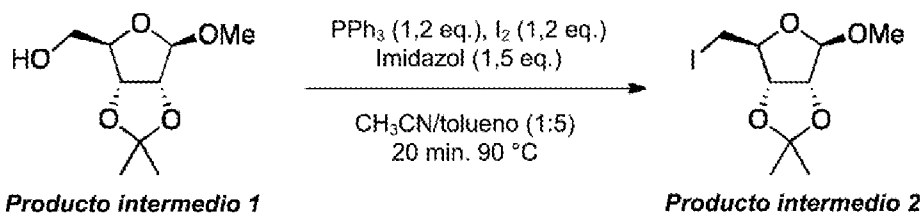
Preparación del producto intermedio 1



Se añadió d-ribosa (67,2 mmol, 10,1 g, 1,00 eq.) a una solución de 2,2-dimetoxipropano (163 mmol, 20 ml, 2,40 eq.) en acetona (80 ml). Después de 15 minutos, se obtuvo una solución homogénea y la mezcla se enfrió hasta 0 °C seguido de la adición gota a gota de ácido perclórico (ac. 70 %, 46,0 mmol, 4,00 ml) durante 10 minutos. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el metanol (345 mmol; 14,0 ml) se añadió y la solución amarilla brillante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y  $\text{NaHCO}_3$  (6,42 g) disuelta en agua (20 ml) se añadió cuidadosamente (durante 20 minutos) para precipitar las sales perclórico, que después se filtraron. El filtrado se evaporó hasta un volumen de 40 ml y se extrajo con dietiléter (2 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 1** deseado (142 mmol, 11,9 g, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,98 (s, 1H), 4,84 (d,  $J=6,3$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32 ppm (s, 3H).

Preparación del producto intermedio 2



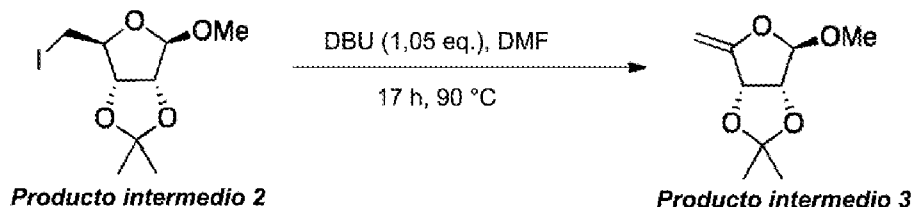
A un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación y condensador de reflujo se añadió el **producto intermedio 1** (10,0 g, 49,0 mmol, 1,00 eq.) y una mezcla de tolueno/acetonitrilo (5:1) (300 ml). Posteriormente, se añadieron imidazol (5,00 g, 74,0 mmol, 1,50 eq.) y trifetilfosfina (13,4 g, 59,0 mmol, 1,20 eq.). Después de la disolución, se añadió yodo (14,9 g, 59,0 mmol, 1,20 eq.) de forma fraccionada durante un período de 15 minutos (exotérmico). Después de la adición completa, la reacción se calentó hasta 90 °C durante 20 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente antes de iniciar el trabajo. La mezcla de reacción se diluyó en  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) y se lavó con una

solución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2x 200 ml), agua (2x 200 ml) y salmuera (1x 200 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Los óxidos de trifenilfosfina se precipitaron con pentano y se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 2** (13,3 g, crudo) usado sin purificación.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,04 (s, 1H), 4,76 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J=10,0, 6,1$  Hz, 1H), 3,36 (s, 3H) 3,28 (dd,  $J= 10,0, 6,1$  Hz, 1H), 3,17 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,32 ppm (s, 3H)

Preparación del producto intermedio 3

10



15

A un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con barra de agitación y condensador de reflujo se añadió el **producto intermedio 2** (30,0 g, 95,5 mmol, 1,00 eq.) y DMF (250 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante la cual se añadió DBU destilada (15,7 ml, 10,5 mmol, 1,1 eq.) durante 2 minutos. La mezcla se calentó durante 17 horas a 90 °C después de lo cual se observó una conversión completa mediante NMR. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera (3 x 300 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El aceite resultante (19,1 g, crudo) se purificó por destilación en vacío a 55 °C para producir el **producto intermedio 3** deseado (10,8 g, 61 % de rendimiento en 2 etapas a partir del **producto intermedio 1**) como un aceite incoloro líquido.

20

25

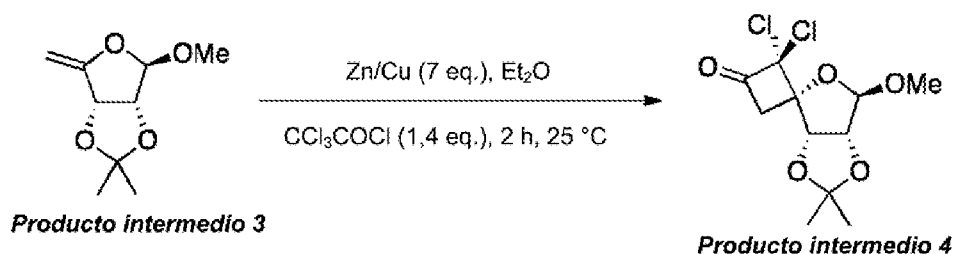
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,11 (s, 1H), 5,02 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (d,  $J=5,9$ , 1H), 4,38 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,35 ppm (s, 3H)

30

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,4, 113,4, 108,8, 88,9, 82,8, 78,9, 55,9, 26,9, 25,9 ppm

Preparación del producto intermedio 4

35



40

Se añadió polvo de cinc (25,0 g, 0,380 mol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas (500 ml) que contenía agua desmineralizada (100 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió sulfato de cobre(II) (1,85 g, 11,5 mmol) y la solución de agitación se desgasificó durante 45 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua desgasificada (250 ml) y acetona desgasificada (250 ml), respectivamente. La pareja cinc-cobre se secó en vacío durante 12 horas. Una solución del **producto intermedio 3** (5,00 g, 26,9 mmol, 1,00 eq.) en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro (150 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å) se añadió a la pareja cinc-cobre (12,2 g, 186 mmol, 7,00 eq.) en un matraz secado a la llama bajo atmósfera de argón inerte. Posteriormente, una solución de cloruro de tricloroacetilo (4,29 ml, 37,7 mmol, 1,40 eq.) en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de agitación durante un período de 3 horas a 25 °C. Después de completar la adición, se detuvo la agitación y la capa orgánica se decantó de las sales de cinc precipitadas y se lavó con pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (ac. sat. 3 x 150 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 4** deseado (7,20 g, crudo)

55

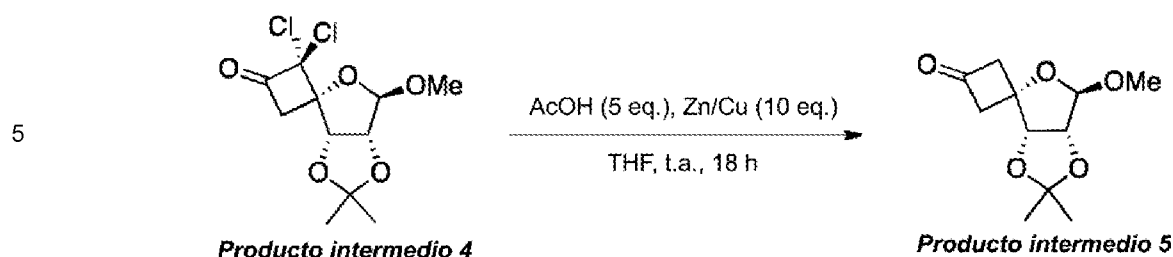
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,10 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,68 (d,  $J=5,7$  Hz), 3,61 (dd,  $J= 28,2, 18,7$ , 2H), 3,52 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,34 ppm (s, 3H).

60

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,6, 113,5, 110,0, 91,1, 87,6, 85,3, 81,2, 57,3, 50,0, 26,5, 25,5 ppm

Preparación del producto intermedio 5

65

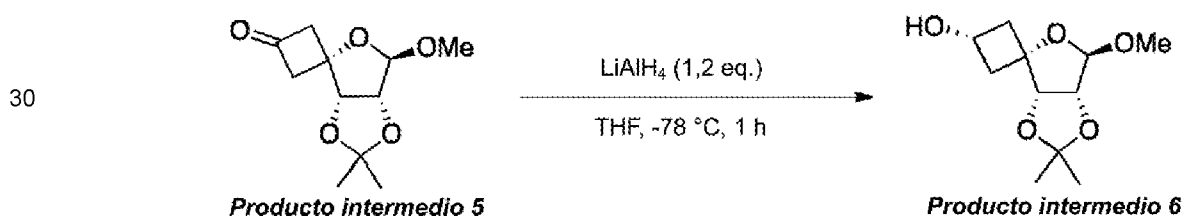


15 El **producto intermedio 4** (6,77 g, 22,8 mmol, 1,00 eq) se disolvió en THF (90 ml) y se añadió ácido acético glacial (6,52 ml, 11,4 mmol, 5 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de la pareja cinc-cobre (14,9 g, 0,228 mol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite, se enjuagó con THF (50 ml) y el filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El aceite resultante se volvió a disolver en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 2x 100 ml) y salmuera (3 x 90 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 5** (3,66 g, 15,9 mmol; 70 % de rendimiento en 2 etapas a partir del **producto intermedio 3**).

20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,94 (s, 1H), 4,67 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=18,7, 5,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (dd, J=19,5, 5,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=18,3, 4,7 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=18,3, 5,7 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,31 ppm (s, 3H)

25 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,7, 113,1, 108,7, 85,7, 84,5, 78,5, 59,2, 55,2, 54,7, 26,5, 25,4 ppm

Preparación del producto intermedio 6

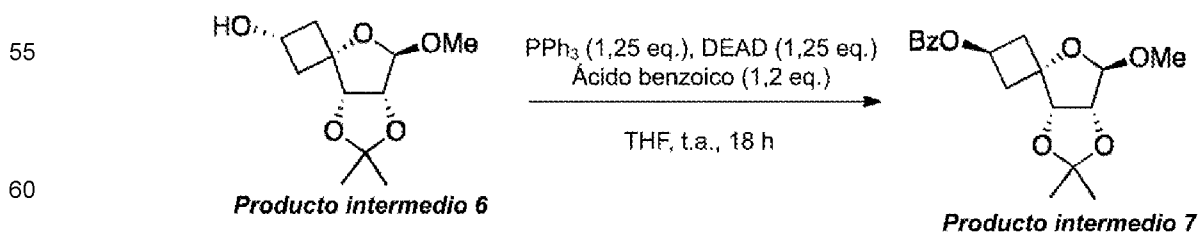


40 El **producto intermedio 5** (1,00 g, 4,38 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (30 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió hidruro de litioaluminio (199 mg; 5,70 mmol; 1,20 eq.) de forma fraccionada durante 10 minutos a la mezcla de reacción enfriada. Después de 1 hora a -78 °C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró sobre celite y el filtrado se concentró en vacío a un volumen mínimo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (300 ml) y se lavó con HCl (ac. 0,5 M, 2x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 1 x 100 ml) y salmuera (2x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 95:5). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 6** (702 mg, 3,07 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,79 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,02 (quin., J=7,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (dt, J=12,5, 6,6 Hz, 1H), 2,43 (dt, J=12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,24 (dd, J=10,6, 6,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, J=11,0, 6,5 Hz), 1,39 (s, 3H), 1,29 ppm (s, 3H)

50 <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 112,7, 107,6, 85,5, 84,6, 78,3, 60,1, 55,0, 46,5, 40,4, 26,5, 25,4 ppm

Preparación del producto intermedio 7



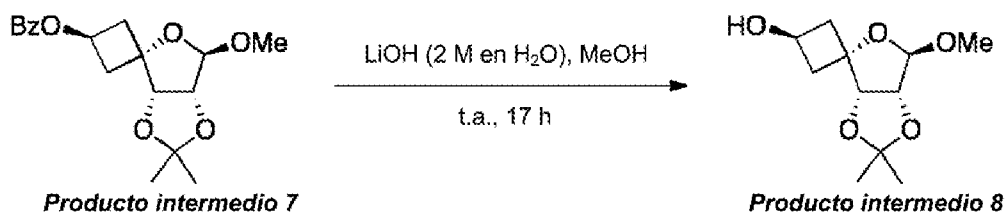
65 El **producto intermedio 6** (2,00 g, 8,70 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió ácido benzoico (1,33 g, 10,9 mmol, 1,25 eq.) seguido de trifenilfosfina (2,85 g, 10,9 mmol, 1,25 eq.) y azadicarboxilato de dietilo (1,70 ml, 10,9 mmol, 1,25 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró en vacío a un volumen mínimo. La suspensión se disolvió en EtOAc (100 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 50 ml). El producto

se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 7** (2,53 g, crudo)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,56 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,64 (ddd, *J*=13,2, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 2,31 (ddd, *J*=13,8, 4,7, 2,9 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,33 ppm (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,4, 133,2, 130,5, 129,8, 128,6, 112,6, 108,4, 85,8, 85,4, 84,0, 66,5, 55,1, 43,2, 37,5, 26,6, 25,6 ppm

Preparación del producto intermedio 8

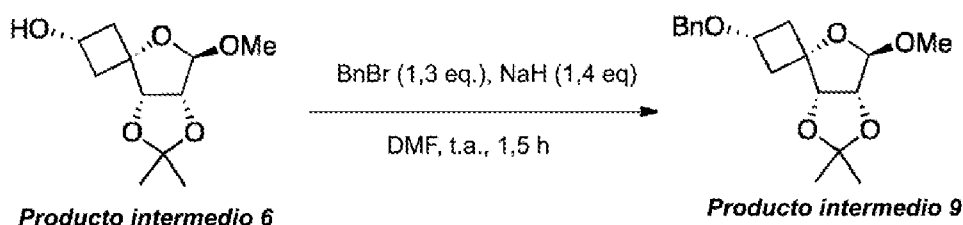


El **producto intermedio 7** (2,91 g, 8,70 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en metanol (45 ml) y se añadió hidróxido de litio (5,00 ml, 2 M en H<sub>2</sub>O). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas seguido de la eliminación del disolvente en vacío a un volumen mínimo. La suspensión se disolvió en EtOAc (100 ml) y se añadió salmuera (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 95:5). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 8** (1,08 g, 4,70 mmol, 54 % de rendimiento del **producto intermedio 6**) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,86 (s, 1H), 4,67 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 ppm (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 112,5, 108,4, 86,0, 85,4, 83,8, 63,5, 55,0, 45,2, 40,2, 26,6, 25,5 ppm

Preparación del producto intermedio 9

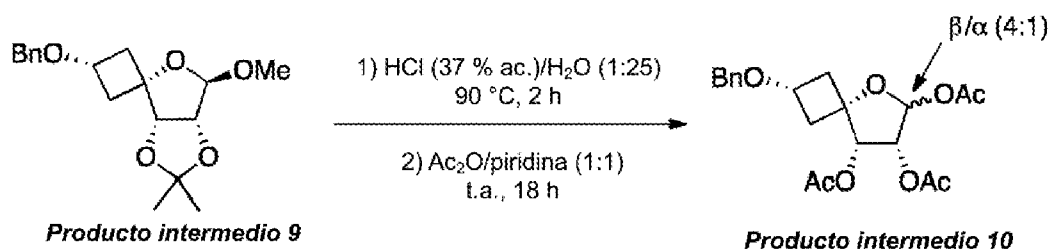


A un matraz secado a la llama se añadió hidruro de sodio (277 mg, 6,93 mmol, 1,40 eq.) y DMF anhidra (10 ml, se secó sobre tamices moleculares de 4 Å) bajo atmósfera de argón inerte. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y el **producto intermedio 6** (1,14 g; 4,95 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en DMF anhidra (12,0 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0,77 ml, 6,44 mmol, 1,30 eq.) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente añadiendo salmuera (100 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 120 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 9** deseado (890 mg, crudo).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 4,83 (s, 1H), 4,59 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,80 (quin. *J*=7,1 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,84 (dt, *J*=12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,40 (dt, *J*=12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J*=10,9, 6,6 Hz, 1H), (dd, *J*=11,9, 7,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 ppm (s, 3H)

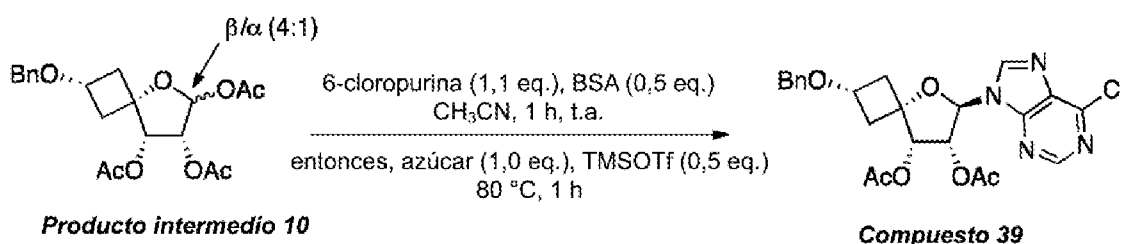
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138,2, 128,6, 128,0, 127,9, 112,6, 107,7, 85,6, 84,7, 78,8, 70,6, 65,6, 54,9, 43,9, 37,7, 26,5, 25,5 ppm

Preparación del producto intermedio 10



10 A una suspensión del **producto intermedio 9** (300 mg, 0,94 mmol, 1,00 eq.) en agua (4,8 ml) se añadió HCl (37 % ac., 0,18 ml) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. Posteriormente, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con NaOH (ac. 1 M, 5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El polvo obtenido se disolvió en piridina (1,5 ml) seguido de la adición de anhídrido acético (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó en EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 95:5 hasta 0:100). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 10** (150 mg, 0,38 mmol, 41 % de rendimiento) como una mezcla 4:1 de isómeros β:α.

Preparación del Compuesto 39

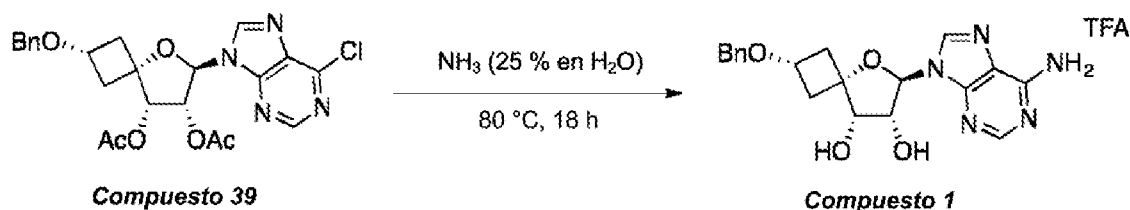


35 Se pesó 6-cloropurina (130 mg, 0,84 mmol; 1,10 eq.) en un vial secado en horno y se añadió acetonitrilo anhidro (2,5 ml, se secó sobre tamices moleculares de 4 Å) seguido de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,10 ml, 0,39 mmol, 0,50 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente durante la cual se obtuvo una solución homogénea. Posteriormente, el resto de azúcar del **producto intermedio 10** (306 mg; 0,78 mmol, 1,00 eq.) disuelto en acetonitrilo anhidro (2,2 ml) se añadió a la mezcla seguido de la adición gota a gota de TMSOTf (0,07 ml, 0,39 mmol, 0,50 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó en EtOAc (80 ml). NaHCO<sub>3</sub> (ac sat. 50 ml) se añadió y el producto se extrajo con EtOAc (3x 80 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y el filtrado se concentró en vacío en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 95:5 hasta 0:100). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **Compuesto 39** (344 mg, 0,71 mmol, 91 % de rendimiento)

45 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 5H), 6,21 (m, 1H), 6,06 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,43 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (quin., J=6,9 Hz, 1H), 2,79 (dt, J=12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,63 (dt, J=12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,35 (dd, J= 11, 7, 6,6 Hz, 1H), 2,25 (dd, J= 11,9, 6,7 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,94 ppm (s, 3H)

50 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,0, 169,4, 152,3, 151,7, 151,5, 144,4, 137,8, 132,8, 128,6, 128,0, 86,4, 79,4, 75,4, 72,9, 71,0, 64,1, 43,4, 39,0, 20,7, 20,5 ppm

Preparación del Compuesto 1



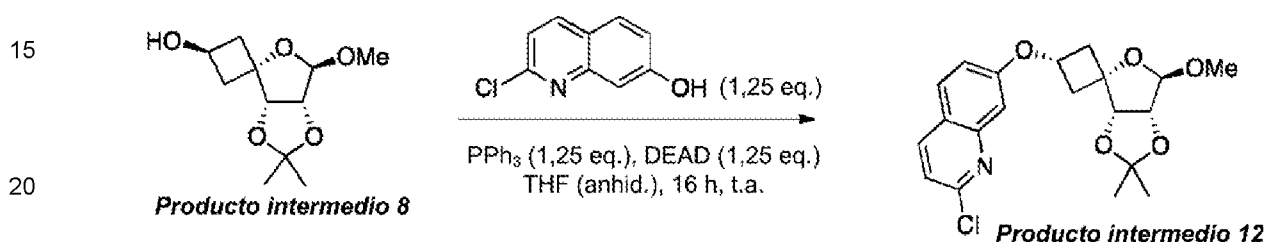
65 El **Compuesto 39** (45 mg, 0,09 mmol; 1,00 eq.) se suspendió en amoníaco acuoso (1,5 ml) y se calentó hasta 80 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo en EtOAc (3 x 15 ml) con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante

HPLC preparatoria (elución de gradiente: 0,1 % de TFA en CH<sub>3</sub>CN / 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 1** (8,0 mg; una sal de TFA, número de equivalentes no determinado) como un polvo blanco.

5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 5H), 5,94 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J*=5,9, 3,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,96 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 3,73 (quin., *J*=6,9 Hz, 1H), 2,91 (dt, *J*=12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,63 (dt, *J*=12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J*=11,2, 6,4 Hz, 1H), 2,05 ppm (dd, *J*=11,3, 6,5 Hz, 1H)

10 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD) δ 161,6 (q, *J*=34,4 Hz, TFA), 152,0, 149,2, 146,0, 142,5, 138,2, 128,2, 127,8, 127,5, 119,6 (TFA), 88,6, 80,0, 75,6, 74,3, 70,3, 64,6, 43,0, 38,2 ppm

Preparación del producto intermedio 12

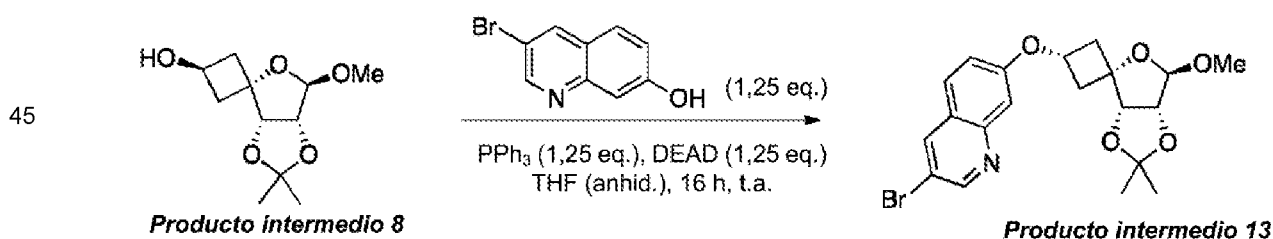


25 El **producto intermedio 8** (90,0 mg, 0,391 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (5,00 ml) y se añadió trifetilfosfina (128 mg, 0,489 mmol, 1,25 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de 2-cloro-7-quinolinol (87,8 mg, 0,489 mmol, 1,25 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,08 ml, 0,489 mmol, 1,25 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la solución se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 hasta 1:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 12** (142 mg, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

35 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 4,48-4,59 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,17-3,28 (m, 1H), 2,75 (dt, *J*=12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J*=12,6, 7,5 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J*=12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,37 ppm (s, 3H)

40 <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159,1, 151,0, 149,5, 138,3, 128,6, 122,0, 120,1, 119,8, 112,6, 108,2, 107,5, 85,3, 84,4, 79,0, 64,9, 54,7, 43,7, 37,6, 26,3, 25,2 ppm

Preparación del producto intermedio 13

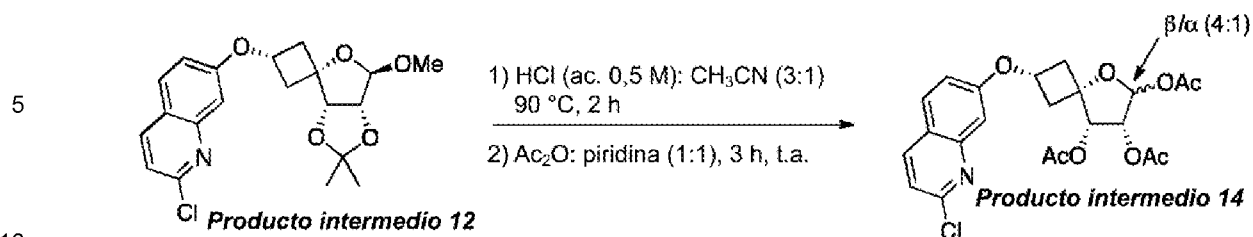


55 El **producto intermedio 8** (112 mg, 0,486 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (3,50 ml) y se añadió trifetilfosfina (159 mg, 0,608 mmol, 1,25 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de 3-bromo-7-quinolinol (136 mg, 0,608 mmol, 1,25 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,10 ml, 0,608 mmol, 1,25 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la solución se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 hasta 1:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 13** (184 mg, 87 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

60 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,64 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (dt, *J*=12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,74 (dt, *J*=12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J*=12,4, 7,3 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J*=12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,35 ppm (s, 3H)

65 <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158,4, 151,4, 147,8, 136,8, 128,0, 124,3, 121,0, 114,6, 112,6, 108,8, 107,5, 85,3, 84,4, 79,0, 64,9, 54,8, 43,8, 37,6, 26,3, 25,2 ppm

Preparación del producto intermedio 14

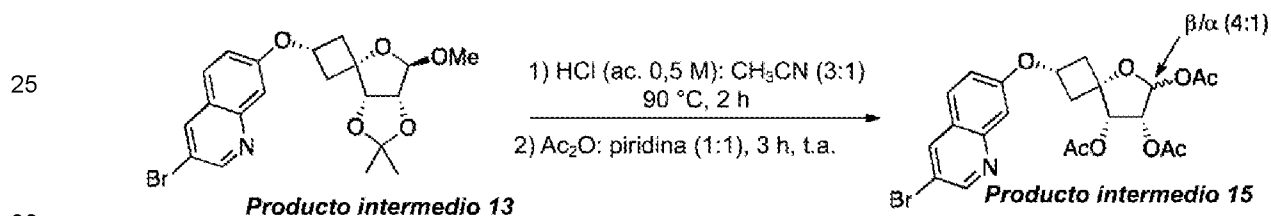


15

El **producto intermedio 12** (143 mg, 0,369 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (2,00 ml) y se añadió HCl (0,5 M en H<sub>2</sub>O, 6,00 ml). La solución se calentó hasta 90 °C durante 2 horas y se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se concentró en vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido de color blanco que se disolvió directamente en piridina (4,00 ml) y anhídrido acético (4,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó con tolueno hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 a 0:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 14** deseado (107 mg, 62 % de rendimiento en 2 etapas) como una mezcla 4:1 de isómeros β:α.

20

Preparación del producto intermedio 15

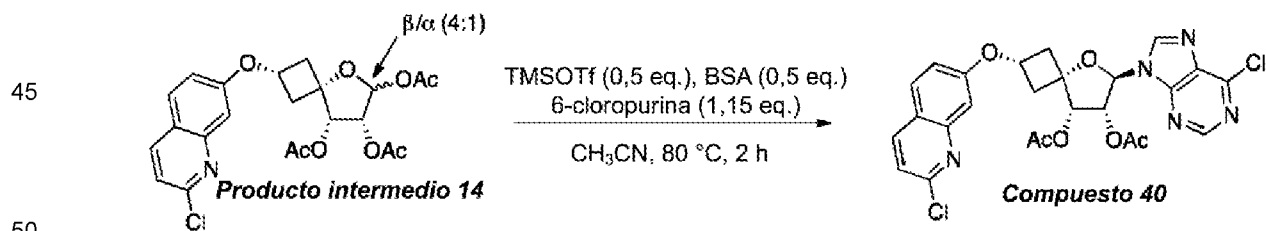


35

El **producto intermedio 13** (209 mg, 0,479 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (3,00 ml) y se añadió HCl (0,5 M en H<sub>2</sub>O, 9,00 ml). La solución se calentó hasta 90 °C durante 2 horas y se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se concentró en vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido de color blanco que se disolvió directamente en piridina (6,00 ml) y anhídrido acético (6,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó con tolueno hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 a 0:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 15** deseado (199 mg, 82 % de rendimiento en 2 etapas) como una mezcla 4:1 de isómeros β:α.

40

Preparación del Compuesto 40



55

Se añadió 6-cloropurina (40,9 mg, 0,265 mmol, 1,15 eq.) a un vial secado en horno y se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1,00 ml) seguido de la adición de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,03 ml, 0,115 mmol, 0,50 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el **producto intermedio 14** (107 mg, 0,230 mmol, 1,00 eq.) disuelto en CH<sub>3</sub>CN (1,50 ml) se añadió seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,02 ml, 0,115 mmol, 0,50 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **Compuesto 40** (140 mg, crudo).

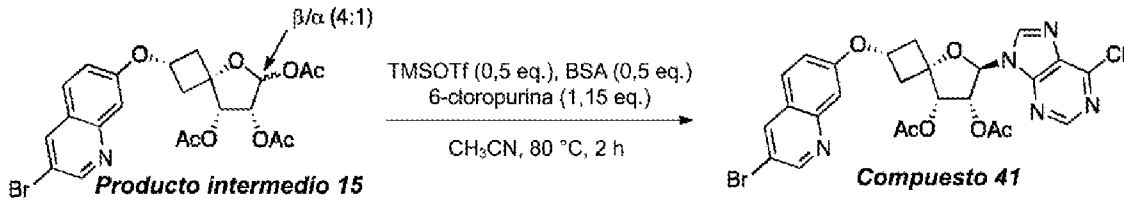
60

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 6,29 (dd, *J*=6,0, 4,6 Hz, 1H), 6,09 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 5,63 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,46 (quin, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,18 (dt, *J*=13,0, 6,3 Hz, 1H), 3,07 (dt, *J*=12,7, 6,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J*=13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J*=12,8, 7,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,99 ppm (s, 3H)

65

<sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169,8, 169,3, 158,7, 152,1, 151,4, 151,1, 151,0, 149,3, 144,4, 138,4, 132,5, 128,8, 122,0, 120,1, 120,0, 107,9, 86,6, 79,3, 74,7, 72,6, 63,1, 42,6, 39,0, 20,6, 20,3 ppm

## Preparación del Compuesto 41

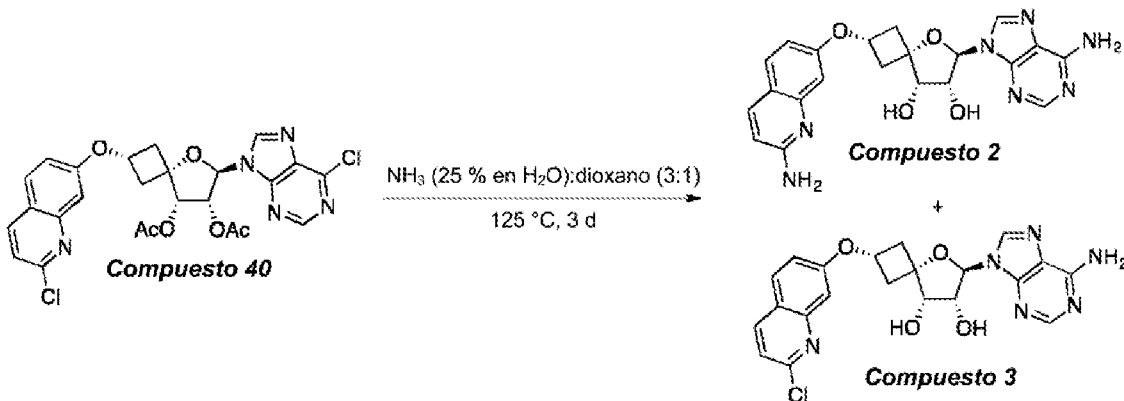


15 Se añadió 6-cloropurina (69,5 mg, 0,450 mmol, 1,15 eq.) a un vial secado en horno y se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1,20 ml) seguido de la adición de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,05 ml, 0,196 mmol, 0,50 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el **producto intermedio 15** (199 mg, 0,391 mmol, 1,00 eq.) disuelto en CH<sub>3</sub>CN (2,00 ml) se añadió seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,04 ml, 0,196 mmol, 0,50 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **Compuesto 41** (272 mg, crudo).

25 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,80 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 6,36 (dd, *J*=6,2, 4,8 Hz, 1H), 6,15 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 5,69 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,54 (quin, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,01-3,18 (m, 1H), 2,73 (dd, *J*=12,8, 7,0 Hz, 1H), 2,50 (dd, *J*=12,8, 7,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 ppm (s, 3H)

30 <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169,8, 169,2, 158,1, 152,1, 151,5, 151,4, 151,1, 147,6, 144,4, 137,0, 132,6, 128,2, 124,5, 121,0, 114,7, 108,5, 86,5, 79,4, 74,9, 72,5, 63,1, 60,3, 42,7, 39,0, 20,6, 20,3 ppm

## Preparación de los Compuestos 2 y 3



50 El **Compuesto 40** (140 mg, crudo) se disolvió en 1,4-dioxano (10,0 ml) y se añadió amoníaco (30,0 ml, 25 % en H<sub>2</sub>O). La mezcla se calentó hasta 125 °C en un reactor de presión durante 3 días, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno hasta secarse y se realizó una purificación mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH + 0,4 iPrNH<sub>2</sub>) produciendo el **compuesto 2** deseado (21,7 mg, 21 % de rendimiento en 2 etapas) y el **compuesto 3** (17,8 mg, 17 % de rendimiento en 2 etapas)

55 <sup>1</sup>H NMR Compuesto 2 (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,27-8,34 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (dd, *J*=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,33 (br s, 2H), 5,89 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,46 (quin, *J*=6,5 Hz, 1H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 3H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,12 ppm (dd, *J*=12,1, 7,0 Hz, 1H)

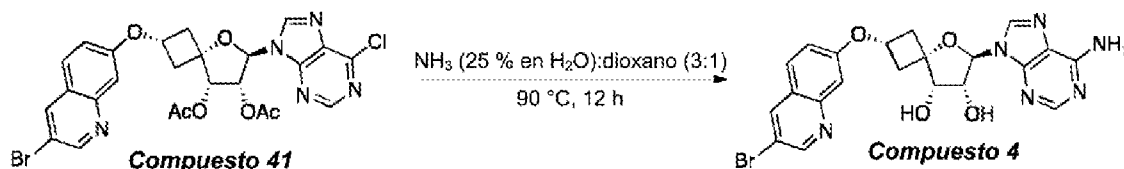
60 <sup>13</sup>C NMR Compuesto 2 (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 158,4, 157,9, 156,0, 152,5, 149,6, 149,2, 140,0, 136,6, 128,6, 119,4, 117,5, 112,7, 109,7, 106,4, 87,0, 79,1, 74,8, 72,7, 63,2, 48,6, 43,2, 38,4 ppm

65 <sup>1</sup>H NMR Compuesto 3 (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,34 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,21-7,32 (m, 4H), 5,90 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,56 (br d, *J*=4,0 Hz, 1H), 5,52 (br d, *J*=6,4 Hz,

1H), 5,06 (br q,  $J=4,2$  Hz, 1H), 4,59 (quin,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,24 (dt,  $J=12,1, 6,1$  Hz, 1H), 3,07 (dt,  $J=11,9, 5,9$  Hz, 1H), 2,29 (dd,  $J=12,2, 6,9$  Hz, 1H), 2,17 ppm (dd,  $J=12,0, 7,2$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR Compuesto 3 (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 158,9, 156,0, 155,9, 152,5, 150,1, 149,6, 149,0, 140,0, 139,5, 129,3, 121,8, 119,9, 119,8, 119,3, 107,8, 87,0, 79,0, 74,7, 72,6, 63,8, 43,0, 38,1$  ppm

Preparación del Compuesto 4

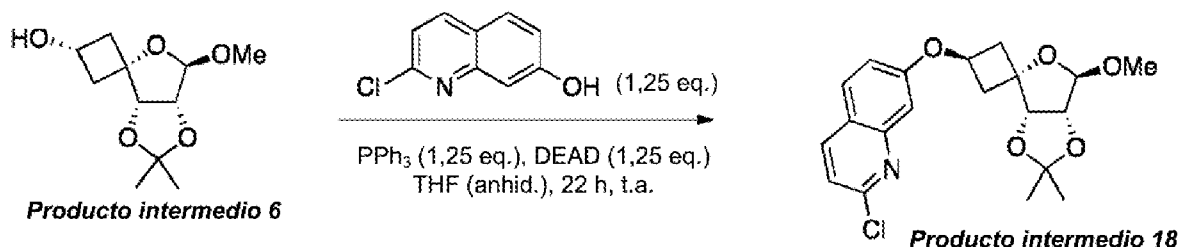


El **Compuesto 41** (270 mg, crudo) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió amoníaco (4,5 ml, 25 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla se calentó hasta 90 °C en un reactor de presión durante 12 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno hasta secarse y se realizó una purificación mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil:  $\text{CO}_2$ , iPrOH + 0,4 iPrNH $_2$ ) produciendo el **compuesto 4** deseado (85,8 mg, 44 % de rendimiento en 2 etapas).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,86$  (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 3H), 5,90 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 5,49-5,60 (m, 1H), 5,04 (dd,  $J=6,6, 4,2$  Hz, 1H), 4,59 (quin,  $J=6,7$  Hz, 1H), 4,15 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,23 (dt,  $J=12,0, 6,0$  Hz, 1H), 3,05 (dt,  $J=11,9, 5,9$  Hz, 1H), 2,30 (br dd,  $J=12,1, 6,8$  Hz, 1H), 2,17 ppm (dd,  $J=12,1, 7,0$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 158,7, 156,5, 156,4, 153,0, 151,5, 150,1, 148,0, 137,6, 129,3, 124,6, 121,2, 119,8, 119,8, 114,6, 109,0, 87,5, 79,5, 75,2, 73,1, 64,3, 43,5, 38,6$  ppm

Preparación del producto intermedio 18

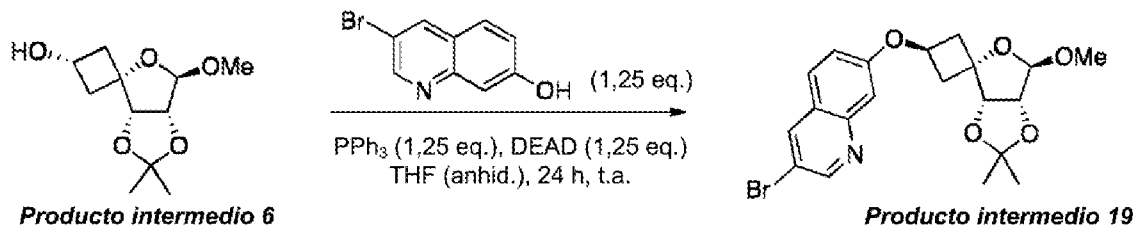


El **producto intermedio 6** (250 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (7,50 ml) y se añadió trifetilfosfina (342 mg, 1,30 mmol, 1,25 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de 2-cloro-7-quinolinol (234 mg, 1,30 mmol, 1,25 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,20 ml, 1,30 mmol, 1,25 eq) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, la solución se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 1:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 18** (224 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,00$  (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 7,09-7,33 (m, 3H), 4,92-5,01 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,68 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,35 (dt,  $J=12,0, 1,9$  Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,21-1,21 ppm (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159,3, 151,0, 149,5, 138,4, 128,6, 122,0, 120,4, 119,8, 112,3, 108,3, 108,2, 85,6, 85,1, 83,5, 68,3, 54,9, 42,6, 36,9, 26,3, 25,3$  ppm

Preparación del producto intermedio 19

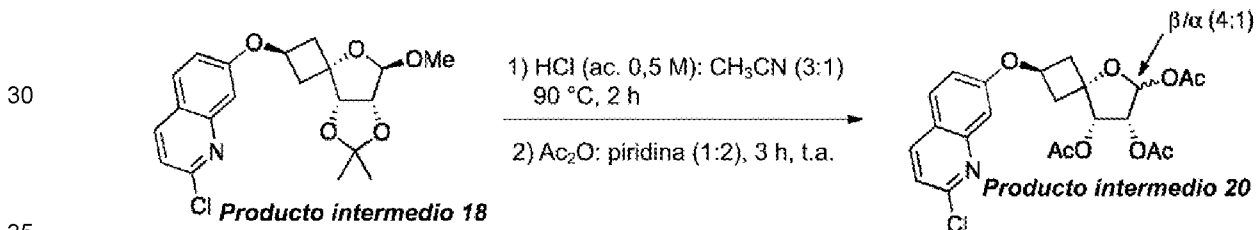


10 El **producto intermedio 6** (250 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (7,50 ml) y se añadió trifenilfosfina (342 mg, 1,30 mmol, 1,25 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de 3-cloro-7-quinolinol (292 mg, 1,30 mmol, 1,25 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,20 ml, 1,30 mmol, 1,25 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, la solución se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 1:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 19** (270 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 4,92-5,01 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,66 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,79 (dt, *J*=5,6, 1,4 Hz, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,35 (ddd, *J*=13,8, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,31 ppm (s, 3H)

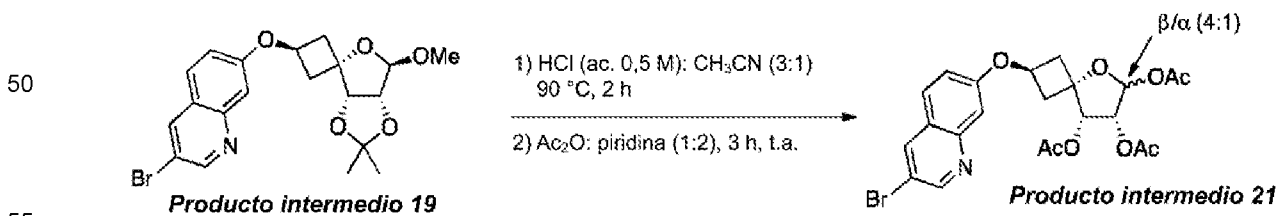
20 <sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 158,6, 151,3, 147,8, 136,8, 128,0, 124,3, 121,2, 114,5, 112,3, 108,9, 108,2, 85,6, 85,1, 83,6, 68,2, 54,9, 42,6, 37,0, 26,3, 25,3 ppm

25 Preparación del producto intermedio 20



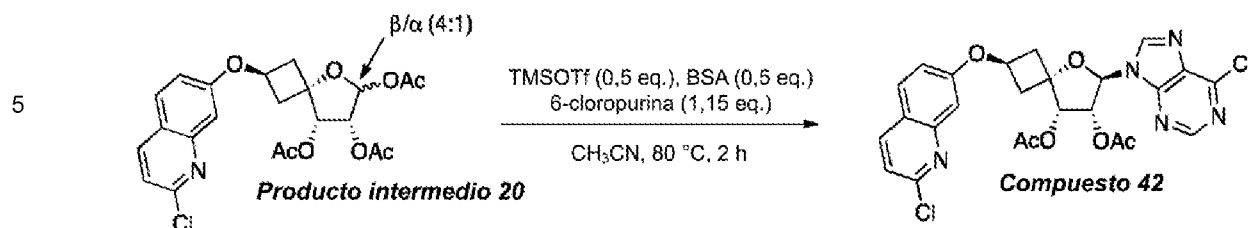
35 El **producto intermedio 18** (218 mg, 0,557 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (3,00 ml) y se añadió HCl (0,5 M en H<sub>2</sub>O, 9,00 ml). La solución se calentó hasta 90 °C durante 2 horas y se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se concentró en vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido de color blanco que se disolvió directamente en piridina (6,00 ml) y anhídrido acético (3,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó con tolueno hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 a 1:4). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 20** deseado (130 mg, 50 % de rendimiento en 2 etapas) como una mezcla 4:1 de isómeros β:α.

45 Preparación del producto intermedio 21



55 El **producto intermedio 19** (268 mg, 0,615 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (3,00 ml) y se añadió HCl (0,5 M en H<sub>2</sub>O, 9,00 ml). La solución se calentó hasta 90 °C durante 2 horas y se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se concentró en vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido de color blanco que se disolvió directamente en piridina (6,00 ml) y anhídrido acético (3,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó con tolueno hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 a 1:4). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 21** deseado (200 mg, 64 % de rendimiento en 2 etapas) como una mezcla 4:1 de isómeros β:α.

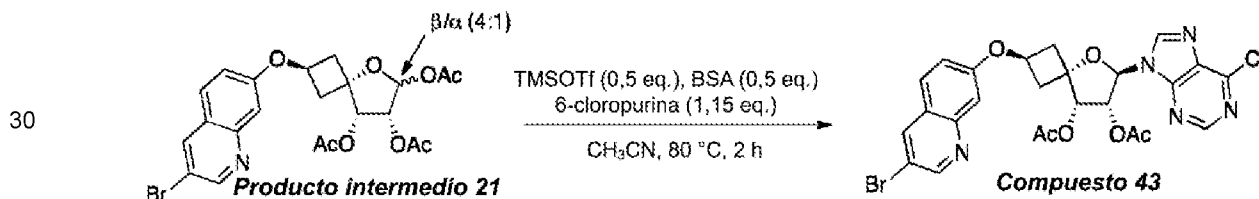
65 Preparación del Compuesto 42



15 Se añadió 6-cloropurina (49,4 mg, 0,320 mmol, 1,15 eq.) a un vial secado en horno y se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1,20 ml) seguido de la adición de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,03 ml, 0,139 mmol, 0,50 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el **producto intermedio 20** (129 mg, 0,278 mmol, 1,00 eq.) disuelto en CH<sub>3</sub>CN (1,80 ml) se añadió seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,03 ml, 0,139 mmol, 0,50 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **Compuesto 42** (164 mg, crudo).

20 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 3H), 6,36 (dd, J=6,4, 4,6 Hz, 1H), 6,13 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 4,93 (dq, J=7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J=13,6, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 ppm (s, 3H)

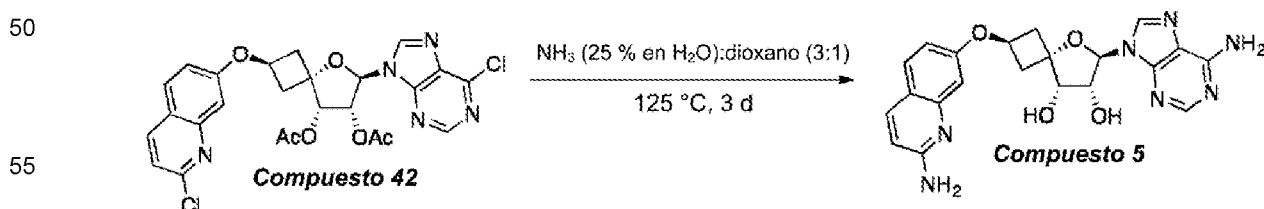
25 Preparación del Compuesto 43



40 Se añadió 6-cloropurina (69,9 mg, 0,452 mmol, 1,15 eq.) a un vial secado en horno y se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1,50 ml) seguido de la adición de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,05 ml, 0,197 mmol, 0,50 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el **producto intermedio 21** (200 mg, 0,393 mmol, 1,00 eq.) disuelto en CH<sub>3</sub>CN (2,50 ml) se añadió seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,04 ml, 0,197 mmol, 0,50 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **Compuesto 43** (250 mg, crudo).

45 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,82-8,85 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 6,35 (dd, J=6,2, 4,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,96 (dq, J=7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J=13,5, 6,8, 3,5 Hz, 1H), 2,65-2,94 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 ppm (s, 3H)

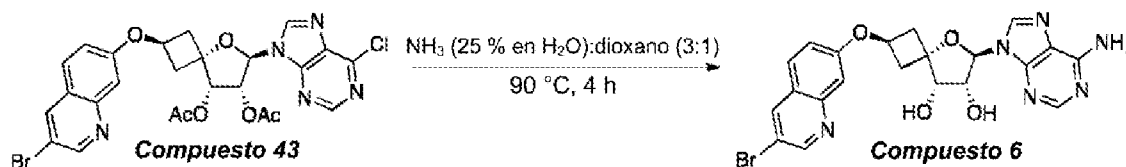
50 Preparación del Compuesto 5



65 El **Compuesto 42** (164 mg, crudo) se disolvió en 1,4-dioxano (10,0 ml) y se añadió amoníaco (30,0 ml, 25 % en H<sub>2</sub>O). La mezcla se calentó hasta 125 °C en un reactor de presión durante 3 días, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno hasta secarse y se realizó una purificación mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0,4 iPrNH<sub>2</sub>) produciendo el **Compuesto 5** deseado (12,9 mg, 11 % de rendimiento durante 2 etapas del **producto intermedio 20**)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,75 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,28-6,39 (m, 2H), 5,90 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,99 (dd, J=6,8, 4,2 Hz, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 4,09 (d, J=4,2 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J=13,2, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,54 (dd, J=7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,43 ppm (dt, J=13,4, 3,8 Hz, 1H) <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 158,5, 157,9, 156,0, 152,5, 149,6, 149,3, 140,2, 136,5, 128,6, 119,4, 117,4, 112,7, 109,7, 106,6, 87,1, 83,3, 75,6, 72,5, 66,6, 41,2, 37,0 ppm

## Preparación del Compuesto 6

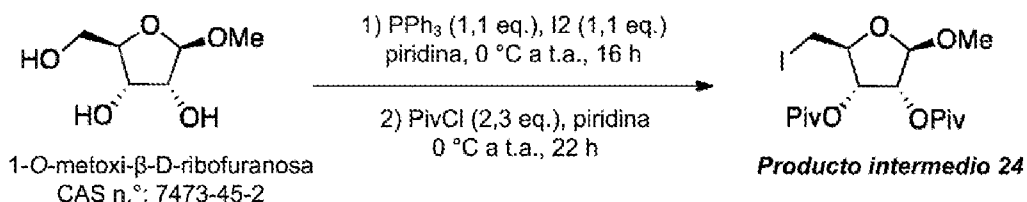


El **Compuesto 43** (250 mg, crudo) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió amoníaco (4,5 ml, 25 % en H<sub>2</sub>O). La mezcla se calentó hasta 80 °C en un reactor de presión durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno hasta secarse y se realizó una purificación mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0,4 iPrNH<sub>2</sub>) produciendo el **compuesto 6** deseado (113 mg, 58 % de rendimiento del **producto intermedio 21**)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,85 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 5,92 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,33-5,55 (m, 2H), 4,80-5,11 (m, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 4,12 (t, J=4,3 Hz, 1H), 2,85 (ddd, J=13,3, 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,60 (ddd, J=13,6, 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,44-2,50 ppm (m, J=3,7, 3,7 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 158,3, 156,0, 152,5, 151,0, 149,6, 147,4, 140,1, 137,0, 128,8, 124,1, 120,7, 119,4, 114,0, 108,7, 87,2, 83,2, 75,5, 72,5, 67,3, 41,0, 36,9 ppm

## Preparación del producto intermedio 24

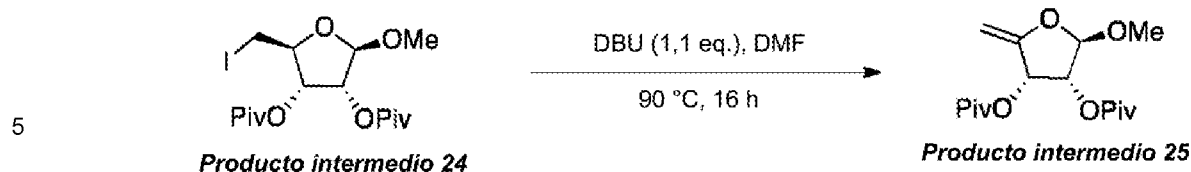


Se disolvió 1-O-metoxi-β-D-ribofuranosa (25,3 g, 154 mmol, 1,00 eq.) en piridina (253 ml) y se añadió trifetilfosfina (44,4 g, 169 mmol, 1,10 eq.) de forma fraccionada. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió yodo (42,9 g, 169 mmol, 1,10 eq.) de forma fraccionada durante un período de 40 minutos. La solución se enfrió a 0 °C durante 20 minutos adicionales después de la adición de los reactivos antes de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (43,5 ml, 354 mmol, 2,30 eq.) a través de un embudo de goteo de presión ecualizada durante un período de 1,5 horas a la mezcla de agitación. Después de la adición del reactivo, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 22 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó con tolueno (2x 300 ml). A la suspensión de color pardo restante se añadió n-heptano (1 l) sobre el que precipitaron los óxidos de trifetilfosfina. La mezcla se sonicó durante 1 hora y el material sólido se filtró y se lavó con n-heptano (300 ml). El filtrado se concentró en vacío hasta un volumen mínimo para producir un jarabe amarillo. Posteriormente, el jarabe se volvió a disolver en EtOAc (500 ml) y se lavó con una solución de sodiosulfato (ac. sat. 1x 250 ml) y salmuera (1x 250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 24** (49,0 g, 72 % de rendimiento crudo) que solidificó al reposar a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=6,3, 4,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,24 (q, J=6,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (dd, J=6,5, 4,9 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,21 ppm (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,0, 176,8, 106,1, 80,3, 75,2, 74,9, 55,3, 38,8, 38,6, 27,1, 6,7 ppm

## Preparación del producto intermedio 25

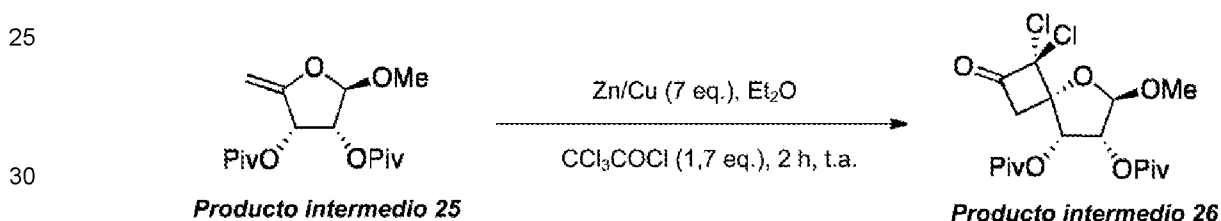


10 El **producto intermedio 24** (47,8 g, 108 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en DMF (500 ml) y DBU (17,8 ml, 119 mmol, 1,10 eq.) se añadió de una vez a la mezcla de agitación que se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío a aproximadamente 250 ml. Posteriormente, la solución marrón se diluyó en *n*-heptano (1,5 l) y se lavó con salmuera (3 x 750 ml). La fase orgánica resultante se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 9:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 25** (30,2 g, 96,1 mmol, 89 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,76 (dt, *J*=5,1, 1,9 Hz, 1H), 5,16 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,51 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,08 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,21 ppm (s, 9H)

20 <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,3, 177,2, 157,2, 106,2, 84,6, 73,2, 69,7, 56,3, 39,1, 39,0, 27,4, 27,3 ppm

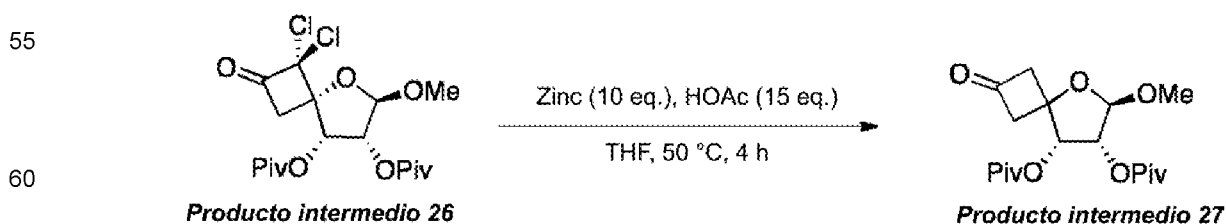
Preparación del producto intermedio 26



35 Se añadió polvo de cinc (25,0 g, 0,38 mol, 1,00 eq.) a un matraz de fondo redondo de dos bocas (500 ml) que contenía agua desmineralizada (100 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió sulfato de cobre(II) (1,85 g, 11,5 mmol, 0,03 eq.) y la solución de agitación se desgasificó y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos negros se lavaron con agua desgasificada (250 ml) y acetona desgasificada (250 ml), respectivamente. La pareja cinc-cobre se secó en vacío durante 12 horas. El **producto intermedio 25** (10,0 g, 31,8 mmol, 1,00 eq.) se pesó en un matraz secado al horno y se disolvió en dietiléter anhidro (300 ml, se secó sobre tamices moleculares de 4 Å). Posteriormente, se añadió de una vez la pareja cinc-cobre (14,6 g, 223 mmol, 7,00 eq.) a la solución de agitación en dietiléter. Se instaló un embudo de goteo ecualizado de presión secada al horno y se cargó con dietiléter anhidro (100 ml) y cloruro de tricloroacetilo (6,10 ml, 54,1 mmol, 1,70 eq.). El reactivo se añadió gota a gota durante un período de 2,5 horas y la temperatura se controló cuidadosamente para no exceder 25 °C. Después de la adición, se decantó la pareja cinc-cobre, se enjuagó con dietiléter (100 ml) y la capa orgánica se diluyó con *n*-heptano (500 ml) antes de lavarse con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 3x 300 ml) y salmuera (2x 250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío a 40 °C para dar el **producto intermedio 26** (13,2 g, crudo).

40 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,84 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 5,35 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,92 (d, *J*=18,7 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,40 (d, *J*=18,7 Hz, 1H), 1,19 ppm (s, 18H) <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,0, 176,3, 175,4, 106,0, 91,4, 83,2, 74,6, 71,2, 55,9, 52,0, 38,5, 26,8 ppm

Preparación del producto intermedio 27



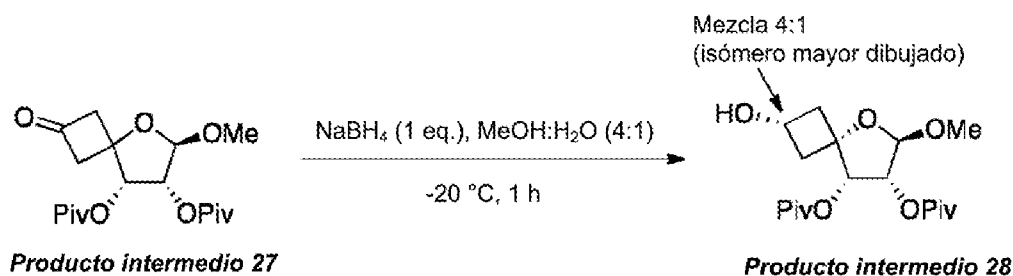
60 El **producto intermedio 26** (2,64 g, 6,21 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (45,0 ml) y se añadió ácido acético (5,33 ml, 93,1 mmol, 15,0 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de polvo de cinc (4,06 g, 62,1 mmol, 10,0 eq.) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 5 horas. Posteriormente, la solución se enfrió hasta temperatura

ambiente y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío, se volvió a disolver en EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (2x 75 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 1:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 27** (1,48 g, 4,16 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,56 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,26 (dd, J=4,4, 0,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,21 ppm (s, 9H)

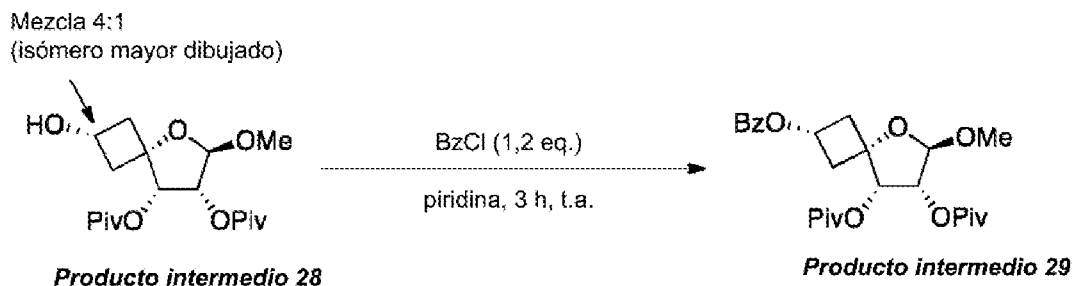
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,2, 177,2, 176,8, 105,7, 75,7, 75,1, 74,0, 58,3, 55,7, 55,5, 39,0, 38,8, 27,1 ppm

Preparación del producto intermedio 28



El **producto intermedio 27** (1,04 g, 2,92 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió agua (5 ml). La mezcla se enfrió hasta -20 °C, y se añadió borohidruro de sodio (110 mg, 2,92 mmol, 1,00 eq.) de forma fraccionada. La mezcla se agitó durante 1 hora a -20 °C y después se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (100 ml). Se añadió salmuera (40 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para el **producto intermedio 28** (1,06 g, crudo, 4:1 mezcla de diastereoisómeros).

Preparación del producto intermedio 29

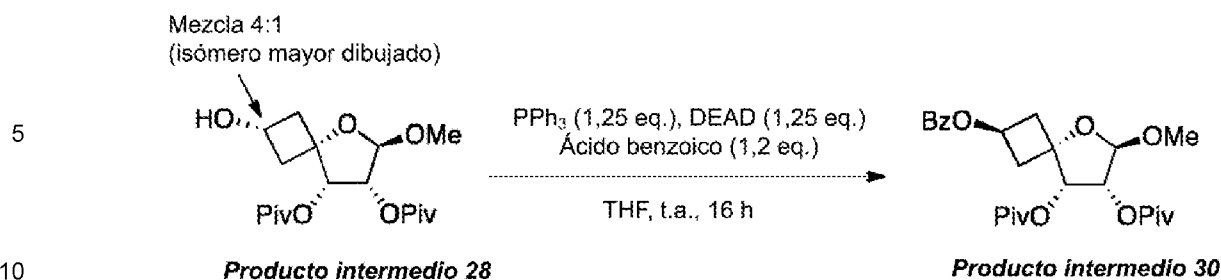


El **producto intermedio 28** (4,00 g, 11,4 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en piridina (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, se añadió cloruro de benzoilo (1,58 ml, 13,6 mmol, 1,20 eq.) gota a gota durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró en vacío hasta un volumen mínimo y se volvió a disolver en EtOAc (500 ml) y se añadió salmuera (150 ml). El producto se extrajo en EtOAc (1 x 500 ml, 2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 4:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el **producto intermedio 29** y se evaporó el disolvente para producir el **producto intermedio 29** (3,52 g, 7,62 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (dd, J=8,5, 1,2 Hz, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 5,37 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=4,4, 1,3 Hz, 1H), 4,78-4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,10 (dt, J=12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,89 (dt, J=12,9, 6,4 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,44 (dd, J=12,9, 7,4 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,21 ppm (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 117,2, 177,0, 166,0, 133,0, 129,9, 129,6, 128,4, 105,4, 77,6, 75,1, 74,5, 61,5, 55,3, 43,2, 40,2, 39,1, 38,8, 27,3, 27,1 ppm

Preparación del producto intermedio 30

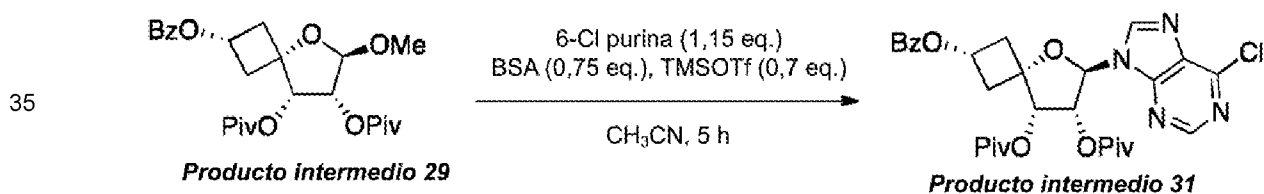


El **producto intermedio 28** (2,28 g, 6,36 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (60 ml) y se añadió ácido benzoico (932 mg, 7,63 mmol, 1,20 eq.) seguido de trifetilfosfina (2,01 g, 7,63 mmol, 1,20 eq.). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (1,15 g, 7,31 mmol, 1,20 eq.). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante 16 horas seguido de la adición de pentano (120 ml) para precipitar óxidos de trifetilfosfina. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con heptano (30 ml). Al filtrado se añadió salmuera (50 ml) y el producto se extrajo en heptano (1 x 150 ml, 2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 99:1 hasta 4:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto intermedio 30 y se evaporó el disolvente para producir el **producto intermedio 30** (1,79 g, 3,88 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98-8,04 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 5,37 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J*=4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,81 (ddd, *J*=13,4, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,20 ppm (s, 9H)

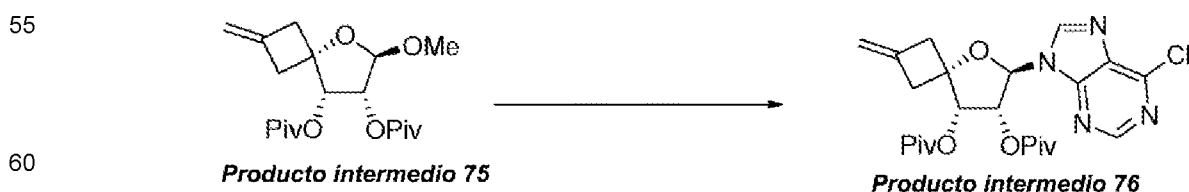
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,2, 177,0, 166,1, 133,0, 130,0, 129,6, 128,4, 105,7, 81,1, 75,1, 74,3, 65,5, 55,4, 41,3, 39,3, 39,0, 38,8, 27,2, 27,1 ppm

Preparación del producto intermedio 31



Se pesó 6-cloropurina (76,9 mg, 0,497 mmol, 1,15 eq.) en un vial de microondas secado en horno y se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,00 ml, se secó sobre tamices moleculares de 3 Å). El vial se cerró herméticamente y se añadió *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (0,084 ml, 0,324 mmol, 0,75 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, el **producto intermedio 29** (200 mg, 0,432 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en acetonitrilo anhidro (1,75 ml) y se añadió a la mezcla de agitación de la base de purina sililada. Se añadió gota a gota TMSOTf (0,06 ml, 0,303 mmol, 0,70 eq.) a temperatura ambiente a la mezcla que se calentó hasta 90 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). NaHCO<sub>3</sub> (ac sat. 20 ml) se añadió y el producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 50 ml, 1 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 95:5 hasta 1:4). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 31** (240 mg, 0,410 mmol, 95 % de rendimiento) como una espuma blanca.

Preparación del producto intermedio 76



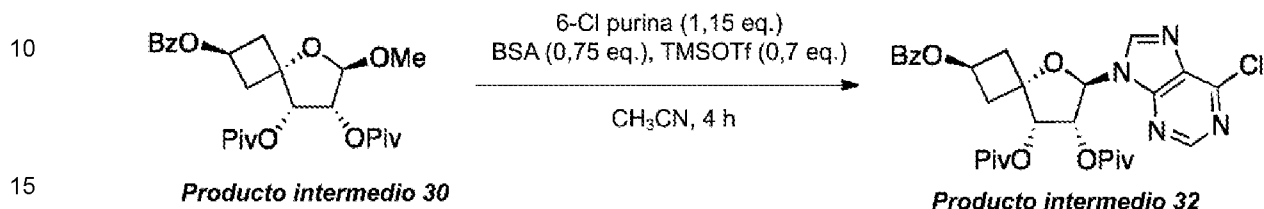
Se preparó el producto intermedio 76 según un protocolo de reacción análoga como se describe para el producto intermedio 31. Producto intermedio 76: 71 % de rendimiento, 525 mg, 1,09 mmol, espuma de color blanquecino.

65

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,19 (dd,  $J=5,7, 4,5$  Hz, 1H), 6,09 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 5,72 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 4,96 (dt,  $J=4,8, 2,3$  Hz, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,14 ppm (s, 9H).

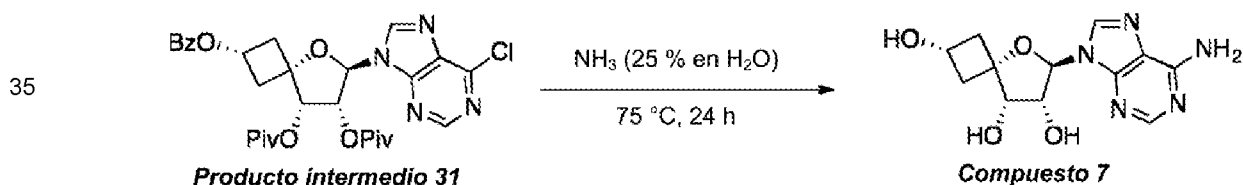
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,9, 152,2, 151,5, 151,3, 143,9, 143,9, 137,2, 132,6, 108,8, 87,4, 82,8, 74,1, 73,3, 44,3, 40,4, 39,2, 38,8, 27,3, 27,0 ppm.

Preparación del producto intermedio 32



20 Se pesó 6-cloropurina (154, 0,994 mmol, 1,15 eq.) en un vial de microondas secado en horno y se disolvió en acetonitrilo anhidro (2,00 ml, se secó sobre tamices moleculares de 3 Å). El vial se cerró herméticamente y se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,16 ml, 0,648 mmol, 0,75 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, el **producto intermedio 30** (400 mg, 0,864 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en acetonitrilo anhidro (3,50 ml) y se añadió a la mezcla de agitación de la base de purina sililada. Se añadió gota a gota TMSOTf (0,11 ml, 0,606 mmol, 0,70 eq.) a temperatura ambiente a la mezcla que se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml).  $\text{NaHCO}_3$  (ac sat. 50 ml) se añadió y el producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/ $\text{EtOAc}$  de 95:5 hasta 1:4). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 32** (460 mg, 0,786 mmol, 91 % de rendimiento) como una espuma blanca.

30 Preparación del Compuesto 7

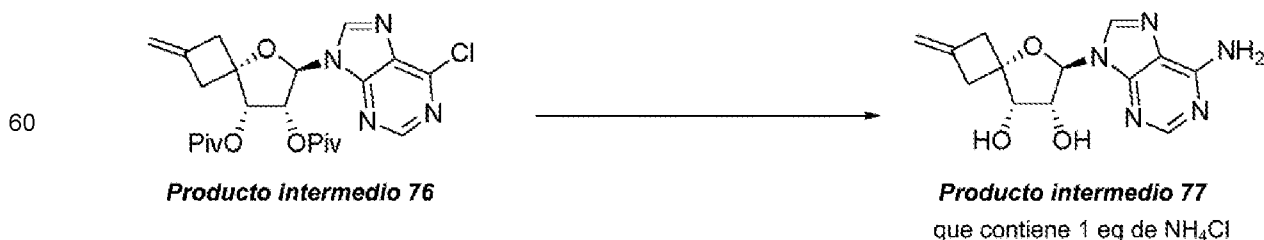


45 El **producto intermedio 31** (320 mg, 0,547 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (2,00 ml), y se añadió  $\text{NH}_3$  (8,00 ml, 25 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 24 horas en un reactor de presión, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío seguido de la coevaporación con tolueno (3x 70 ml). Posteriormente, los sólidos se lavaron mediante agitación con  $\text{CH}_3\text{CN}$  durante 1 hora seguido de centrifugación y decantación del disolvente. Este procedimiento se repitió tres veces para eliminar las impurezas de los grupos protectores. Los sólidos resultantes se secaron en vacío a 50 °C durante 18 horas para producir el **compuesto 7** (153 mg, 80 % de rendimiento) como un polvo blanco.

50  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,00 (d,  $J=6,7$  Hz, 1H), 4,96 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J=4,0$  Hz, 1H), 3,92 (quin.,  $J=7,1$  Hz, 1H), 2,98 (dt,  $J=12,3, 6,1$  Hz, 1H), 2,70 (dt,  $J=12,2, 6,1$  Hz, 1H), 2,25 (dd,  $J=10,7, 6,5$  Hz, 1H), 2,07 ppm (dd,  $J=10,9, 6,6$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$  152,8, 150,5, 146,5, 143,9, 120,9, 89,8, 80,7, 76,7, 75,6, 59,0, 46,6, 41,7 ppm

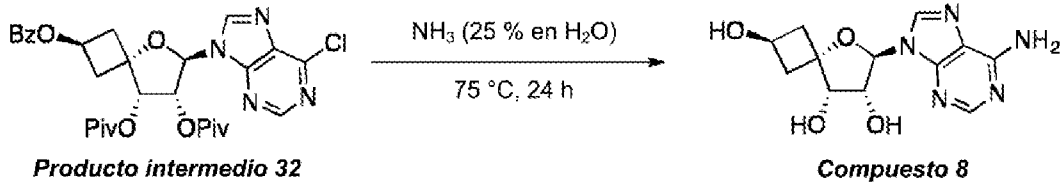
55 Preparación del producto intermedio 77



El producto intermedio 77 se preparó según un protocolo de reacción análoga como se describe para la síntesis del compuesto 7. Producto intermedio 77: 90 % de rendimiento, 270 mg, 0,789 mmol de sal de color blanquecino (que contiene 1 eq de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,85-5,94 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H), 5,05 (br s, 1H), 4,87 (br d,  $J$ = 1,6 Hz, 2H), 3,98 (br d,  $J$ = 3,7 Hz, 1H), 3,13 (br d,  $J$ = 15,9 Hz, 1H), 2,89 (br d,  $J$ = 2,0 Hz, 2H), 2,69 ppm (br dd,  $J$ = 16,3, 2,4 Hz, 1H).

Preparación del Compuesto 8

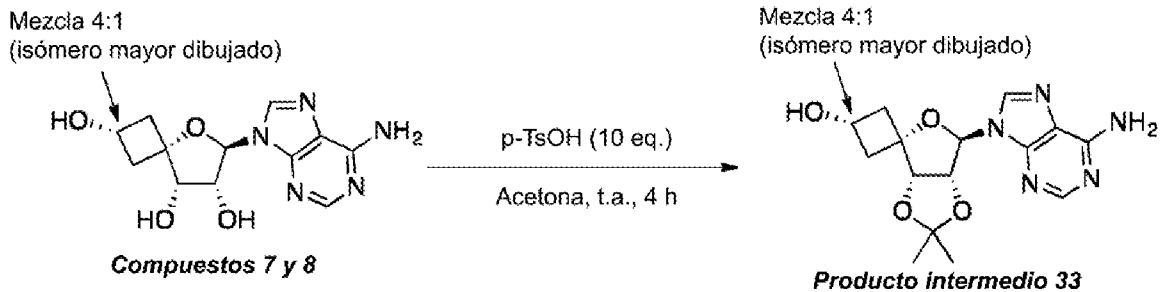


El **producto intermedio 32** (340 mg, 0,581 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (2,00 ml), y se añadió  $\text{NH}_3$  (8,00 ml, 25 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 24 horas en un reactor de presión, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío seguido de la coevaporación con tolueno (3x 70 ml). Posteriormente, los sólidos se lavaron mediante agitación con  $\text{CH}_3\text{CN}$  durante 1 hora seguido de centrifugación y decantación del disolvente. Este procedimiento se repitió tres veces para eliminar las impurezas de los grupos protectores. Los sólidos resultantes se secaron en vacío a 50 °C durante 18 horas para producir el **compuesto 8** (169 mg, 84 % de rendimiento) como un polvo blanco.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,02 (d,  $J$ =6,3 Hz, 1H), 4,90 (dd,  $J$ =5,4, 3,6 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,21 (d,  $J$ =4,5 Hz, 1H), 2,64 (dt,  $J$ =12,3, 6,5 Hz, 1H), 2,70 (ddd,  $J$ =13,3, 5,5, 3,1 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,23 ppm (ddd,  $J$ =12,9, 5,3, 3,1 Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$  153,0, 150,3, 147,0, 143,9, 120,8, 90,1, 85,7, 77,2, 75,4, 62,7, 44,6, 40,8 ppm

Preparación del producto intermedio 33



Una mezcla 4:1 de los **compuestos 7 y 8** (500 mg, 1,44 mmol, 1,00 eq.) (mezcla preparada a través de un protocolo de reacción análoga como se usa para el producto intermedio 29) se suspendió en acetona (75 ml) y se añadió de una vez ácido 4-metilbencenosulfónico (2,74 g, 14,4 mmol, 10,0 eq.). La mezcla amarilla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente antes de enfriar con hielo se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (ac. sat. 45 ml). La solución se concentró hasta un volumen mínimo, se coevaporó hasta secarse con tolueno seguido de la adición de acetona (50 ml). La suspensión se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtró para eliminar las sales. El filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 100:0 a 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 33** (264 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

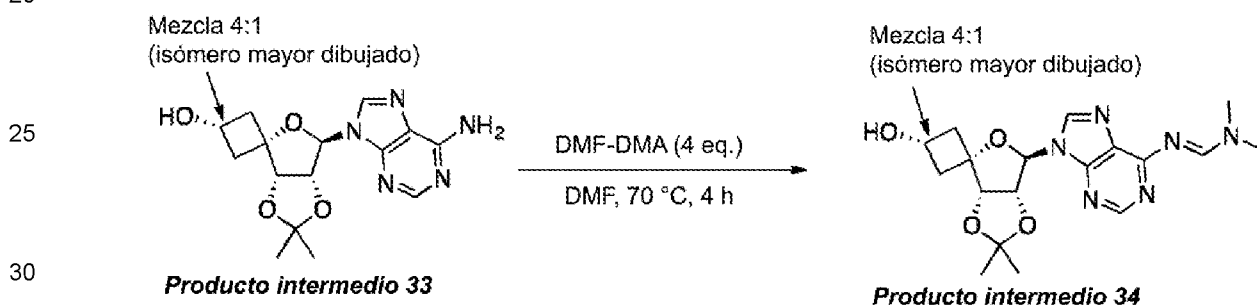
Preparación del producto intermedio 78



10 Se preparó el producto intermedio 78 según un protocolo de reacción análoga como se describe para el producto intermedio 33. Producto intermedio 78: 90 % de rendimiento, 475 mg, 1,38 mmol, sólido pegajoso amarillo.

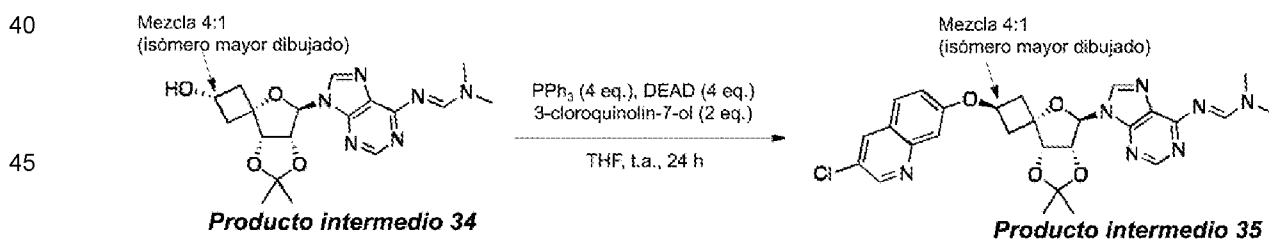
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,15 (br. s. 2H), 6,04 (s, 1H, 1'), 5,87 (d, J=5,9 Hz, 1H, 2'), 5,07 (d, J=5,9 Hz, 1H, 3'), 4,88 (quin, J=2,4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 4,80 (quin, J=2,4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 3,22 (ddq, J=16,4, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 2,98 (dq, J=16,4, 2,8 Hz, 1H), 2,76 (ddq, J= 15,8, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 2,35 (dq, J= 15,8, 2,7 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,43 ppm (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,8, 153,0, 149,3, 140,4, 139,1, 120,0, 113,3, 107,9, 90,9, 85,4, 85,3, 84,0, 45,3, 39,9, 27,6, 26,6, 25,4 ppm.

20 Preparación del producto intermedio 34



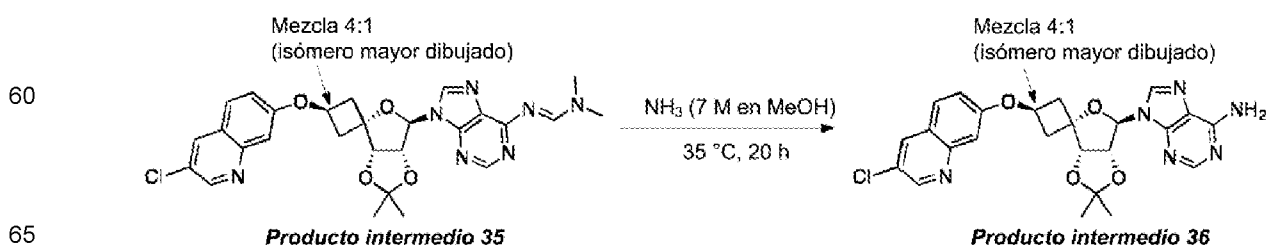
35 El **producto intermedio 33** (160 mg, 0,45 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en DMF (1,60 ml) y se añadió *N,N*-dimetilformamidadimetilacetil (0,25 ml, 1,81 mmol, 4,00 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas y posteriormente se concentró en vacío por coevaporación con tolueno para producir el **producto intermedio 34** (218 mg, crudo).

40 Preparación del producto intermedio 35



50 El **producto intermedio 34** (218 mg, crudo) se disolvió en THF anhidro (4,00 ml) y se añadieron trifetilfosfina (477 mg, 1,80 mmol, 4,00 eq.) seguido de 3-cloroquinolin-7-ol (162 mg, 0,90 mmol, 2,00 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,28 ml, 1,80 mmol, 4,00 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío para dar el **producto intermedio 35** que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

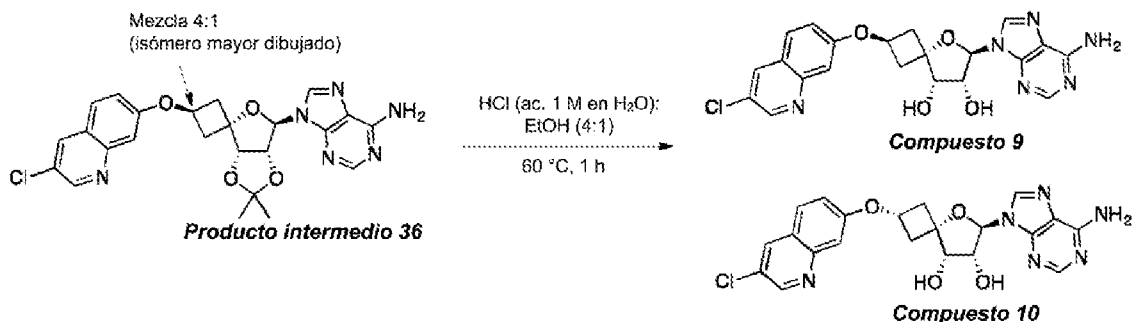
55 Preparación del producto intermedio 36



65

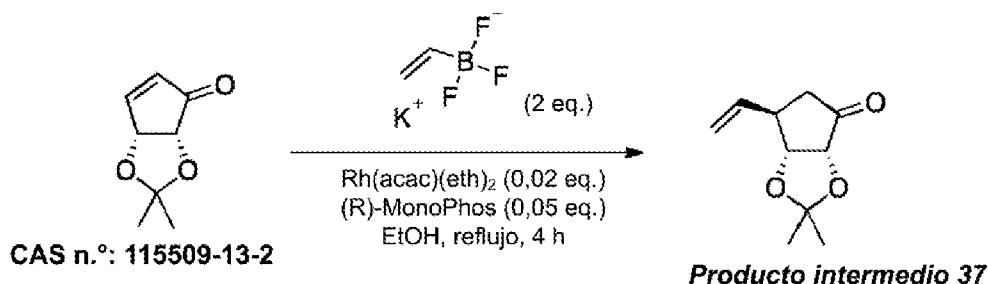
El **producto intermedio 35** (crudo de la etapa anterior) se disolvió en  $\text{NH}_3$  (7 M en MeOH) (50 ml, 7 M) y se calentó hasta 35 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 1:0 a 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para dar el **producto intermedio 36** deseado (179 mg, 70 % puro en LC). El **producto intermedio 36** se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Preparación del Compuesto 9 y Compuesto 10



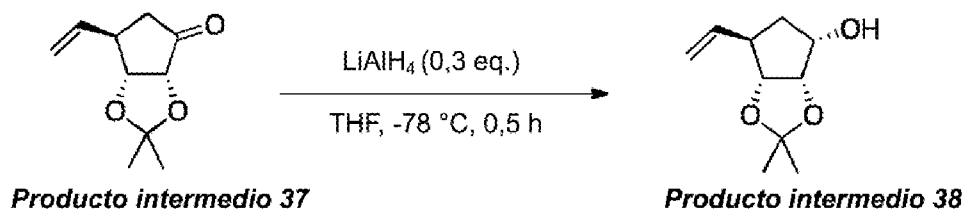
El **producto intermedio 36** (179 mg, crudo) se disolvió en EtOH (4,00 ml) y se añadió HCl (ac. 1 M en  $\text{H}_2\text{O}$ , 16,0 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y se liofilizó. El polvo marrón resultante se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$ , 50x150 mm, fase móvil: 0,25 % de solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) seguido de una purificación mediante SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20x250 mm, fase móvil:  $\text{CO}_2$ , EtOH + 0,4 %  $i\text{PrNH}_2$ ). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron en vacío para producir el **Compuesto 9** (2,4 mg, mmol, isómero mayor, 1 % de rendimiento combinado en 4 etapas) y el **compuesto 10** (0,6 mg, mmol, isómero menor).

Preparación del producto intermedio 37



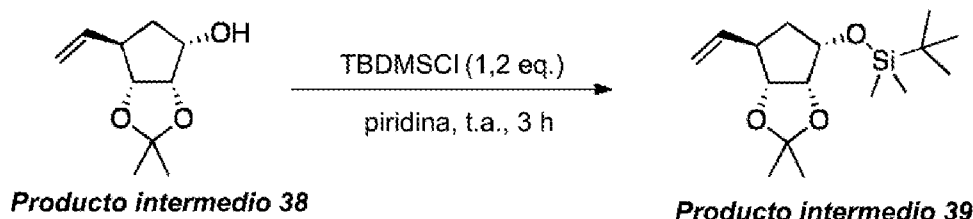
Se disolvieron acetilacetato bis(etileno)rodio(I) (837 mg, 3,24 mmol, 0,02 eq.) y (R)-N,N-dimetildinafto[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina (2,91 g, 8,11 mmol, 0,05 eq.) se disolvieron en EtOH (625 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se lavó con gas nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadieron (-)-(3AR,6AR)-3A,6A-dihidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ona (25,0 g, 162,16 mmol, 1,00 eq.) y viniltrifluoroborato de potasio (45,7 g, 324 mmol, 2,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción (suspensión) se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite y se lavó con etanol. Los disolventes del filtrado se evaporaron. Se añadió *n*-heptano al residuo y la suspensión resultante se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite y se lavó con heptano dando como resultado un residuo sólido marrón oscuro. El filtrado se lavó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 x 300 ml), se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el filtrado se evaporó produciendo el **producto intermedio 37** (16,2 g, 51 % de rendimiento crudo).

Preparación del producto intermedio 38



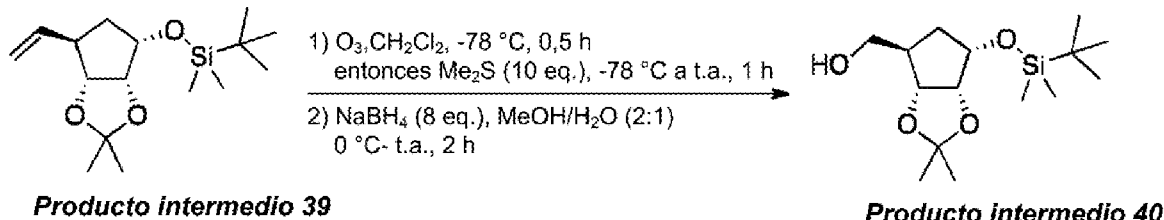
Una solución del **producto intermedio 37** (16,2 g, 82,6 mmol, 1,00 eq.) en THF (200 ml) se añadió gota a gota a una solución de agitación de hidruro de litio y aluminio (24,8 ml, 1 M en THF, 24,8 mmol, 0,30 eq.) en THF (400 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de acetona (6,1 ml) seguido de agua (50 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (400 ml). La mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 a 1:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 38** (10,7 g, 71 % de rendimiento).

Preparación del producto intermedio 39



El **producto intermedio 38** (3,10 g, 16,6 mmol, 1,00 eq) se disolvió en piridina (10,3 ml) y se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,88 g, 19,1 mmol, 1,15 eq.) de forma fraccionada a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y se diluyó en EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (4x 80 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 39** (3,15 g, 63 % de rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo.

Preparación del producto intermedio 40

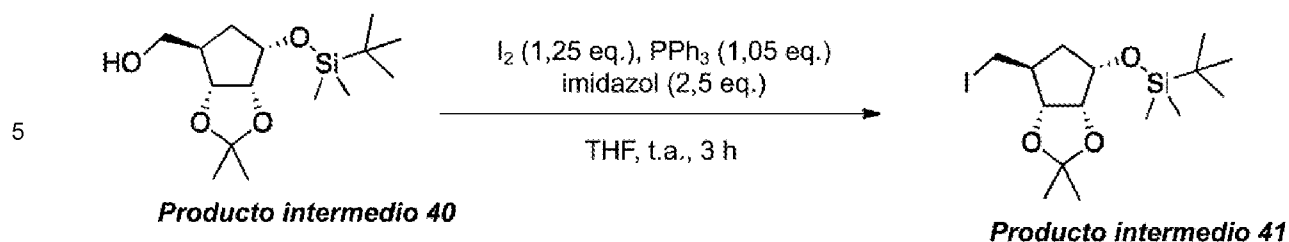


El **producto intermedio 39** (20,1 g, 43,8 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se generó ozono a partir de gas oxígeno con un generalizador de ozono (Fischer OZ500/5) y se burbujeó en la solución enfriada a través de una pipeta de vidrio. Se observó un color azul después de 1,5 horas y se añadió ozono durante 20 minutos adicionales a -78 °C. Posteriormente, la mezcla se lavó con nitrógeno durante 5 minutos (desaparición del color azul) y sulfuro de dimetilo (25,7 ml, 350 mmol, 8,00 eq.) a -78 °C. El flujo de gas nitrógeno se detuvo y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se dejó aumentar a -40 °C. La mezcla se concentró en vacío a 30 °C a un volumen mínimo y el aceite amarillo resultante se volvió a disolver en metanol (220 ml) y agua (110 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió borohidruro de sodio (19,8 g, 526 mmol, 12,0 eq.) de forma fraccionada. El baño de hielo se eliminó después de 1,5 horas y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml) y se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat. 150 ml). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 350 ml) y capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 40** (8,30 g, 63 % de rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,37-4,42 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,01 (dt, *J*=12,7, 8,2 Hz, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 ppm (d, *J*=2,9 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 111,7, 82,0, 80,9, 72,7, 64,3, 44,7, 34,4, 26,5, 26,0, 24,9, 18,4, -4,5 ppm

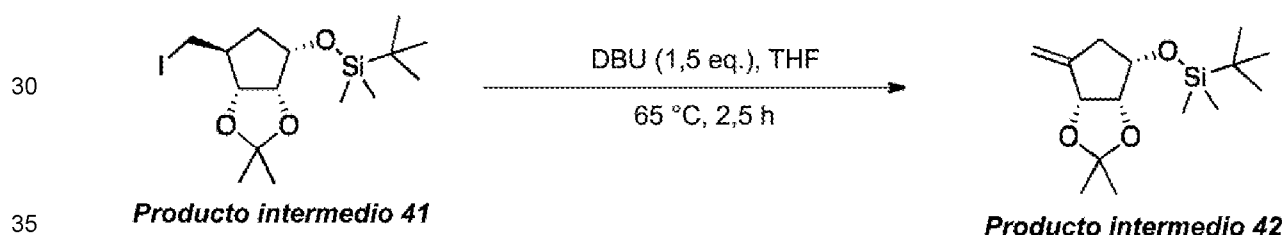
Preparación del producto intermedio 41



10 El **producto intermedio 40** (8,30 g, 27,4 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (140 ml). Se añadieron imidazol (4,67 g, 68,6 mmol, 2,50 eq.) y trifetilfosfina (8,03 g, 29,1 mmol, 1,05 eq.) seguido de la adición de forma fraccionada de yodo (8,79 g, 34,3 mmol, 1,25 eq.) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron cantidades adicionales de trifetilfosfina (2,29 g, 8,31 mmol, 0,30 eq.) y yodo (2,46 g, 9,60 mmol, 0,35 eq.). La reacción continuó durante 2 horas, después, la mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se añadió *n*-heptano (400 ml). Se precipitaron óxidos de trifetilfosfina y la mezcla se sonicó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó por filtración y los sólidos se enjuagaron con *n*-heptano (100 ml). Al filtrado se añadió tiosulfato de sodio (ac. sat. 150 ml) y el producto se extrajo en *n*-heptano (3x 400 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 41** (9,84 g, 87 % de rendimiento calculado en HNMR) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,29-4,39 (m, 1H), 4,21 (dd, *J*=6,1, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (dt, *J*=7,8, 5,0 Hz, 1H), 2,97-3,15 (m, 2H), 2,22-2,38 (m, 1H), 1,96 (dt, *J*=13,0, 7,7 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J*=13,0, 5,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 ppm (d, *J*=2,4 Hz, 6H)

20 Preparación del producto intermedio 42

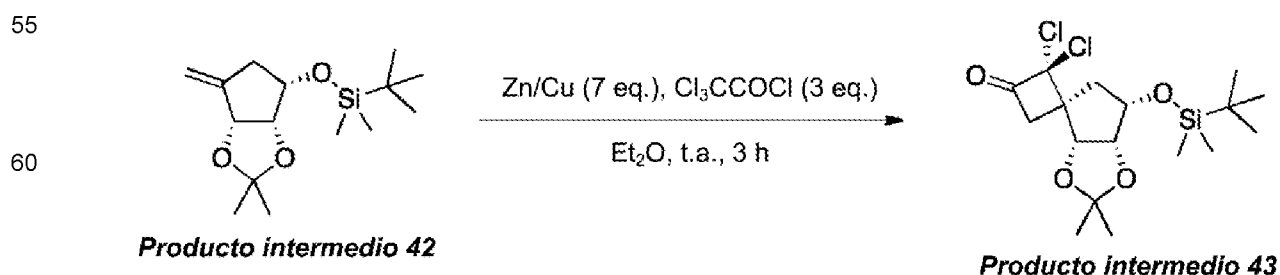


30 El **producto intermedio 41** (9,84 g, 23,9 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (168 ml) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (5,35 ml, 35,8 mmol, 1,50 eq.). La mezcla se calentó hasta 65 °C durante 2,5 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las sales de DBU precipitadas se filtraron y se enjuagaron con THF y el filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. Posteriormente, se añadieron *n*-heptano (400 ml) y salmuera (100 ml) y el producto se extrajo en *n*-heptano (3x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 1:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 42** (6,00 g, 77 % de rendimiento en 2 etapas) como un líquido incoloro.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,14-5,20 (m, 1H), 5,11 (dd, *J*=2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,62 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,46 (t, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, *J*=11,2, 6,5, 4,7 Hz, 1H), 2,67 (ddtd, *J*=13,9, 11,1, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 ppm (d, *J*=2,8 Hz, 6H)

40 <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145,6, 113,6, 111,2, 80,8, 80,4, 72,3, 37,5, 26,4, 26,0, 24,7, 18,4, -4,5 ppm

45 Preparación del producto intermedio 43



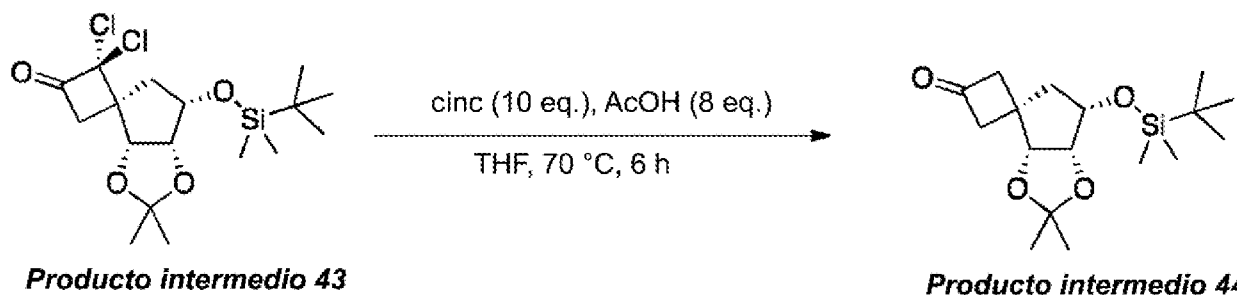
55

Se añadió polvo de cinc (25,0 g, 0,38 mol, 1,00 eq.) a un matraz de fondo redondo de dos bocas (500 ml) que contenía agua desmineralizada (100 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió sulfato de cobre(II) (1,85 g, 11,5 mmol, 0,03 eq.) y la solución de agitación se desgasificó y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos negros se lavaron con agua desgasificada (250 ml) y acetona desgasificada (250 ml), respectivamente. La pareja cinc-cobre se secó en vacío durante 12 horas. El **producto intermedio 42** (2,50 g, 8,79 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en Et<sub>2</sub>O anhidro (70 ml, se secó sobre tamices) moleculares de 4 Å y se añadió la pareja cinc-cobre (7,93 g, 61,5 mmol, 7,00 eq.). Se disolvió cloruro de tricloroacetilo (2,94 ml, 26,4 mmol, 3,00 eq.) se disolvió en Et<sub>2</sub>O anhidro (20 ml), se cargó en una jeringa de vidrio y se añadió gota a gota a temperatura ambiente con una velocidad de 6,5 ml/h. Después de 3 horas, la pareja cinc-cobre se eliminó por decantación y la capa orgánica se diluyó en Et<sub>2</sub>O (500 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 3 x 150 ml) y salmuera (3 x 150 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 43** (3,36 g, crudo).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,79 (dd, J=5,8, 1,0 Hz, 1H), 4,55 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,11 (dt, J=9,8, 5,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J=18,3 Hz, 1H), 3,12 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,36 (dd, J=12,9, 5,4 Hz, 1H), 2,15 (dd, J=12,9, 9,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,91-0,93 (m, 9H), 0,12 ppm (d, J=2,2 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (CLOROFORMO-d, 101 MHz): δ = 191,8, 112,3, 80,7, 80,1, 71,5, 51,7, 26,1, 25,9, 18,4, -4,6, -4,9 ppm

Preparación del producto intermedio 44

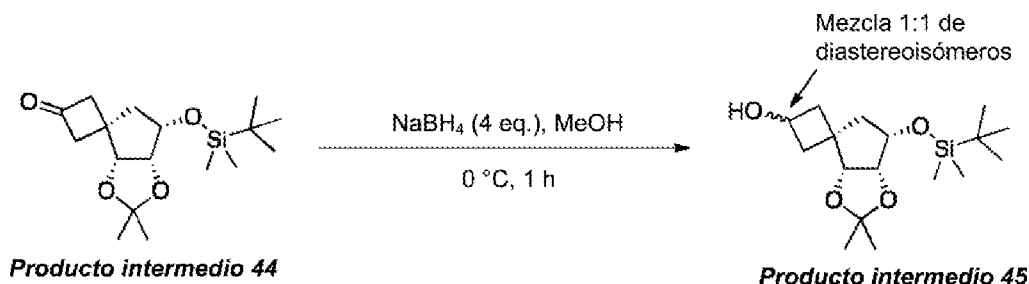


El **producto intermedio 43** (1,25 g, 3,16 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (30 ml) y cinc (2,07 g, 31,6 mmol, 10,0 eq) y se añadió ácido acético (1,45 ml, 25,3 mmol, 8,00 eq.). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 6 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite, los sólidos se enjuagaron con THF y el filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. Posteriormente, el aceite se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se añadió salmuera (50 ml). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 ml) y fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 2:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 44** (0,648 mg, 63 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,49 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 3,88 (dt, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 3,36 (ddd, J=18,3, 4,1, 2,4 Hz, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,19 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,82 (dd, J=11,8, 5,7 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,90-0,94 (m, 9H), 0,11 ppm (d, J=2,8 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 206,0, 111,1, 85,2, 80,2, 72,3, 56,7, 52,8, 41,3, 34,4, 26,0, 26,0, 24,5, 18,4, -4,4, -4,7 ppm

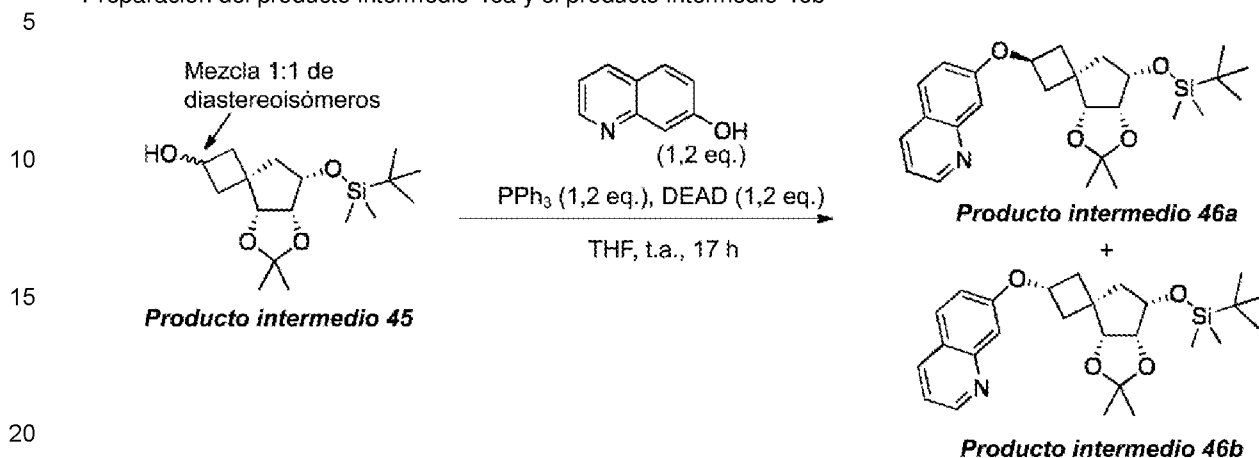
Preparación del producto intermedio 45



El **producto intermedio 44** (600 mg, 1,84 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en metanol (20,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (282 mg, 7,35 mmol, 4,00 eq.) de forma fraccionada y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La solución se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se añadió NH<sub>4</sub>Cl (sat. ac. 50 ml). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 ml) y capas orgánicas combinadas se secaron

(MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 45** (515 mg, 85 % de rendimiento) en una mezcla 1:1.

Preparación del producto intermedio 46a y el producto intermedio 46b



25

El **producto intermedio 45** (300 mg, 0,913 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (6,00 ml) y se añadieron trifenilfosfina (290 mg, 1,10 mmol, 1,20 eq.), 7-hidroxiquinolina (159 mg, 1,10 mmol, 1,20 eq.) y azodicarboxilato de dietilo (0,17 ml, 1,10 mmol, 1,20 eq.) sobre los que se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente, después se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 46a** (170 mg, 41 % de rendimiento) y **producto intermedio 46b** (134 mg, 32 % de rendimiento).

30

<sup>1</sup>H NMR producto intermedio 46a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,68 (dd, *J*=4,4, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J*=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (quin, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,25 (t, *J*=5,1 Hz, 1H), 4,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,76 (dt, *J*=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,31-2,44 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,70 (dd, *J*=11,8, 5,6 Hz, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 ppm (s, 6H)

35

<sup>13</sup>C NMR producto intermedio 46a (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158,4, 150,5, 149,9, 135,7, 128,9, 123,5, 120,2, 119,0, 110,6, 108,8, 87,1, 79,8, 72,1, 68,8, 41,5, 40,7, 37,0, 35,9, 26,1, 24,6, 18,5, -4,4, -4,5 ppm

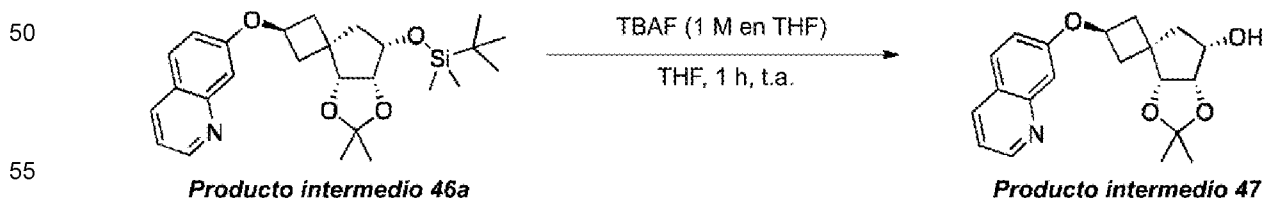
40

<sup>1</sup>H NMR producto intermedio 46b (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,73 (dd, *J*=4,3, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (quin, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,36 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,74 (dt, *J*=10,9, 5,4 Hz, 1H), 2,84 (ddd, *J*=12,2, 7,2, 4,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, *J*=11,7, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J*=12,4, 6,9 Hz, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,66 (dd, *J*=11,7, 5,7 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 ppm (d, *J*=3,1 Hz, 6H)

45

<sup>13</sup>C NMR producto intermedio 46b (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158,3, 150,6, 149,9, 135,6, 128,9, 123,5, 120,0, 119,0, 110,8, 109,0, 85,1, 80,1, 71,7, 68,4, 43,0, 40,8, 37,3, 34,8, 26,1, 26,0, 24,6, 18,5, -4,4, -4,6 ppm

Preparación del producto intermedio 47

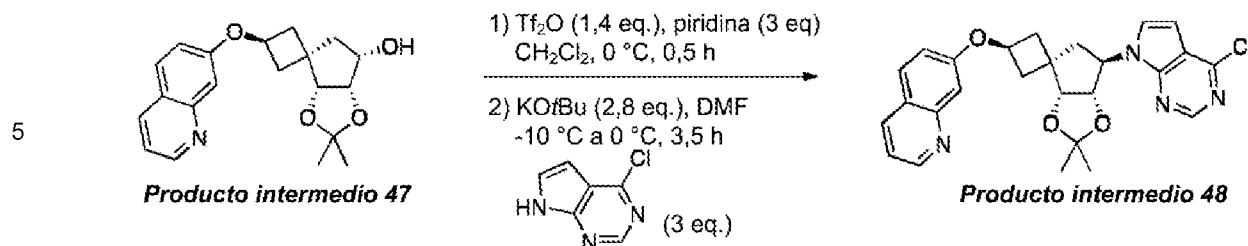


60

El **producto intermedio 46a** (170 mg, 0,37 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (5,00 ml) y se añadió fluoruro de terc-butilamonio (1,49 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 25 ml) y salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío para producir el **producto intermedio 47** (168 mg, crudo).

Preparación del producto intermedio 48

65



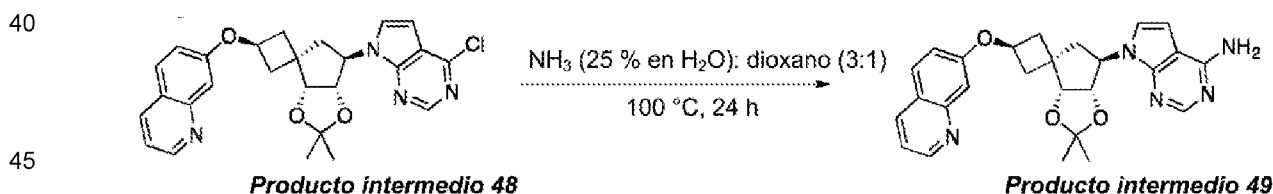
10 El **producto intermedio 47** (127 mg, 0,37 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3,00 ml) y se añadió piridina anhidra (0,09 ml, 1,12 mmol, 3,00 eq.). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,09 ml, 0,52 mmol, 1,40 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (ac. 5 ml). El producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 25 ml) y capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo naranja resultante (triflato crudo) se usó inmediatamente.

15 Se disolvió *tert*-butóxido de potasio (119 mg, 1,059 mmol, 2,80 eq.) se disolvió en DMF anhidra (0,50 ml) y se enfrió hasta -10 °C. Se disolvió 4-cloro-7H-pirrol[2,3-D]pirimidina (171 mg, 1,12 mmol, 3,00 eq.) en DMF anhidra (1,5 ml) y se añadió gota a gota seguido de agitación durante 45 minutos. El triflato crudo (176 mg, 1,00 eq.) se disolvió en DMF anhidra (1,5 ml) y se añadió gota a gota durante 30 minutos a solución recién preparada de pirrolopirimidina a -10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C y después durante 2,5 horas a 0 °C. La mezcla se inactivó con agua (0,50 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) y se añadió salmuera (20 ml). El producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x70 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (4 x 20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se obtuvo una mezcla del producto de sustitución deseado (77 %) y el producto secundario de eliminación (23 %) (NMR). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 a 0:1). Se recolectaron las fracciones que contenían el producto intermedio 48 y se evaporó el disolvente para producir el **producto intermedio 48** (46 mg, 26 % de rendimiento en 3 etapas).

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,81 (dd,  $J=4,3$ , 1,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J=8,1$ , 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H), 6,64 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 5,10 (dd,  $J=6,7$ , 3,9 Hz, 1H), 4,89-5,01 (m, 1H), 4,69-4,85 (m, 2H), 2,78 (dd,  $J=12,0$ , 7,1 Hz, 1H), 2,34-2,63 (m, 6H), 1,86 (br s, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,31 ppm (s, 3H)

25  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158,3, 152,4, 150,9, 150,6, 150,6, 149,8, 135,7, 129,0, 127,8, 123,6, 120,1, 119,1, 118,1, 113,2, 108,7, 100,0, 85,7, 83,9, 67,9, 61,5, 42,8, 40,3, 39,8, 36,6, 26,6, 24,8 ppm

Preparación del producto intermedio 49



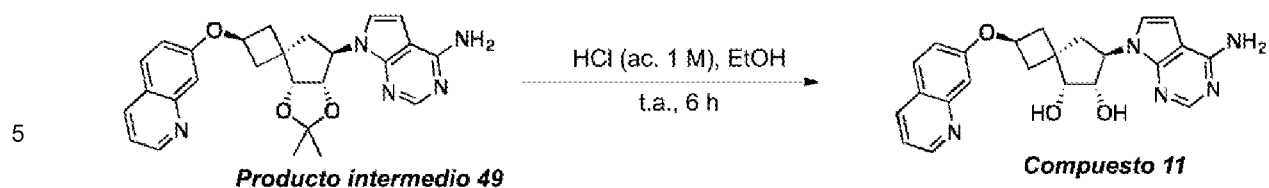
40 El **producto intermedio 48** (46 mg, 0,10 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), y se añadió  $\text{NH}_3$  (25 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ) (30 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C en un reactor de presión durante 24 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y salmuera (15 ml). El producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 30 ml) y capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH de 99:1 a 85:15). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 49** (35,5 mg, 80 % de rendimiento).

45  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,80 (dd,  $J=4,3$ , 1,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J=8,3$ , 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,16 (dd,  $J=8,9$ , 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 5,36 (br s, 2H), 5,09 (dd,  $J=6,7$ , 3,4 Hz, 1H), 4,91 (td,  $J=7,3$ , 3,3 Hz, 1H), 4,77 (quin,  $J=7,0$  Hz, 1H), 4,68 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J=12,2$ , 7,2 Hz, 1H), 2,27-2,52 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,33 ppm (s, 3H)

50  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158,4, 156,8, 151,8, 150,5, 150,5, 149,8, 135,7, 128,9, 123,5, 123,3, 120,2, 119,0, 112,8, 108,8, 103,7, 97,9, 86,0, 84,2, 68,1, 60,8, 42,9, 40,3, 39,9, 36,6, 26,5, 24,8 ppm

55 Preparación del Compuesto 11

60

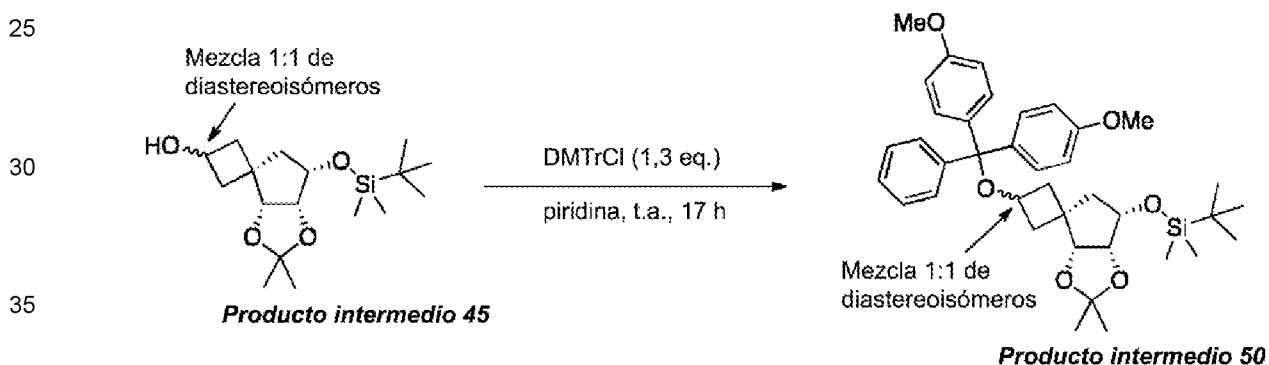


10 El **producto intermedio 49** (35,0 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en etanol (1,00 ml) y ácido clorhídrico (0,77 ml, 1 M en H<sub>2</sub>O) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (8 ml) y se liofilizó. El residuo se purificó mediante SFC de preparación (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0,4 % iPrNH<sub>2</sub>) produciendo el **compuesto 11** (10,0 mg, 31 % de rendimiento)

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,80 (dd, J=4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,1, 4,2 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,80-4,99 (m, 4H), 4,25 (q, J=5,7 Hz, 1H), 3,82 (t, J=5,0 Hz, 1H), 2,54-2,71 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,21 (dd, J=11,2, 7,0 Hz, 1H), 2,06 ppm (dd, J=13,1, 8,9 Hz, 1H)

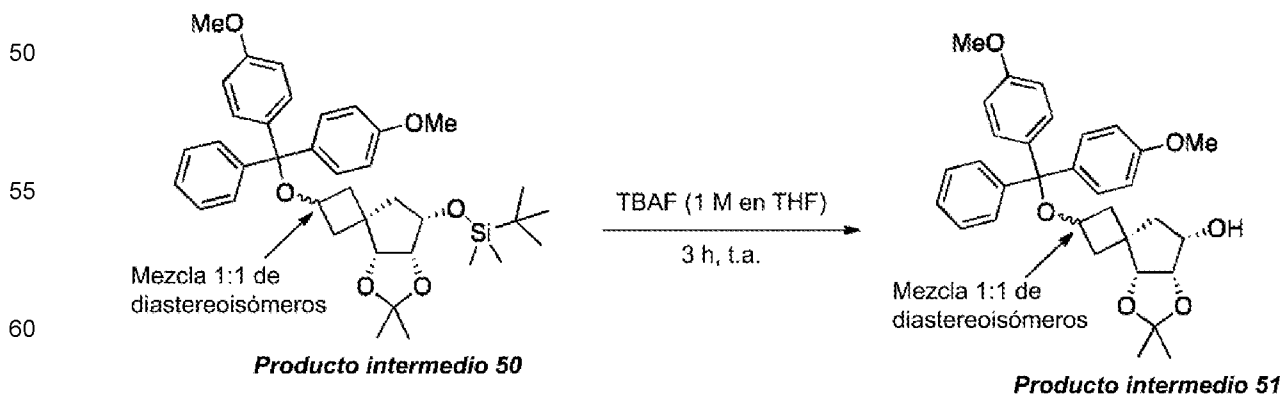
20 <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 157,9, 157,4, 151,3, 150,6, 149,8, 149,4, 135,6, 129,3, 123,0, 122,5, 119,5, 119,2, 108,6, 102,8, 98,6, 77,2, 75,3, 67,8, 59,8, 40,3, 39,6, 39,2, 36,2 ppm

Preparación del producto intermedio 50



40 El **producto intermedio 45** (470 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en piridina (6,00 ml) y se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (630 mg, 1,86 mmol, 1,30 eq.) de forma fraccionada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se añadió salmuera (50 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: n-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 50** deseado (678 mg, 75 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

Preparación del producto intermedio 51

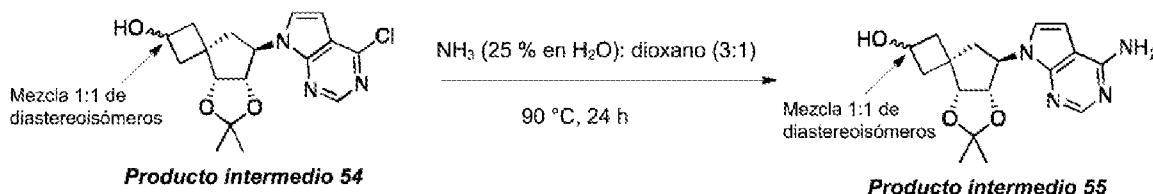


65 El **producto intermedio 50** (678 mg, 1,08 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en TBAF (10,0 ml, 1 M en THF, 9,00 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró en vacío hasta un volumen mínimo y se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat. 4 x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml). La capa orgánica



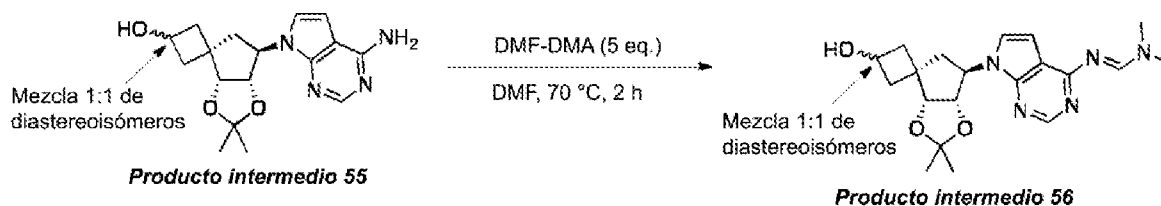
El **producto intermedio 53** (213 mg, 0,33 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en acetonitrilo (5,00 ml) y se añadió ácido fórmico (80 % en H<sub>2</sub>O) (0,50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat. 20 ml). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 2x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 a 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 54** deseado (83 mg, 73 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

Preparación del producto intermedio 55



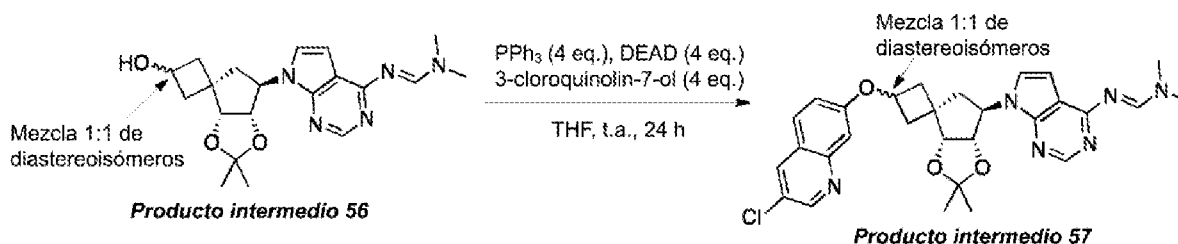
El **producto intermedio 54** (73,0 mg, 0,21 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en NH<sub>3</sub> (25 % en H<sub>2</sub>O, 30 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 24 horas en un reactor de presión y posteriormente se concentró en vacío seguido de la coevaporación con tolueno hasta secarse para producir el **producto intermedio 55** (78,0 mg, 97 % de rendimiento).

Preparación del producto intermedio 56



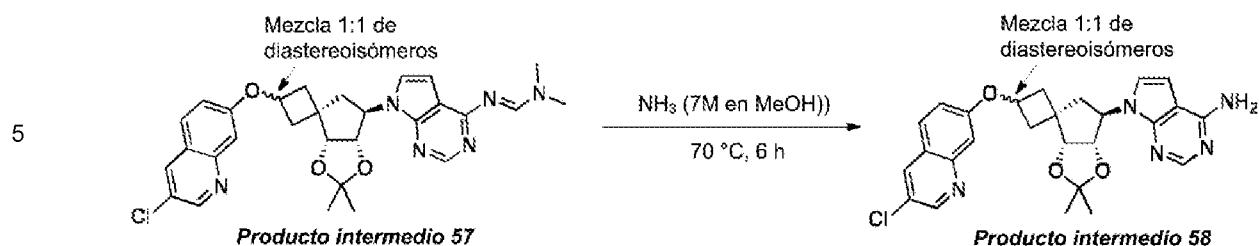
El **producto intermedio 55** (78,0 mg, 0,21 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en DMF (0,50 ml) y se añadió N,N-dimetilformamidadimetilacetal (0,14 ml, 1,02 mmol, 5,00 eq.). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 2 horas y posteriormente en vacío hasta un volumen mínimo y se coevaporó con tolueno hasta secarse para producir el **producto intermedio 56** (111 mg, crudo).

Preparación del producto intermedio 57



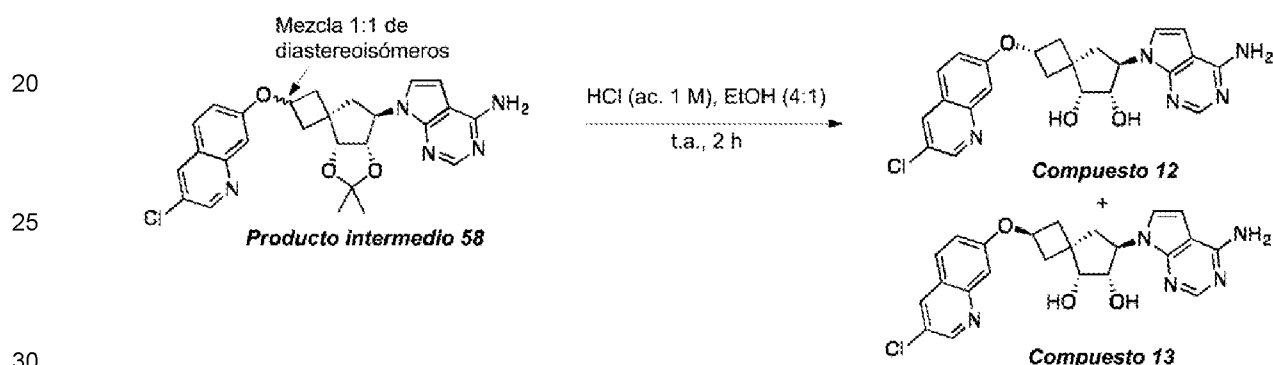
El **producto intermedio 56** (111 mg, crudo) se disolvió en THF anhidro (1,8 ml) y se añadieron trifetilfosfina (107 mg, 0,406 mmol, 2,00 eq.) seguido de 3-cloroquinolin-7-ol (72,9 mg, 0,406 mmol, 2,00 eq.). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,06 ml, 0,406 mmol, 2,00 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 26 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró en vacío para dar el **producto intermedio 57** (303 mg, crudo) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Preparación del producto intermedio 58



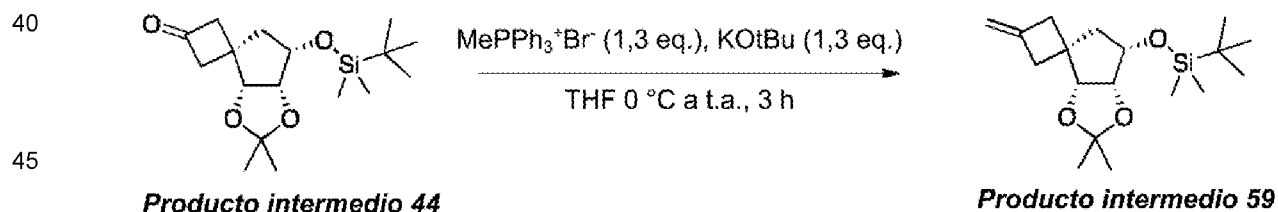
El **producto intermedio 57** (303 mg, crudo) se disolvió en  $\text{NH}_3$  (7 M en MeOH, 35 ml) y se calentó hasta 70 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 1:0 a 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 58** (271 mg, crudo).

Preparación del Compuesto 12 y Compuesto 13



El **producto intermedio 58** (271 mg, crudo) se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió HCl (16 ml, 1 M en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) y se liofilizó. Se realizó una purificación mediante SFC preparativa (fase estacionaria Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil:  $\text{CO}_2$ , EtOH + 0,4 %  $i\text{PrNH}_2$ ) para obtener el **compuesto 12** (12,7 mg, 13 % de rendimiento en 5 etapas) y el **compuesto 13** (20,0 mg, 1, 22 % de rendimiento en 5 etapas).

Preparación del producto intermedio 59



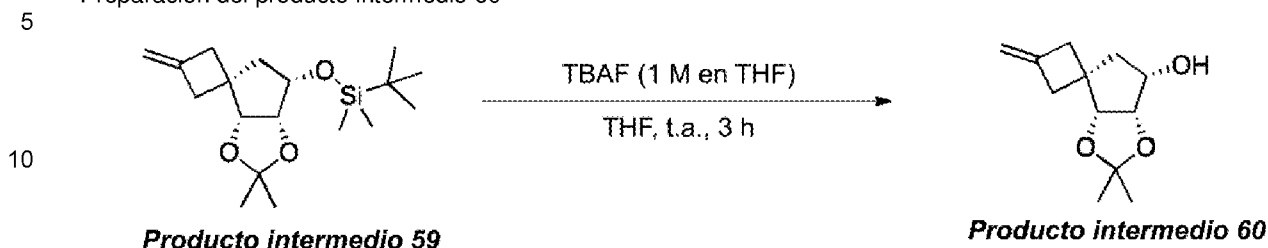
Se pesó bromuro de metiltriphenilfosfonio (1,45 g, 3,98 mmol, 1,30 eq.) en un vial secado en horno y se añadió THF (12,0 ml). La solución heterogénea se enfrió hasta 0 °C y *tert*-butóxido de potasio (3,98 ml, 1 M en THF, 3,98 mmol, 1,30 eq.) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. El reactivo de interruptor recién preparado se añadió gota a gota mediante una jeringa al **producto intermedio 44** (1,00 g, 3,06 mmol, 1,00 eq.) disuelto en THF (12,0 ml) a 0 °C. La mezcla amarilla se agitó durante 1,5 horas a 0 °C y después 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se volvió a disolver en *n*-heptano (300 ml). Los óxidos de trifenilfosfina se precipitaron y la mezcla se sonicó durante 5 minutos, se filtró y el filtrado se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac. sat. 2x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 59** (931 mg, 94 % de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,81 (quin,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,78 (quin,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,40 (t,  $J=5,1$  Hz, 1H), 4,26 (dd,  $J=5,5$ , 0,9 Hz, 1H), 3,80 (dt,  $J=11,2$ , 5,5 Hz, 1H), 2,87 (dd,  $J=16,1$ , 2,2 Hz, 1H), 2,54 (dq,  $J=15,9$ , 2,4 Hz, 1H), 2,31-2,46 (m, 2H), 1,95 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 1,76 (dd,  $J=11,7$ , 5,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 ppm (d,  $J=2,2$  Hz, 6H)

65

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144,7, 110,4, 106,8, 85,3, 79,9, 72,0, 42,5, 41,2, 39,2, 36,8, 26,0, 26,0, 24,5, 18,4, -4,4, -4,6$  ppm

Preparación del producto intermedio 60



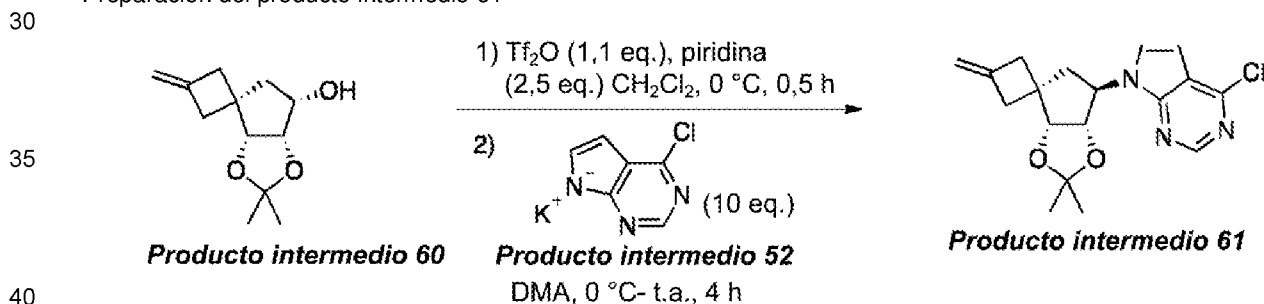
15 El **producto intermedio 59** (931 mg, 2,87 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (2,00 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (10,0 ml, 1 M en THF, 10,0 mmol, 3,50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío, se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac. sat. 3x 50 ml) y salmuera (3x 50 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 60** (556 mg, 92 % de rendimiento)

20

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,83$  (quin,  $J=2,3$  Hz, 1H), 4,80 (quin,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,60 (dq,  $J=16,1, 2,4$  Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 1H), 1,97 (dd,  $J=12,0, 5,9$  Hz, 1H), 1,74 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,36 ppm (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144,1, 110,6, 107,2, 85,4, 78,7, 70,8, 41,7, 41,2, 39,5, 36,6, 25,9, 24,3$  ppm

Preparación del producto intermedio 61



45 El **producto intermedio 60** (647 mg, 3,08 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (20,0 ml) y se añadió piridina (0,62 ml, 7,69 mmol, 2,50 eq.). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,57 ml, 3,39 mmol, 1,10 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (ac. sat. 40 ml). El producto se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 100 ml) y capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se usó inmediatamente como tal en la siguiente parte del procedimiento. El **producto intermedio 52** (5,90 g, 30,8 mmol, 10,0 eq.) se disolvió en DMF anhidra (35,0 ml) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Esto fue seguido por la adición gota a gota del triflato crudo (1,05 g, 3,08 mmol, 1,00 eq.) disuelto en DMF anhidra (8,00 ml) durante 15 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se vertió la mezcla en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac. sat. 50 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró en vacío hasta un volumen mínimo. Al polvo resultante, se añadió *n*-heptano (100 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 minutos. Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con *n*-heptano y el filtrado se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 0:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 61** (856 mg, 80 % en 2 etapas).

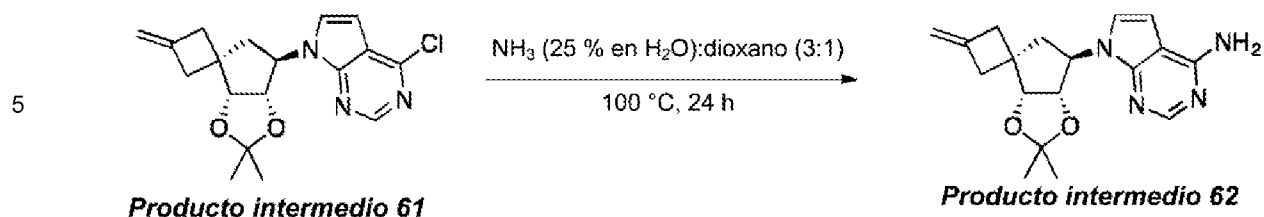
50

55

60  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,64$ -8,65 (m, 1H), 7,18 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 5,10 (dd,  $J=6,3, 3,1$  Hz, 1H), 4,96 (td,  $J=6,8, 3,1$  Hz, 1H), 4,80 (dq,  $J=18,2, 2,4$  Hz, 2H), 4,69 (d,  $J=6,5$  Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J=15,5, 2,4$  Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J=15,3, 2,6$  Hz, 1H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35 ppm (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152,3, 150,6, 143,4, 127,5, 117,9, 112,7, 107,0, 99,8, 85,7, 84,9, 61,5, 43,0, 42,3, 42,2, 38,3, 26,6, 24,7$  ppm

Preparación del producto intermedio 62



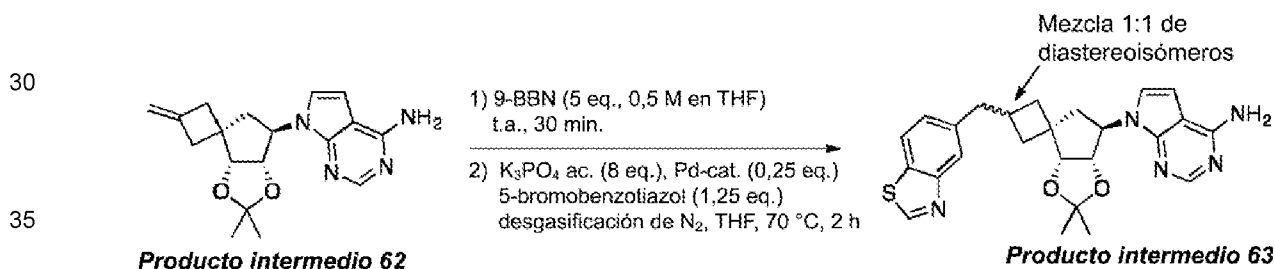
10 El **producto intermedio 61** (850 mg, 2,46 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (20,0 ml), se añadió NH<sub>3</sub> (60,0 ml, 25 % en H<sub>2</sub>O). La solución se calentó hasta 100 °C durante 24 horas en un reactor de presión. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 1:0 a 7:3). Las fracciones que

15 contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 62** (790 mg, 98 % de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,33 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 5,18 (br s, 2H), 5,09 (dd, *J*=6,4, 2,9 Hz, 1H), 4,93 (td, *J*=6,7, 2,9 Hz, 1H), 4,81 (quin, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,76 (quin, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,67 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J*=15,6, 2,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J*=15,2, 2,4 Hz, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,97 (br s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 ppm (s, 3H)

25 <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156,6, 151,7, 150,5, 143,8, 123,0, 112,4, 106,8, 103,5, 97,6, 85,9, 85,1, 60,8, 43,1, 42,5, 42,3, 38,3, 26,6, 24,7 ppm

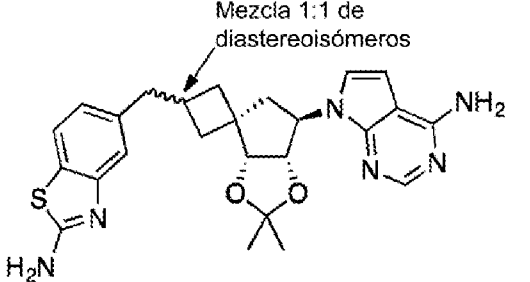
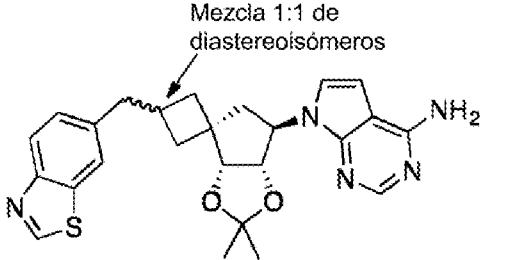
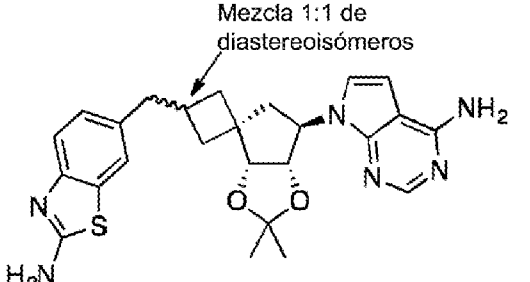
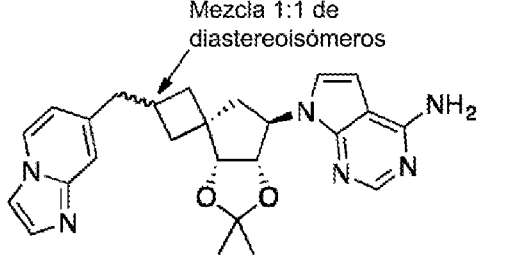
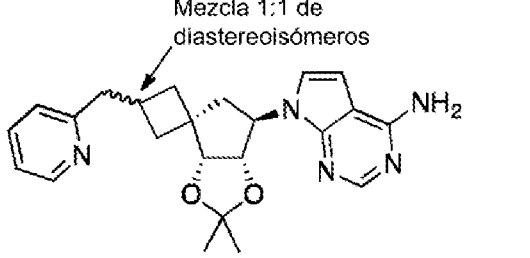

Preparación del producto intermedio 63



35 Al **producto intermedio 62** (55,0 mg, 0,17 mmol, 1,00 eq.) se añadió 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 M en THF, 1,69 ml, 0,84 mmol, 5,00 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se desgasificó fosfato de potasio (286 mg, 1,35 mmol, 8,00 eq.) disuelto en agua (0,53 ml, 29,3 mmol, 173 eq.) con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente con desgasificación y 5-bromobenzotiazol (54,1 mg, 0,253 mmol, 1,25 eq.) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio [CAS: 95408-45-0] (27,7 mg, 0,04 mmol, 0,25 eq.) disuelto en THF (2,20 ml) se añadió a la mezcla. La desgasificación con nitrógeno continuó durante 15 minutos antes de calentar la mezcla hasta 70 °C. Después de 2 horas, la solución de color marrón oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (90 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>OH (25 % en H<sub>2</sub>O, 2 x 30 ml) y salmuera (2x 30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se concentró en vacío para producir el **producto intermedio 63** (196 mg, crudo) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros usados sin purificación en la siguiente etapa.

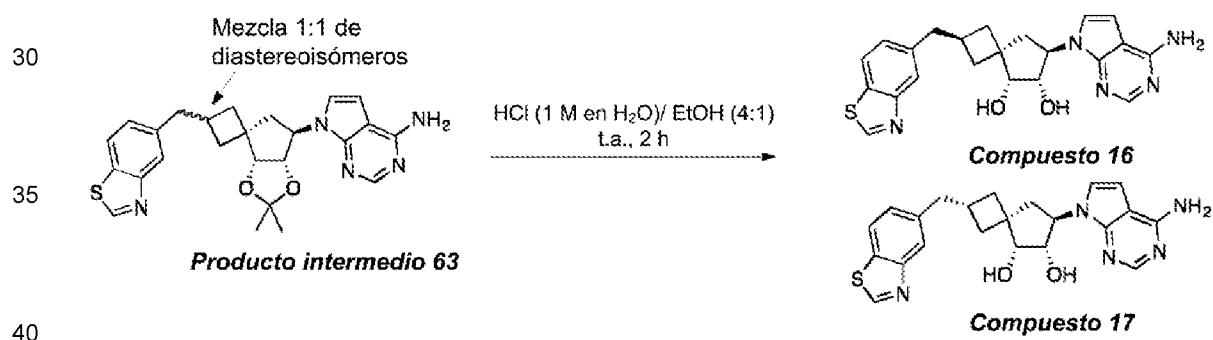
50 A continuación, los productos intermedios se prepararon mediante un protocolo de reacción análoga como se usó para la preparación del producto intermedio 63 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 1 - Productos intermedios de acoplamiento de Suzuki)

Int.	Estructura	Materiales de partida
64	<p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<b>Producto intermedio 62</b> y 7-bromo-3-cloroquinolina

Int.	Estructura	Materiales de partida
65	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 2-amino-5-bromobenzotiazol
66	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 6-bromobenzotiazol
67	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 2-amino-6-bromobenzotiazol
68	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina
69	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 2-bromopiridina
70	 <p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<i>Producto intermedio 62</i> y 3-bromopiridina

Int.	Estructura	Materiales de partida
5 10 15 20 25	<p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<b>Producto intermedio 62</b> y 3-bromo-7-yodoquinolin-2-amina
15 20 25	<p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>	<b>Producto intermedio 78</b> y 7-bromo-3-cloroquinolina

Preparación del Compuesto 16 y Compuesto 17

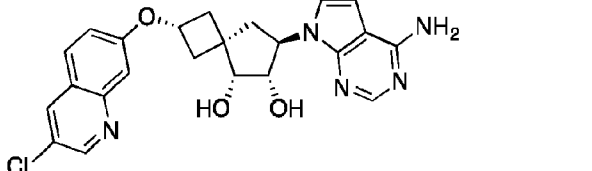
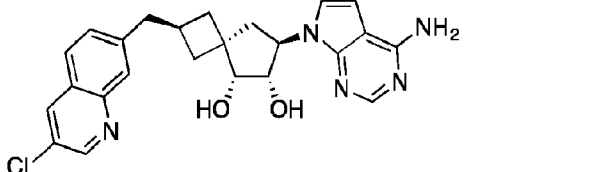
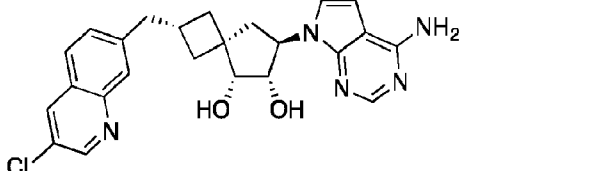
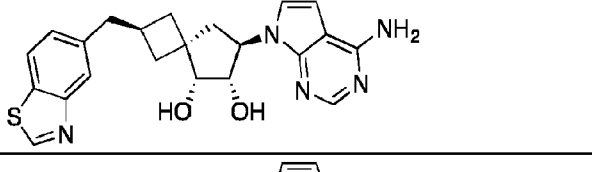
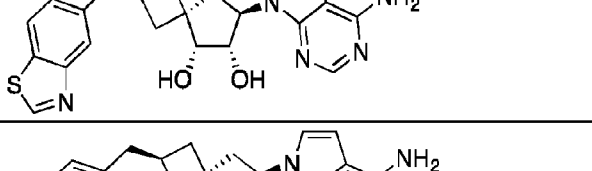
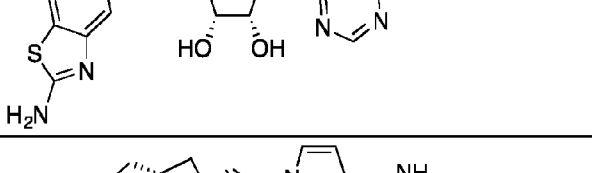
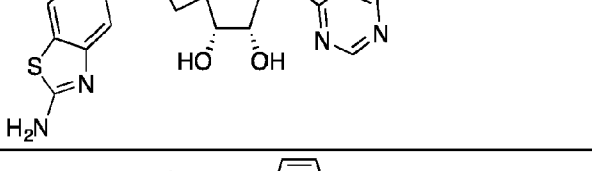
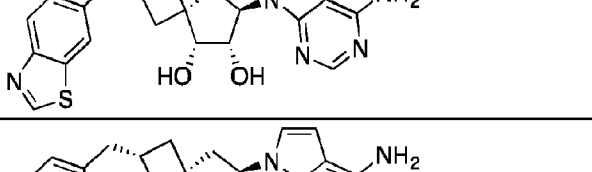
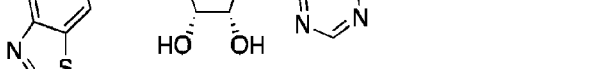


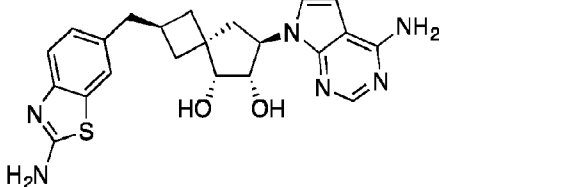
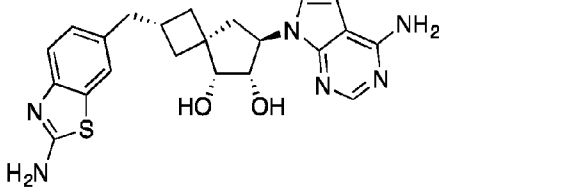
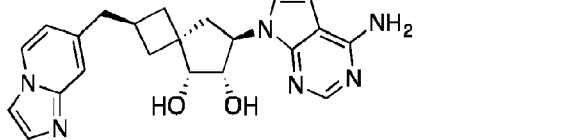
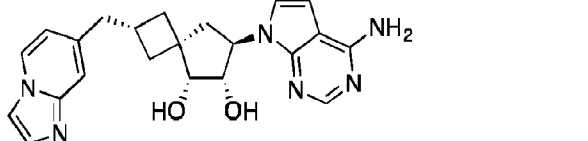
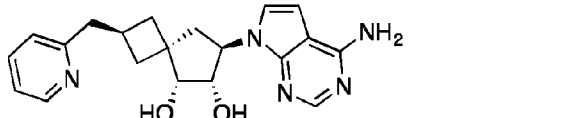
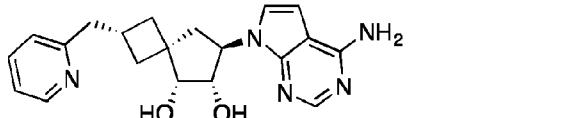
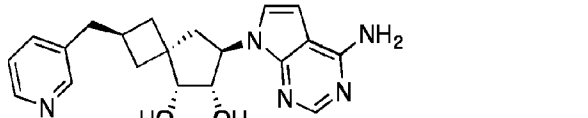
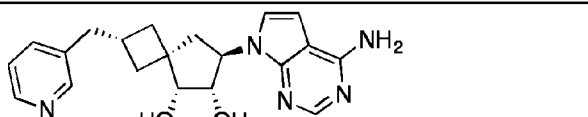
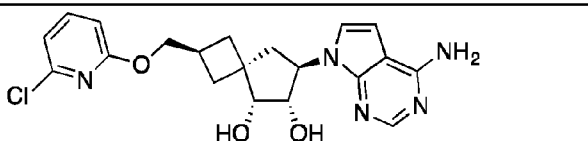
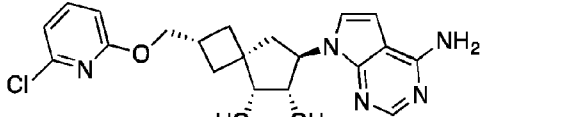
45

El **producto intermedio 63** (crudo de la etapa anterior) se disolvió en EtOH (4,00 ml) y HCl (16,0 ml, 1 M en H<sub>2</sub>O) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con agua (20 ml), se congeló y se liofilizó para dar un residuo sólido. Se realizó una purificación mediante CFS preparativa (fase estacionaria: Chiralcel Daicel OJ 20 × 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0,4 % iPrNH<sub>2</sub>) para producir el **compuesto 16** (12,3 mg, 0,029 mmol, 17 % de rendimiento en 2 etapas) y el **compuesto 17** (15,0 mg, 0,036 mmol, 21 % de rendimiento en 2 etapas).

A continuación, los compuestos se prepararon mediante un protocolo de reacción análoga como se usó para la preparación de los **compuestos 16 y 17** usando los materiales de partida apropiados (Tabla 2).

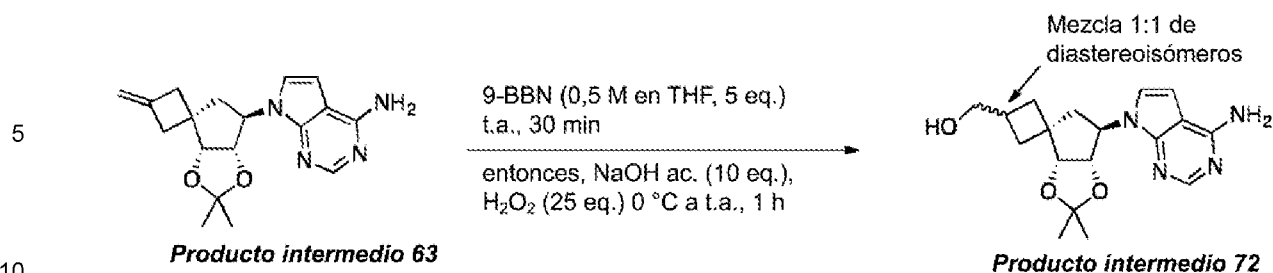
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
11		<b>Producto intermedio 49</b>
12		<b>Producto intermedio 58</b>

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
13		<i>Producto intermedio 58</i>
14		<i>Producto intermedio 64</i>
15		<i>Producto intermedio 64</i>
16		<i>Producto intermedio 63</i>
17		<i>Producto intermedio 63</i>
18		<i>Producto intermedio 65</i>
19		<i>Producto intermedio 65</i>
20		<i>Producto intermedio 66</i>
21		<i>Producto intermedio 66</i>

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
22		<i>Producto intermedio 67</i>
23		<i>Producto intermedio 67</i>
24		<i>Producto intermedio 68</i>
25		<i>Producto intermedio 68</i>
26		<i>Producto intermedio 69</i>
27		<i>Producto intermedio 69</i>
28		<i>Producto intermedio 70</i>
29		<i>Producto intermedio 70</i>
30		<i>Producto intermedio 73</i>
31		<i>Producto intermedio 73</i>

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
32	<p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p> <p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>	<i>Producto intermedio 74</i>
33		<i>Producto intermedio 71</i>
34		<i>Producto intermedio 71</i>
35	<p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>	<i>Producto intermedio 72a</i>
36	<p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>	<i>Producto intermedio 72b</i>
44		<i>Producto intermedio 79</i>
45		<i>Producto intermedio 79</i>

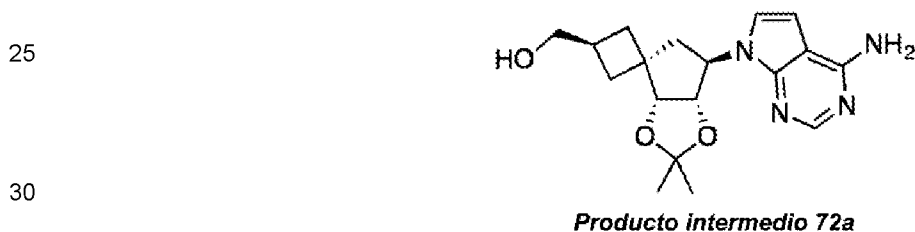
Preparación del *producto intermedio 72*, *producto intermedio 72a* y *producto intermedio 72b*



15

20

Al **producto intermedio 63** (255 mg, 0,78 mmol, 1,00 eq.) se añadió 9-boraviclo[3,3,1]nonano (7,81 ml, 0,5 M en THF, 3,91 mmol, 5,00 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0 °C y NaOH (7,81 ml, 1 M en H<sub>2</sub>O, 7,81 mmol, 10,0 eq.) se añadió seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (1,99 ml, 30 % en H<sub>2</sub>O, 19,5 mmol, 25,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat. 3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 1:0 a 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 72** (213 mg, 79 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Se realizó una purificación en una muestra del **producto intermedio 72** mediante CFS preparativa (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0,4 % iPrNH<sub>2</sub> para producir el **producto intermedio 72a** (15 mg) y el **producto intermedio 72b** (18 mg).

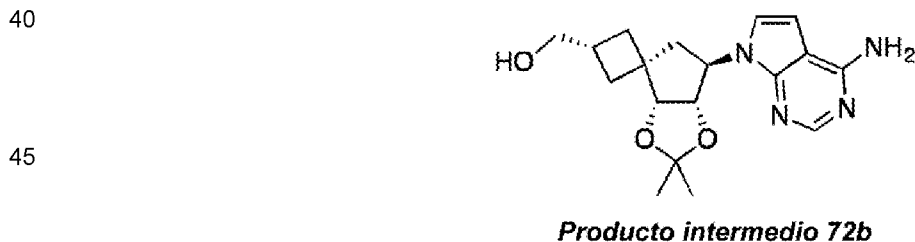


35

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8,31 (s, 1H), 6,89 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,24 (br s, 2H), 5,02 (dd, J=6,8, 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,35-2,52 (m, 3H), 2,27 (dd, J=11,8, 8,3 Hz, 1H), 1,76-1,95 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,33 ppm (s, 3H)

40

<sup>13</sup>C NMR (CLOROFORMO-d, 101 MHz): δ = 156,7, 151,7, 150,4, 123,1, 112,7, 97,7, 86,2, 84,6, 66,9, 60,3, 43,4, 43,3, 34,1, 31,6, 30,4, 26,5, 24,8 ppm

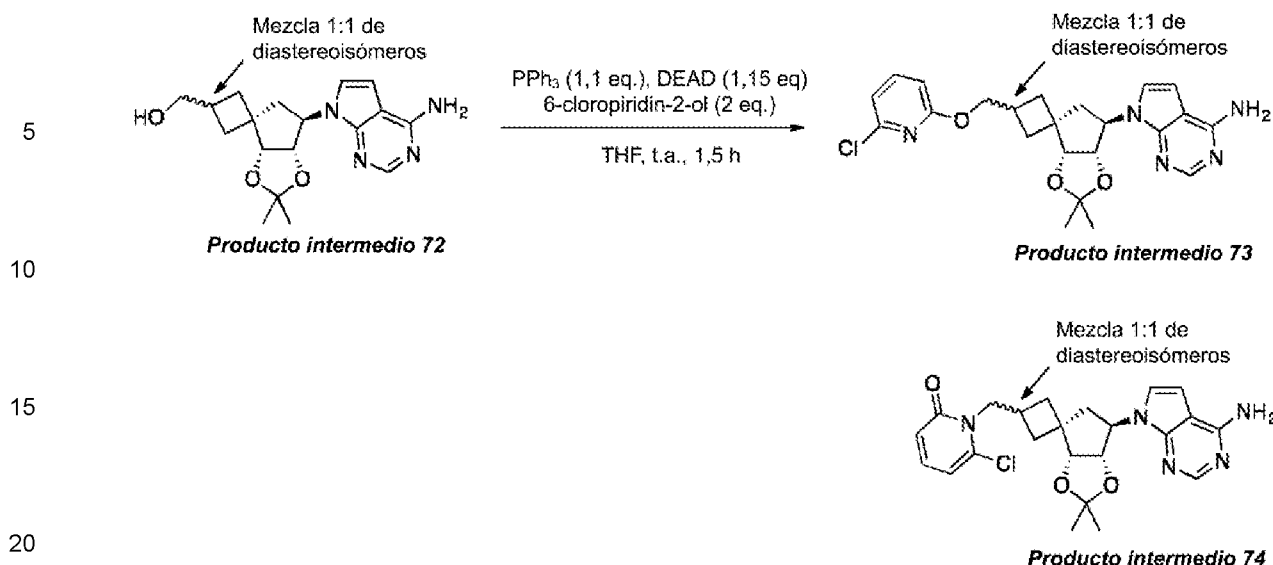


55

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ = 8,31 (s, 1H), 6,88 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,32 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,00 (dd, J=6,3, 2,8 Hz, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 4,66 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,50-3,64 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,20 (dd, J=13,6, 5,9 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,35 ppm (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CLOROFORMO-d, 101 MHz): δ = 156,7, 151,7, 150,4, 122,7, 112,3, 97,7, 86,6, 85,4, 66,9, 60,5, 43,7, 43,5, 35,4, 31,5, 30,2, 26,6, 24,7 ppm

Preparación del producto intermedio 73 y producto intermedio 74

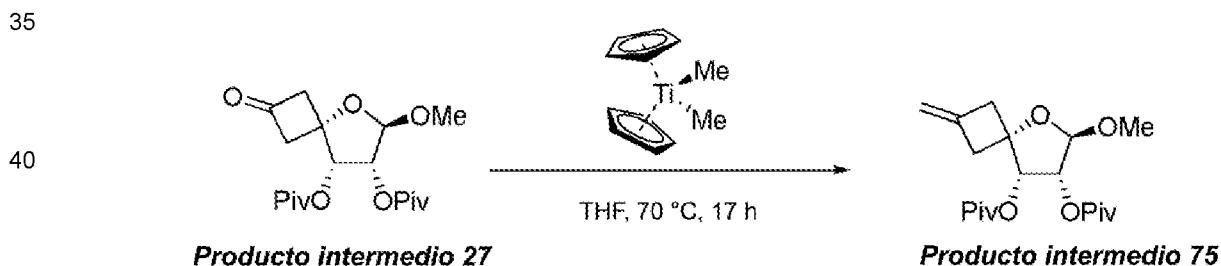


25

El **producto intermedio 72** (80,0 mg, 0,23 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF anhidro (3,2 ml) y se añadieron trifenilfosfina (67,7 mg, 0,26 mmol, 1,10 eq), 6-cloropiridin-2-ol (33,1 mg, 0,26 mmol, 1,10 eq.) y azodicarboxilato de dietilo (0,04 ml, 0,27 mmol, 1,15 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y posteriormente se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió salmuera (25 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el filtrado se concentró en vacío. La mezcla cruda contenía el **producto intermedio 73** y **producto intermedio 74** en una relación de 87:13, respectivamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución en gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 1:0 a 7:3). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 73** (65 mg, 62 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. El **producto intermedio 74** (producto secundario, 8 mg, 8 % de rendimiento) se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

35

Preparación del producto intermedio 75



50

El **producto intermedio 27** se pesó (2,00 g, 5,50 mmol, 1,00 eq.) en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, termómetro y un tubo de  $\text{CaCl}_2$ . Al sustrato se añadió una solución (5 % en peso en tolueno) de bis(ciclopentadienil)dimetiltitanio (39,4 ml, 7,97 mmol, 1,45 eq., CAS: 1271-66-5). El matraz se cubrió de luz con lámina de aluminio y se calentó hasta 70 °C. [Nota: después del calentamiento, se genera el reactivo de Petasis activo y se libera 1 equivalente de gas metano con respecto al titanoceno. Por lo tanto, se deben evitar sistemas cerrados para la configuración de la reacción en material de vidrio. Además, la reacción en reactores presurizados de metal mostró solo bajas conversiones ya que el reactivo de titanoceno se adhiere a las paredes del reactor. La reacción se agitó durante 17 horas después de lo cual se observó una conversión completa. La mezcla se concentró hasta un volumen mínimo en vacío y al residuo se añadió *n*-heptano (100 ml). Los sólidos se sonicaron durante 5 minutos y se retiraron mediante filtración sobre Celite (se enjuagó con *n*-heptano). La capa orgánica se concentró hasta un volumen mínimo en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución de gradiente: *n*-heptano/EtOAc de 1:0 hasta 3:7 en 15 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir el **producto intermedio 75** (58 % de rendimiento, 1,14 g; 3,19 mmol, aceite incoloro).

60

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,42 (d,  $J=$  4,5 Hz, 1H), 5,17, (dd,  $J=$  4,5, 1,7 Hz, 1H), 4,85-4,83 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,20 ppm (s, 9H).

65

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,4, 177,2, 139,7, 107,6, 105,7, 80,6, 75,6, 74,5, 55,6, 44,8, 41,5, 39,2, 39,0, 27,4, 27,3 ppm.

## Parte analítica

## RMN

5 Para varios compuestos, los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR se registraron en un Bruker DPX-360 que funciona a 360 Mhz para  $^1\text{H}$  NMR y 91 Mhz para  $^{13}\text{C}$  NMR, en un Bruker Avance 400 que funciona a 400 MHz para  $^1\text{H}$  NMR y 101 Mhz para  $^{13}\text{C}$  NMR, o en un Bruker Avance III 400 que funciona a 400 MHz durante  $^1\text{H}$  NMR y 101 Mhz durante  $^{13}\text{C}$  NMR.

10 Alternativamente, los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR para un número de compuestos se registraron a 500 Mhz para  $^1\text{H}$  NMR y 125 Mhz para  $^{13}\text{C}$  NMR en una consola Bruker Avance II 500, o a 250 MHz para  $^1\text{H}$  NMR y 63 Mhz para  $^{13}\text{C}$  NMR en una consola Bruker Avance DRX 250.

15 Los disolventes utilizados y la frecuencia se indican en la parte experimental o a continuación. Los disolventes típicos son CLOROFORMO-d, metanol-d<sub>4</sub> o DMSO-d<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (1) se dan en hercios (Hz).

20 Las siguientes abreviaturas se usan en la descripción de especula: singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (q), quintet (qn), multiplete (m), doblete de dobletes (dd), triplete de dobletes (td), doblete de tripletes (dt), doblete de dobletes (ddd), pseudo (ps).

Los NMR para los compuestos se informan en la parte experimental o por debajo (Comp. n.º significa número de compuesto):

25 Comp. n.º 12

30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8,78 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 7,30 (dq,  $J=4,8$ , 2,5 Hz, 2H), 7,24 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 6,92 (br s, 2H), 6,57 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 4,79-5,00 (m, 4H), 4,24 (br d,  $J=6,5$  Hz, 1H), 3,82 (t,  $J=4,9$  Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,21 (dd,  $J=11,4$ , 6,9 Hz, 1H), 1,98-2,10 ppm (m, 1H)

35  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 158,3, 157,4, 151,3, 149,8, 149,2, 147,5, 133,9, 128,7, 125,1, 123,2, 122,4, 120,8, 108,6, 102,8, 98,7, 77,1, 75,3, 68,0, 59,8, 40,3, 39,2, 36,1 ppm

Comp. n.º 13

40  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8,80 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,16 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,53 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 5,09 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 4,93 (d,  $J=6,5$  Hz, 1H), 4,79-4,89 (m, 2H), 4,32-4,39 (m, 1H), 3,92 (t,  $J=4,5$  Hz, 1H), 2,99-3,11 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,34 (dd,  $J=13,6$ , 10,0 Hz, 1H), 2,22 (dd,  $J=11,8$ , 6,9 Hz, 1H), 1,88-2,00 ppm (m, 2H)

45  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 158,2, 157,4, 151,2, 149,9, 149,2, 147,5, 133,9, 128,8, 125,1, 123,3, 122,2, 120,8, 108,5, 102,8, 98,6, 77,0, 75,7, 67,5, 59,0, 41,9, 41,5, 36,2 ppm

Comp. n.º 14

50  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8,84 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,52 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 4,75 (dd,  $J=10,1$ , 5,5 Hz, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,71 (t,  $J=4,8$  Hz, 1H), 2,90 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,14 (dd,  $J=11,2$ , 8,8 Hz, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,91 (dd,  $J=13,2$ , 8,6 Hz, 1H), 1,85 (dd,  $J=10,8$ , 8,6 Hz, 1H), 1,73 ppm (ddd,  $J=11,2$ , 7,9, 3,5 Hz, 1H)

55  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 157,9, 151,7, 150,3, 149,5, 146,5, 143,8, 134,4, 129,9, 127,7, 127,7, 127,2, 127,0, 122,8, 103,2, 99,1, 78,4, 76,0, 60,0, 42,8, 42,7, 41,7, 38,5, 34,7, 30,8 ppm

Comp. n.º 15

60  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8,84 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J=8,4$ , 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,54 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 4,73-4,88 (m, 3H), 4,23-4,32 (m, 1H), 3,78 (t,  $J=4,1$  Hz, 1H), 2,89 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,42-2,48 (m,  $J=3,7$  Hz, 1H), 2,29 (dd,  $J=13,6$ , 10,3 Hz, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,54 ppm (br dd,  $J=10,5$ , 8,0 Hz, 1H)

65  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 157,9, 151,7, 150,5, 149,5, 146,5, 143,8, 134,4, 129,9, 127,7, 127,2, 127,0, 122,4, 103,2, 99,1, 77,9, 76,2, 59,3, 43,1, 43,0, 42,4, 40,8, 34,5, 30,7 ppm

## ES 2 978 117 T3

### Comp. n.º 16

5 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,35 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,52 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,76 (dd, J=12,4, 5,5 Hz, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 3,71 (t, J=4,9 Hz, 1H), 2,84 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,13 (dd, J=11,2, 8,7 Hz, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,91 (dd, J=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,84 (dd, J=10,8, 8,7 Hz, 1H), 1,72 ppm (ddd, J=11,4, 7,9, 3,5 Hz, 1H)

10 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 155,9, 153,4, 151,2, 149,9, 139,3, 130,8, 126,5, 122,4, 122,2, 122,0, 102,7, 98,6, 77,9, 75,5, 59,4, 42,1, 42,1, 41,2, 38,1, 34,1, 30,8 ppm

### Comp. n.º 17

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,34 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,12 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,54 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,75-4,89 (m, 2H), 4,73-4,75 (m, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 3,77 (t, J=4,1 Hz, 1H), 2,83 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 2,46 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=13,6, 10,4 Hz, 1H), 2,04-2,19 (m, 1H), 1,82 (td, J=13,3, 7,5 Hz, 2H), 1,47-1,60 ppm (m, 1H)

20 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 155,9, 153,4, 151,2, 150,0, 139,3, 130,8, 126,5, 122,3, 122,0, 121,9, 102,7, 98,7, 77,4, 75,8, 58,7, 42,6, 42,3, 41,8, 40,3, 33,9, 30,7 ppm

### Comp. n.º 18

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,01 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,13 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,87 (br s, 2H), 6,81 (dd, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,74-4,86 (m, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 3,76 (t, J=4,1 Hz, 1H), 2,66 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,27 (dd, J=13,6, 10,4 Hz, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,42-1,53 ppm (m, 1H)

30 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 166,5, 157,4, 153,0, 151,2, 150,0, 138,2, 128,1, 121,9, 121,4, 120,3, 117,7, 102,7, 98,7, 77,5, 75,8, 58,7, 42,6, 41,8, 40,5, 39,9, 34,0, 30,8 ppm

### Comp. n.º 19

35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,01 (s, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,16 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,82 (dd, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,78-4,88 (m, 1H), 4,77 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 3,69 (t, J=4,9 Hz, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,18 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,62-2,74 (m, 3H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,33 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 1,98-2,13 (m, 3H), 1,91 (dd, J=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,79 (dd, J=10,6, 8,5 Hz, 1H), 1,66-1,74 ppm (m, 1H)

40 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 166,5, 157,4, 153,0, 151,2, 149,9, 138,3, 128,1, 122,2, 121,4, 120,4, 117,7, 102,7, 98,6, 78,0, 75,5, 59,4, 42,4, 42,1, 41,3, 38,2, 34,3, 30,9 ppm

### Comp. n.º 20

45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,54 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,73-4,91 (m, 3H), 4,22 (br d, J=6,5 Hz, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,19 (d, J=5,3 Hz, 2H), 2,83 (br d, J=7,7 Hz, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,34 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, J=11,4, 9,0 Hz, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,92 (dd, J=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,83 (dd, J=10,8, 8,7 Hz, 1H), 1,73 ppm (ddd, J=11,4, 7,9, 3,5 Hz, 1H)

50 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 151,4, 151,2, 149,9, 138,6, 133,6, 127,1, 122,6, 122,3, 121,4, 102,7, 98,6, 77,9, 75,5, 59,5, 42,2, 42,1, 41,2, 38,1, 34,2, 30,8 ppm

### Comp. n.º 21

55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,89 (br s, 2H), 6,55 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,79-4,89 (m, 3H), 4,28 (br d, J=3,7 Hz, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,17 (d, J=4,1 Hz, 1H), 2,80 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 2,45 (br dd, J=6,5, 4,1 Hz, 2H), 2,28 (dd, J=13,6, 10,4 Hz, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,46-1,56 ppm (m, J=2,0 Hz, 1H)

60 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 151,4, 151,2, 150,0, 138,6, 133,6, 127,1, 122,5, 121,9, 121,4, 102,7, 98,7, 77,4, 75,8, 58,7, 42,6, 42,4, 41,8, 40,3, 34,0, 30,7 ppm

### Comp. n.º 22

65

## ES 2 978 117 T3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,02 (s, 1H), 7,43 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (br s, 2H), 6,54 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,70-4,89 (m, 3H), 4,18-4,25 (m, 1H), 3,69 (t, J=4,7 Hz, 1H), 2,66 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 2,45 (dt, J=16,0, 8,1 Hz, 1H), 2,33 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 1,91 (br dd, J=13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,78 (br dd, J=10,6, 9,0 Hz, 1H), 1,67-1,74 ppm (m, 1H)

5 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 165,7, 157,4, 151,2, 150,9, 149,9, 133,6, 130,9, 125,9, 122,2, 120,3, 117,4, 102,7, 98,6, 78,0, 75,5, 59,4, 42,2, 42,1, 41,3, 38,2, 34,3, 34,2, 30,9 ppm

Comp. n.º 23

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,53 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,74-4,90 (m, 3H), 4,23-4,32 (m, 1H), 3,76 (br s, 1H), 2,65 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 2,31-2,46 (m, 2H), 2,27 (dd, J=13,6, 10,4 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,39-1,51 ppm (m, 1H)

15 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 165,7, 157,4, 151,2, 150,9, 150,0, 133,5, 130,9, 125,9, 121,9, 120,3, 117,4, 102,7, 98,7, 77,5, 75,8, 58,7, 42,7, 42,4, 41,7, 40,4, 34,0, 30,8 ppm

Comp. n.º 24

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,42 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,73 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,71-4,88 (m, 3H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,71 (br t, J=4,3 Hz, 1H), 2,71 (br d, J=7,7 Hz, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,35 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,01-2,17 (m, 2H), 1,92 (dd, J=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,68-1,77 ppm (m, 1H) <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 151,2, 149,8, 144,8, 137,8, 132,8, 126,2, 122,3, 114,6, 113,7, 112,3, 102,7, 98,6, 77,9, 75,5, 59,4, 42,2, 41,6, 41,2, 38,0, 34,1, 29,7 ppm

Comp. n.º 25

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,42 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,73 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,77-4,89 (m, 3H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,79 (t, J=3,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 2,70 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 2,47 (br d, J=4,1 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=13,6, 10,4 Hz, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,45-1,56 ppm (m, 1H) <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 151,2, 150,0, 144,9, 137,8, 132,8, 126,2, 121,9, 114,6, 113,8, 112,3, 102,7, 98,7, 77,4, 75,7, 58,7, 42,6, 41,9, 40,3, 33,9, 29,6 ppm

Comp. n.º 26

40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,45 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (td, J=7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,23 (m, 3H), 6,87 (br s, 2H), 6,53 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,66-4,88 (m, 3H), 4,14-4,24 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,17 (d, J=3,5 Hz, 1H), 2,81 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,54-2,69 (m, 1H), 2,33 (dd, J=13,0, 9,7 Hz, 1H), 2,10 (dd, J=11,2, 8,8 Hz, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,90 (dd, J=13,0, 8,6 Hz, 1H), 1,81 (br dd, J=10,7, 8,7 Hz, 1H), 1,71 ppm (ddd, J=11,3, 7,9, 3,5 Hz, 1H)

45 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 160,9, 157,9, 151,7, 150,4, 149,4, 136,7, 123,1, 122,7, 121,6, 103,2, 99,1, 78,4, 76,0, 59,9, 45,1, 42,8, 41,7, 38,6, 34,7, 29,8 ppm

Comp. n.º 27

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,45 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (td, J=7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,53 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,73-4,90 (m, 3H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,77 (t, J=4,0 Hz, 1H), 2,80 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,43 (tt, J=7,4, 4,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J=13,6, 10,3 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J=11,2, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,50 ppm (dd, J=11,0, 8,6 Hz, 1H)

55 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 160,9, 157,9, 151,7, 150,5, 149,4, 136,7, 123,2, 122,4, 121,6, 103,2, 99,2, 77,9, 76,2, 59,3, 55,4, 45,4, 43,1, 42,4, 40,9, 34,4, 29,7 ppm

Comp. n.º 28

60 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,35-8,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (dt, J=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=7,7, 4,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,52 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,62-4,88 (m, 3H), 4,15-4,28 (m, 1H), 3,68 (t, J=4,7 Hz, 1H), 2,67 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,32 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 1,97-2,11 (m, 2H), 1,90 (dd, J=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,79 (dd, J=10,8, 8,7 Hz, 1H), 1,70 ppm (ddd, J=11,5, 8,0, 3,7 Hz, 1H)

65 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,4, 151,2, 149,8, 149,6, 147,1, 136,1, 135,8, 123,4, 122,3, 102,7, 98,6, 77,8, 75,5, 59,5, 42,1, 41,1, 37,9, 34,0, 30,3 ppm

## ES 2 978 117 T3

Comp. n.º 29

5 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,40 (br s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (br d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,11 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 6,86 (br s, 2H), 6,54 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 4,69-4,92 (m, 3H), 4,16-4,39 (m, 1H), 3,76 (t, *J*=3,9 Hz, 1H), 2,85-2,87 (m, 1H), 2,67 (br d, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,33-2,46 (m, 2H), 2,26 (dd, *J*=13,4, 10,3 Hz, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,42-1,54 ppm (m, 1H)

10 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,9, 151,7, 150,5, 150,0, 147,6, 136,6, 136,3, 123,9, 122,4, 103,2, 99,2, 77,9, 76,2, 59,3, 43,1, 42,2, 40,6, 34,3, 30,7 ppm

Comp. n.º 30

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,02 (s, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,1, 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,81 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,75-4,88 (m, 3H), 4,21 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 3,71 (t, *J*=4,9 Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,37 (dd, *J*=13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J*=11,6, 7,9 Hz, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,96 (dd, *J*=13,0, 8,5 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J*=11,4, 7,7 Hz, 1H), 1,78 ppm (ddd, *J*=11,6, 8,7, 2,8 Hz, 1H)

20 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 163,2, 157,4, 151,2, 149,8, 147,1, 142,0, 122,3, 116,4, 109,4, 102,8, 98,6, 77,8, 75,5, 70,5, 59,4, 42,5, 41,5, 35,1, 30,9, 27,7 ppm

Comp. n.º 31

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,01 (s, 1H), 7,73 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,80 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 4,78-4,91 (m, 3H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,20 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 1H), 2,59 (dt, *J*=15,3, 7,4 Hz, 1H), 2,47 (br d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J*=13,4, 10,2 Hz, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,91 (dd, *J*=11,4, 8,1 Hz, 1H), 1,83 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1H), 1,58 ppm (dd, *J*=11,2, 7,9 Hz, 1H)

30 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 163,2, 157,4, 151,2, 149,9, 147,1, 142,0, 122,0, 116,4, 109,4, 102,7, 98,6, 77,5, 75,7, 70,6, 58,9, 42,4, 42,1, 36,9, 30,7, 27,7 ppm

Comp. n.º 33

35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (br s, 2H), 6,53 (br s, 2H), 6,52 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 4,76 (br d, *J*=6,2 Hz, 1H), 4,72 (br d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,69 (t, *J*=4,6 Hz, 1H), 3,17 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 2,77 (br d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,33 (dd, *J*=13,0, 9,7 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J*=11,0, 8,8 Hz, 1H), 1,99-2,08 (m, 1H), 1,91 (dd, *J*=13,2, 8,6 Hz, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,67-1,77 ppm (m, 1H)

40 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,9, 154,8, 151,7, 150,4, 147,2, 143,3, 139,5, 127,0, 124,3, 124,1, 122,7, 122,7, 106,1, 103,2, 99,1, 78,4, 76,0, 59,9, 43,1, 42,7, 41,7, 38,7, 34,8, 30,9 ppm

Comp. n.º 34

45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,54 (d, *J*=3,3 Hz, 3H), 4,69-4,96 (m, 3H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,77 (br s, 1H), 2,76 (br d, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,41-2,46 (m, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J*=13,6, 10,3 Hz, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,43-1,57 ppm (m, 1H)

50 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 157,9, 154,8, 151,7, 150,5, 147,2, 143,3, 139,5, 127,0, 124,3, 124,1, 122,7, 122,4, 106,1, 103,2, 99,2, 77,9, 76,2, 59,2, 43,3, 43,1, 42,4, 41,0, 34,6, 30,8 ppm

Comp. n.º 35

55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 13,75 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 4,93 (br d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J*=8,4, 4,6 Hz, 1H), 3,64 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,35 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,38 (dd, *J*=13,4, 9,9 Hz, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 1,90-2,11 (m, 3H), 1,76 (dd, *J*=11,2, 7,9 Hz, 1H), 1,64 ppm (ddd, *J*=11,3, 8,4, 2,8 Hz, 1H)

60 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 151,3, 147,5, 126,3, 102,5, 102,0, 78,7, 76,3, 66,0, 60,5, 42,4, 42,4, 36,3, 31,5, 31,5 ppm

Comp. n.º 36

65 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 13,75 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 6,88-7,09 (m, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 4,28 (dd, *J*=8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=4,0 Hz, 1H),

## ES 2 978 117 T3

3,58 (br s, 2H), 3,33 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,46 ppm (dd,  $J=11,3, 7,8$  Hz, 1H)

5  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz):  $\delta = 151,3, 147,5, 126,1, 102,6, 102,0, 78,2, 76,5, 65,9, 60,2, 43,0, 42,2, 37,6, 31,5, 30,8$  ppm

Comp. n.º 44

10  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz):  $\delta = 156,4, 153,0, 150,1, 149,6, 146,4, 143,8, 134,4, 129,9, 127,9, 127,8, 127,3, 127,0, 119,8, 87,3, 85,2, 76,6, 73,2, 41,6, 39,1, 34,7, 27,8$  ppm.

Comp. n.º 45

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8,84$  (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,1, 1,6$  Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,84 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,38 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,34 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,99 (dt,  $J = 6,9, 3,5$  Hz, 1H), 3,99 (t,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 2,91 (br d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,07-2,24 (m, 1H), 1,94 (dd,  $J = 11,0, 9,4$  Hz, 1H), 1,78 ppm (dd,  $J = 11,0, 9,8$  Hz, 1H).

20  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz):  $\delta = 156,0, 152,5, 149,8, 149,1, 145,9, 143,0, 139,8, 133,9, 129,4, 127,2, 126,7, 126,5, 119,3, 86,6, 82,2, 74,5, 72,6, 42,0, 41,1, 35,9, 26,4$  ppm.

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)

25 La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó utilizando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (consultar la tabla de métodos a continuación).

30 El flujo de la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS) que se configuró con una fuente de iones de presión atmosférica. Forma parte del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (por ejemplo, rango de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales ( $T_r$ ) e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular informado corresponde a la  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (molécula protonada) y/o  $[\text{M}-\text{H}]^-$  (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ , etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método utilizado.

40 A continuación en la memoria, “SQD” significa detector de cuadrupolo único, detector selectivo de masa “MSD”, temperatura ambiente “TA”, híbrido de etilsiloxano/silíce con puente “BEH”, detector de matriz de diodos “DAD”, sílice de alta resistencia “HSS”, “Q-ToF” Espectrómetros de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo, “CLND”, detector de nitrógeno quimioluminiscente, detector de escaneo de luz evaporativa “ELSD”,

45 Tabla: Códigos del método LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; Tiempo de ejecución (en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de ejecución
50 1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 $\mu\text{m}$ , 2,1 $\times$ 100 mm)	A: 10 mm $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ en 95 % $\text{H}_2\text{O} + 5\%$ $\text{CH}_3\text{CN}$  B: $\text{CH}_3\text{CN}$	Del 100 % de A hasta 5 % de A en 2,10 min, hasta 0 % de A en 0,90 min, hasta 5 % de A en 0,5 min	0,7 ----- 55	3,5
55 2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1*50 mm)	A: 10 mm $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ en 95 % $\text{H}_2\text{O} + 5\%$ $\text{CH}_3\text{CN}$  B: $\text{CH}_3\text{CN}$	de 95 % de A a 5 % de A en 1,3 min, mantenido durante 0,7 min.	0,8 ----- 55	2
60 4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters :BEH (1,8 $\mu\text{m}$ , 2,1 * 100 mm)	A: 10 mm $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ en 95 % $\text{H}_2\text{O} + 5\%$ $\text{CH}_3\text{CN}$  B: $\text{CH}_3\text{CN}$	Del 100 % de A hasta 5 % de A en 2,10 min, hasta 0 % de A en	0,7 ----- 55	3,5

ES 2 978 117 T3

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de ejecución
5				0,90 min, hasta 5 % de A en 0,5 min		
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1 × 100 mm)	A: 10 mm CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> en 95 % H <sub>2</sub> O + 5 % CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Del 100 % de A hasta 5 % de A en 2,10 min, hasta 0 % de A en 0,90 min, hasta 5 % de A en 0,5 min	0,7 ----- SS	3,5
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters :BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: 10 mm CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> en 95 % H <sub>2</sub> O + 5 % CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Del 100 % de A hasta 5 % de A en 2,10 min, hasta 0 % de A en 0,90 min, hasta 5 % de A en 0,5 min	0,7 ----- SS	3,5
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD, SQD y ELSD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1 × 100 mm)	A: 10 mm CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> en 95 % H <sub>2</sub> O + 5 % CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	De 100 % de A hasta 5 % de A en 2,10 min hasta 0 % de A en 0,90 min, hasta 5 % de A en 0,5 min	0,6 ----- SS	3,5

Tabla: LCMS de compuestos (Comp. n.º significa número de compuesto; T<sub>r</sub> expresado en minutos)

Comp. n.º	T <sub>r</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de CLEM
1	/	/	/
2	1,16	436,3	1
3	1,48	455,3	1
4	1,50	499,2	1
5	1,10	436,3	1
6	0,77	499,2	2
7	0,25	294,2	2
8	0,25	294,2	2
9	1,44	455,3	4
10	1,42	455,3	4
11	1,37	418,2	4
12	1,58	452,3	4
13	1,55	452,3	4
14	1,70	450,3	4
15	1,70	450,3	4
16	1,46	422,3	4
17	1,49	422,3	4
18	1,29	437,4	4
19	1,30	437,4	4
20	1,44	422,4	5
21	1,44	422,4	5
22	1,24	437,4	4
23	1,24	437,3	4
24	1,15	405,4	4

Comp. n.º	T <sub>r</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de CLEM
25	1,13	405,4	4
26	1,20	366,3	4
27	1,20	366,3	4
28	1,17	366,3	4
29	1,17	366,3	4
30	1,58	416,3	5
31	1,57	416,3	5
32	0,59; 0,61	416,3	2
33	1,57	509,3	6
34	1,56	509,3	6
35	0,43	305,2	2
36	0,40	305,2	2
39	/	/	/
40	2,36	558,2	1
41	2,29	602,2	1
42	1,11	558,2	2
43	1,13	602,2	2
44	1,59	453,3	7
45	1,63	453,3	7

#### PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Ensayos in vitro

**Reactivos.** La enzima PRMT5-MEP50 se adquirió de Charles River (Argentina). El complejo enzimático se produjo en células de insecto (Sf9) infectadas simultáneamente con dos baculovirus. Un virus expresa la PRMT5 humana completa con una etiqueta Flag en el extremo N, el segundo virus expresa la MEP50 completa con un corte His6-TEV en el extremo N. La proteína se purificó por afinidad usando glóbulos anti-Flag (M2) eluidos con péptido 3xFLAG, seguido de His-Select eluido con 0,5 M de imidazol. A continuación, la proteína eluida se dializó contra solución salina tamponada con tris (TBS) (pH 8,0) que contenía glicerol al 20 % y 3 mM de ditioneitol (DTT).

La histona H2A recombinante humana no etiquetada de longitud completa (residuos 1-130, núm. de acceso a Genbank NM\_021052, MW = 14,1 kDa) expresada en E. coli se adquirió de Reaction Biology Corporation, núm. de cat. HMT-11-146. Los reactivos utilizados para preparar el regulador de reacción o para detener la reacción se compraron incluyendo Tris base (Sigma núm. de cat. T-1503), NaCl (Sigma núm. de cat. RGF-3270), MgCl<sub>2</sub> (Sigma núm. de cat. M0250), DTT (Invitrogen núm. de cat. 15508-013) y ácido fórmico (Riedel deHaen, núm. de cat. 33015).

**Ensayo de espectrómetro de masas de alto rendimiento** La PRMT5 cataliza las metilaciones secuenciales de los átomos de nitrógeno terminales en los grupos guanidina de los residuos de arginina dentro de proteínas usando S-adenosil-L-metionina cosustrato (AdoMet, SAM), formando mono-metil arginina (MMA), dimetil arginina simétrica (sDMA) y S-adenosil-L-homocisteína (AdoHcy, SAH). La actividad enzimática se determinó siguiendo la formación del producto SAH usando espectrometría de masas de alto rendimiento (sistema Agilent Rapidfire 300 acoplado a un MS/MS de triple cuadrante Sciex 4000 series QTrap®). El regulador de reacción fue 20 mM de Tris-HCl, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM de MgCl<sub>2</sub> y 1 mM de DTT. La actividad de reacción se detuvo usando ácido fórmico al 1 % (concentración final). **Estudios de inhibición.** Los estudios de IC<sub>50</sub> se realizaron usando series de dosificación de once puntos hechas para cada compuesto, diluidas en serie 1:2 en dimetilsulfóxido (DMSO), con el punto 12 un control de DMSO. Los compuestos se colocaron en primer lugar en placas y seguido de la adición de la mezcla de solución de 2 µM de SAM y 0,6 µM de H2A (histona H2A). Se añadió el mismo volumen de solución enzimática para iniciar las reacciones enzimáticas. Las concentraciones finales de la reacción son de 1 µM de SAM, 0,3 µM de H2A y 1,25 nM de enzima. La reacción se incubó a 30 °C durante 60 minutos (min) cuando se usó 10 nM de enzima y durante 120 min cuando se usó 1,25 nM de enzima. Posteriormente, la reacción se inactivó al añadir ácido fórmico hasta una concentración final del 1 %. Las inhibiciones de la formación de SAH en presencia de compuestos se calcularon como un porcentaje del control en relación con la reacción no inhibida en función de la concentración del inhibidor. Los datos se ajustaron de la siguiente manera:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior}-\text{Inferior})/(1+10^{((\log \text{IC}_{50} -X)*H)})$$

donde IC<sub>50</sub> es la concentración del inhibidor (misma unidad que X) al 50 % de inhibición y h es la pendiente de Hill. Y es el porcentaje de inhibición, X es el logaritmo de la concentración del compuesto. La parte inferior y la parte superior son las mesetas en las mismas unidades que Y.

Los valores pIC<sub>50</sub> en la Tabla a continuación son valores promediados (Comp. n.º significa número de compuesto; n.d. significa no determinado)

Comp. n.º	pCl50
8	5,45
7	5,30
1	5,52
4	5,52
2	7,51
5	8,03
6	6,92
3	5,09

Comp. n.º	pCl50
11	7,04
15	5,96
14	5,70
16	6,31
17	6,41
35	6,03
36	5,85
19	6,88

Comp. n.º	pCl50
18	7,45
26	5,61
27	5,25
10	n.d.
9	6,59
22	5,80
23	6,53
20	6,31

Comp. n.º	pCl50
21	6,84
31	5,46
30	5,79
32	5,69
12	5,62
13	6,19
34	n.d.

Comp. n.º	pCl50
33	6,61
29	6,77
28	6,84
25	7,99
24	8,04
40	n.d.
41	n.d.

Comp. n.º	pCl50
42	n.d.
43	n.d.
39	n.d.
45	5,26
44	5,34

### Ejemplos de composición

“Ingrediente activo” (i.a.) como se usa en todos estos ejemplos se relaciona con compuestos de la Fórmula (I), y sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos; en particular, a una cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

#### 1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	Añadir 200 mg

#### 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

#### 3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5 % (peso / volumen) de ingrediente activo en solución de NaCl al 0,9 % o en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

#### 4. Pomada

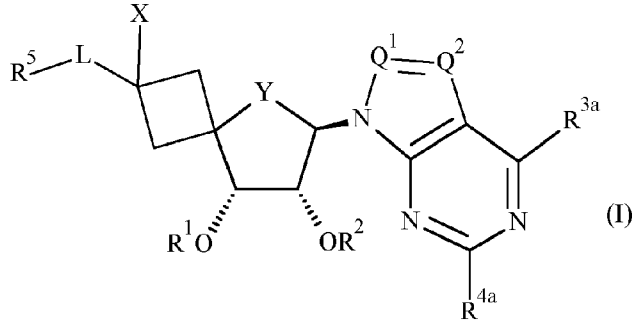
## ES 2 978 117 T3

	Ingrediente activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
5	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	Añadir 100 g

10 En este ejemplo, el ingrediente activo puede reemplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

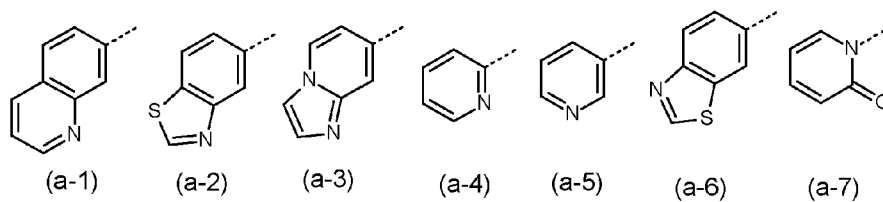
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en donde

- R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>2</sup> representa hidrógeno o -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- X representa hidrógeno;
- Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;
- Q<sup>1</sup> representa CR<sup>6a</sup>;
- Q<sup>2</sup> representa N o CR<sup>6b</sup>;
- R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de halo;
- R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>3a</sup> representa hidrógeno, halo, -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, o -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>7a</sup> representa hidrógeno;
- R<sup>7b</sup> representa hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>4a</sup> representa hidrógeno, halo, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- L representa -CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, u -O-;
- R<sup>5</sup> representa Ar o Het; y en caso de que L represente -O- u -O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup> también puede representar hidrógeno;
- Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;
- Het representa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) y (a-7):



- en donde dicho sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y -NH<sub>2</sub>;
- o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

- Y representa -O- o -CH<sub>2</sub>-;
- R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> representan hidrógeno;
- R<sup>3a</sup> representa halo o -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;
- R<sup>7b</sup> representa hidrógeno;
- R<sup>4a</sup> representa hidrógeno;
- R<sup>5</sup> representa Ar o Het; y en caso de que L represente -O- u -O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup> también puede representar hidrógeno;
- Ar representa fenilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno;

Y representa -O-;

Q<sup>2</sup> representa N;

R<sup>6a</sup> representa hidrógeno;

R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> representa hidrógeno;

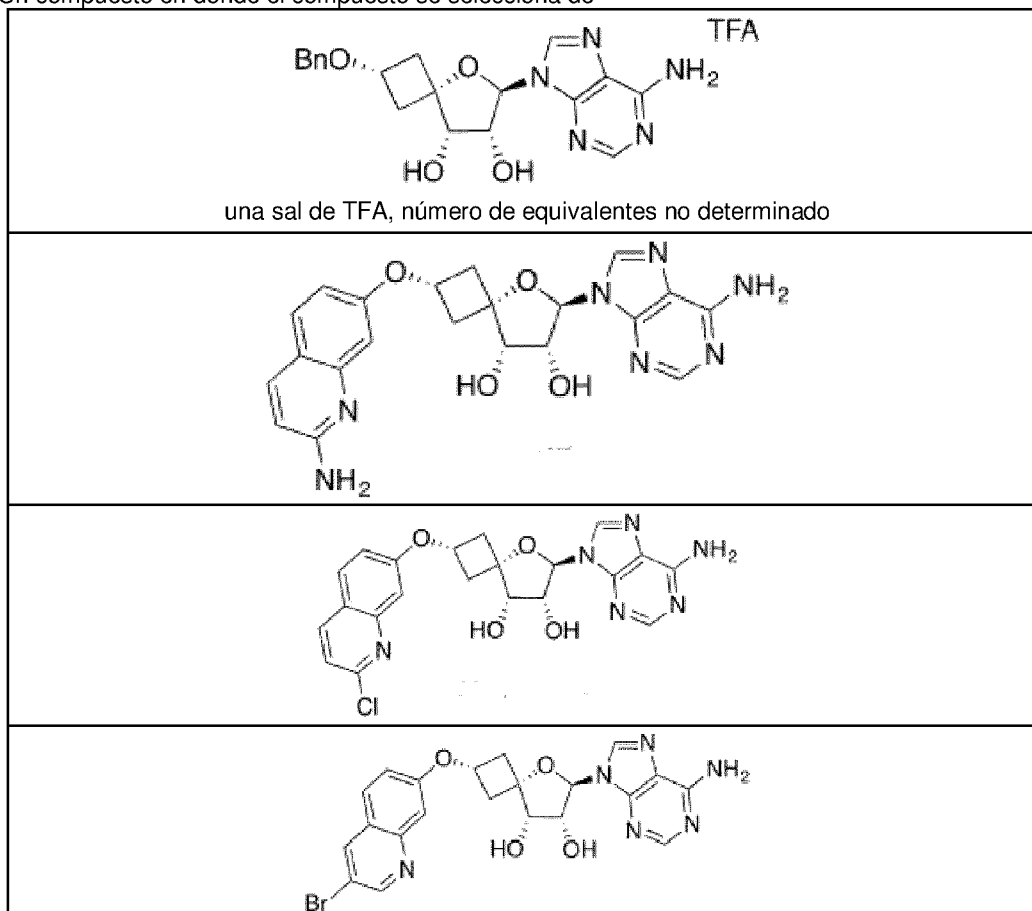
R<sup>4a</sup> representa hidrógeno;

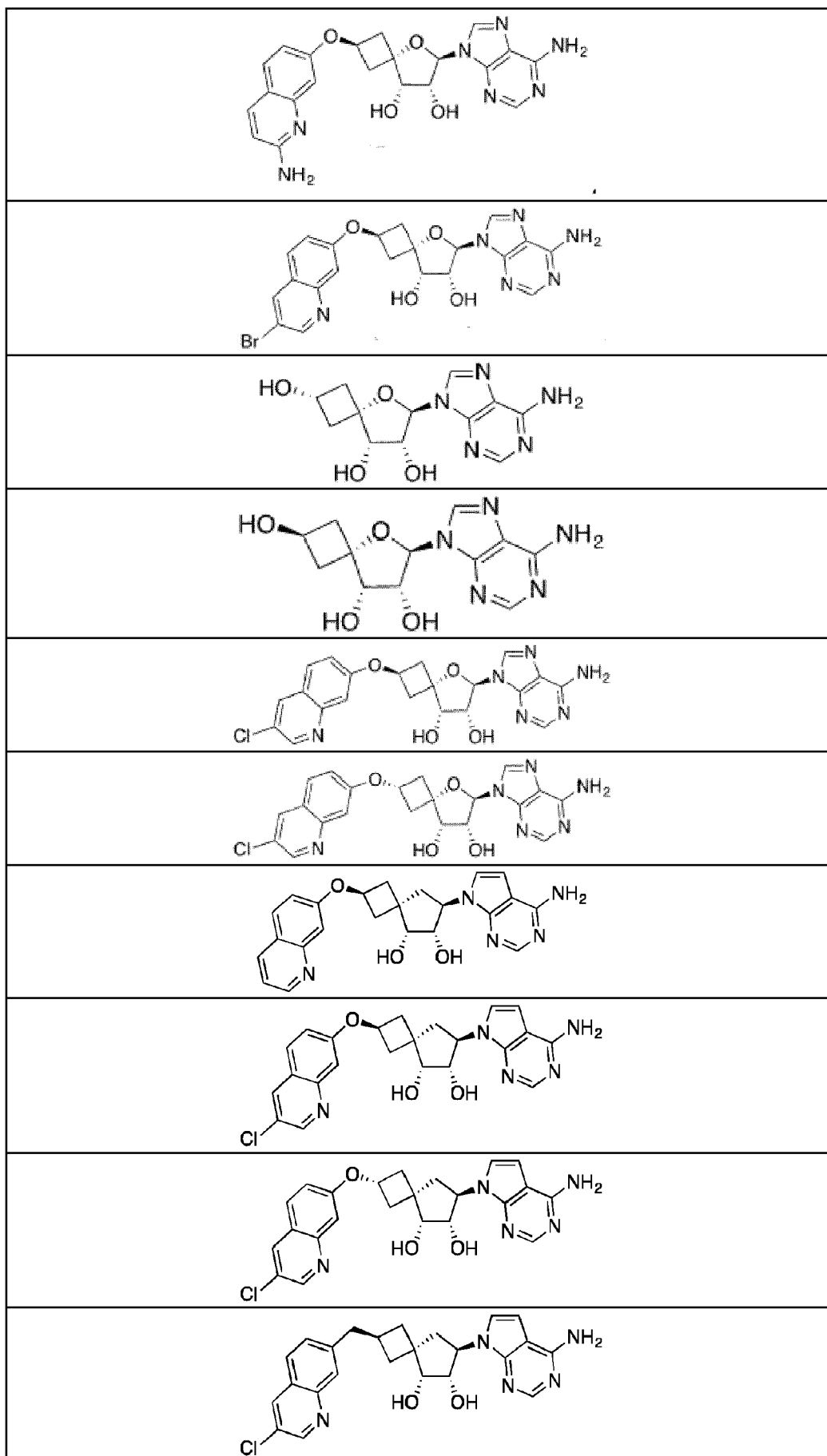
L representa -O-;

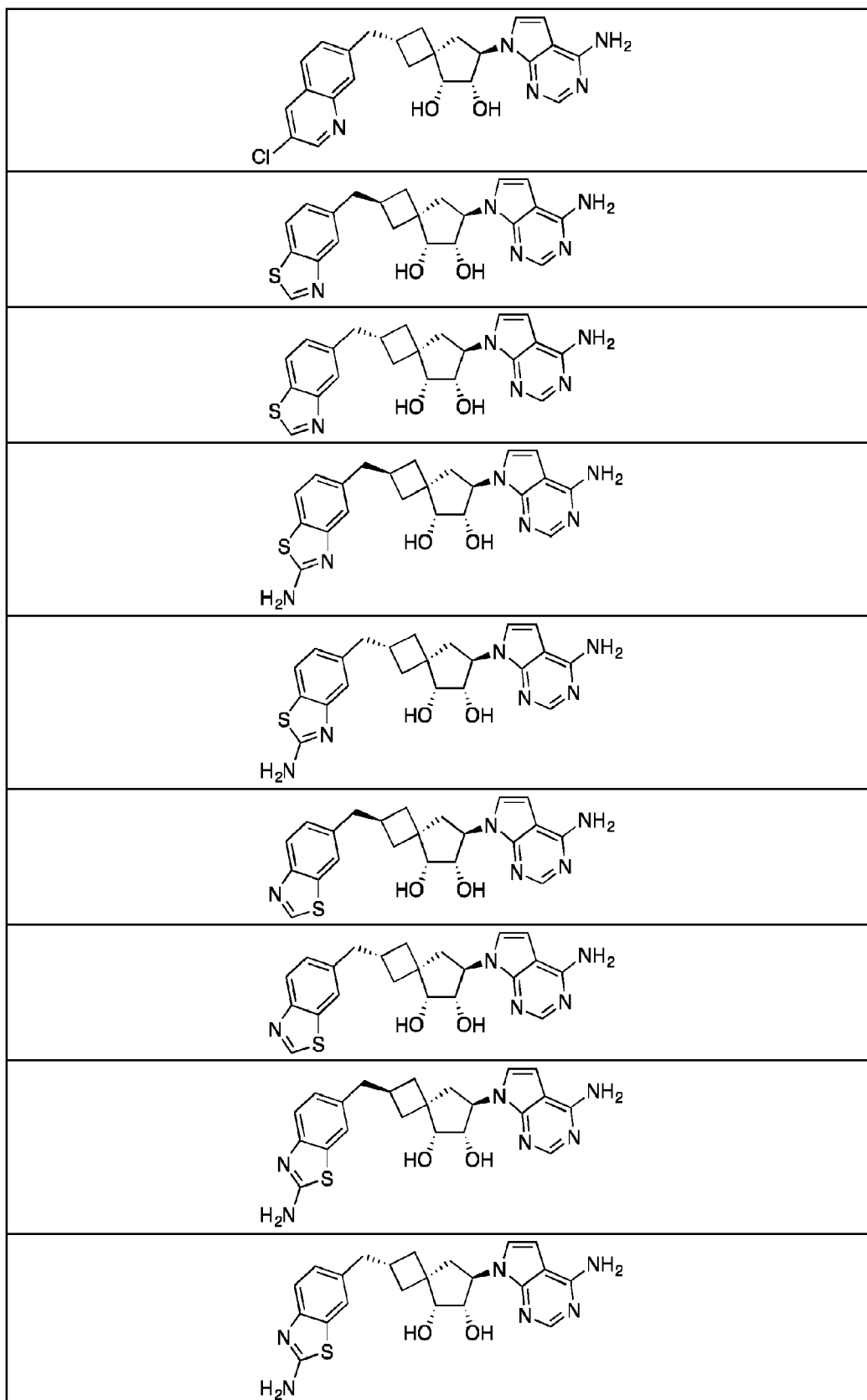
R<sup>5</sup> representa Het;

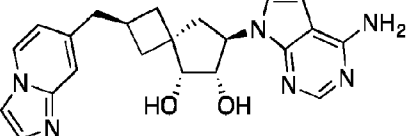
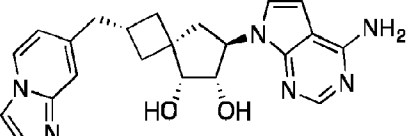
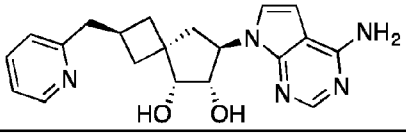
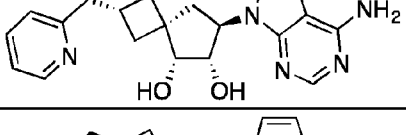
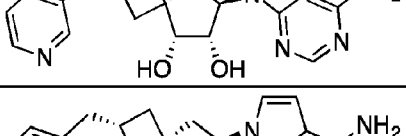
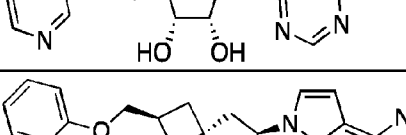
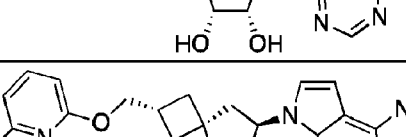
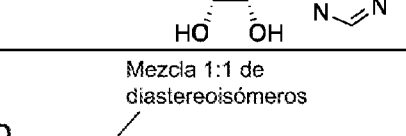
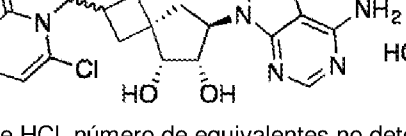
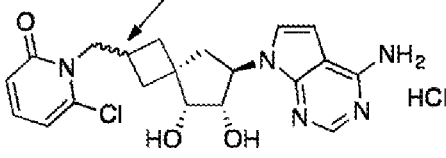
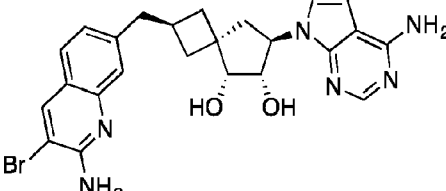
Het representa (a-1), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo y -NH<sub>2</sub>.

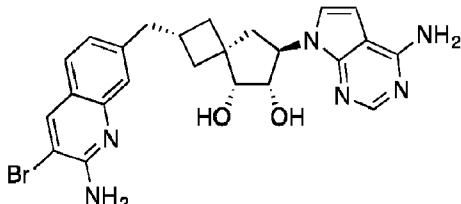
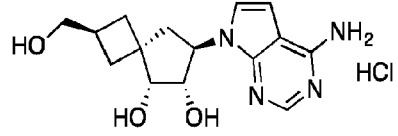
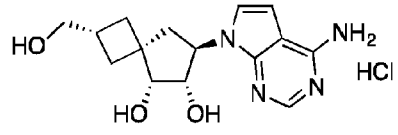
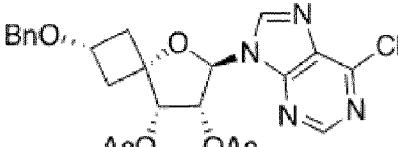
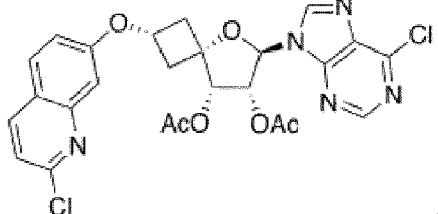
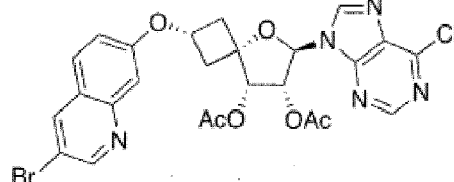
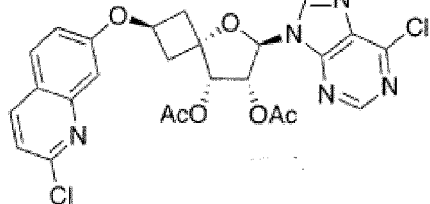
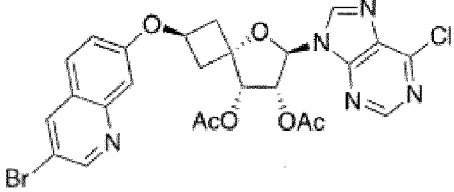
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
4. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno.
  5. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> representa -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>.
  6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Y representa -O-.
  7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Y representa -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-.
  8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>5</sup> representa Het.
  9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>3a</sup> representa halo o -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>.
  10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R<sup>3a</sup> representa -NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>; R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> representan hidrógeno.
  11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Q<sup>2</sup> representa N.
  12. Un compuesto en donde el compuesto se selecciona de

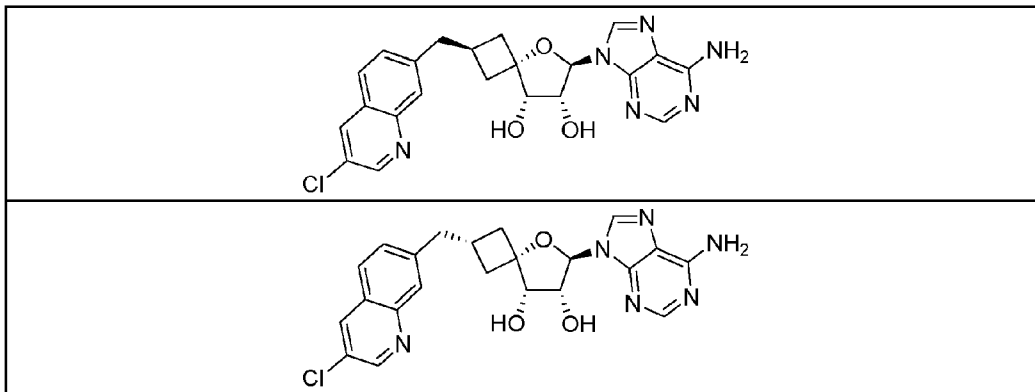






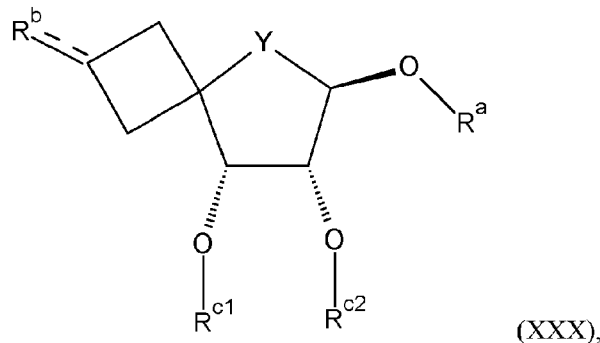









<p>Mezcla 1:1 de diastereoisómeros</p>  <p>HCl</p> <p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>



 <p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>
 <p>una sal de HCl, número de equivalentes no determinado</p>








y las bases libres, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar como un medicamento.
15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno sanguíneo, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad espermática, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, y lesiones pulmonares.
16. El compuesto para usar según la reivindicación 15, en donde la enfermedad o afección es cáncer.
17. Un producto intermedio de Fórmula (XXX)



en donde

Y representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-;  
 R<sup>a</sup> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo tal como, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, t-butildimetilsililo, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, tetrahidropirano, alilo, t-butildifenilsililo, bencilo, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -C(=O)-fenilo;  
 R<sup>b</sup> representa -OH, =O, -CH<sub>2</sub>-OH, o =CH<sub>2</sub>;  
 en donde el enlace hacia R<sup>b</sup> -- representa un enlace sencillo en caso de que R<sup>b</sup> represente -OH o -CH<sub>2</sub>-OH, o un doble enlace en caso de que R<sup>b</sup> represente =O o =CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> representan -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, benzoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>-naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>;  
 o R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> juntos representan -C(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>-;  
 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

18. Uso de un producto intermedio como se define en la reivindicación 17 en la síntesis de un compuesto como se define en la reivindicación 1.