

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 269**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2020 PCT/IB2020/058735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2021 WO21053617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2020 E 20781093 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 4013756**

54 Título: **Inhibidores de MLL1 y agentes anticancerígenos**

30 Prioridad:

20.09.2019 WO PCT/CN2019/107010
12.06.2020 WO PCT/CN2020/095916

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

LI, MING;
LIU, KEVIN KUN CHIN;
LU, CHUNLIANG;
SUN, ZHUMING;
ZHAO, JICHEN y
ZHU, YIHUI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 987 269 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

Inhibidores de MLL1 y agentes anticancerígenos

5 Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de PCT/CN2019/107010 presentada el 20 de septiembre de 2019 y PCT/CN2020/095916 presentada el 12 de junio de 2020.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para inhibir la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1, por sus siglas en inglés).

15 Antecedentes de la invención

La cromatina es el principal repositorio de información genética en el núcleo eucariota, compuesto por ADN compactado en estructuras llamadas nucleosomas por un conjunto de pequeñas histonas básicas y proteínas cromosómicas no histónicas. Las histonas se pueden modificar enzimáticamente al añadir grupos acetilo, metilo o fosfato. Las proteínas de la familia de la histona-lisina N-metiltransferasa 2 (KMT2) metilan la lisina 4 de la cola de la histona H3 (H3K4) en importantes regiones reguladoras del genoma, y por lo mismo imparten funciones cruciales mediante la modulación de las estructuras de la cromatina y la accesibilidad del ADN.

25 Las mutaciones de la familia KMT2 se encuentran entre las alteraciones más frecuentes en cánceres humanos (Kandoth *et al.*, *Nature* 502:333-339 (2013)). El ejemplo más destacado es la leucemia de linaje mixto (MLL o MLL-r), que presenta un grupo heterogéneo de características de AML (leucemia mieloide aguda, por sus siglas en inglés) y ALL (leucemia linfoblástica aguda, por sus siglas en inglés). El rasgo distintivo de este tipo de enfermedad es la reordenación cromosómica del gen MLL1 (también conocido como KMT2A, MLL, ALL-1 y HRX) (Krivtsov *et al.*, *Nature Rev. Cancer* 7:823-833 (2007); Liedtke *et al.*, *Blood* 113:6061-6068 (2009).

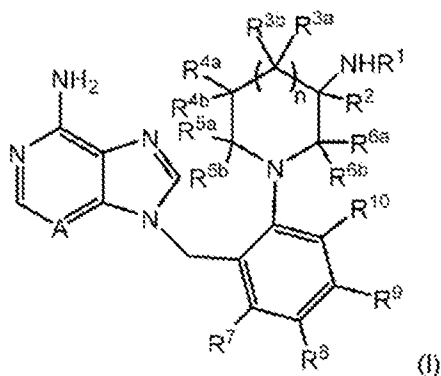
30 En la leucemia reordenada MLL1, la translocación recíproca del gen MLL1 resulta en la fusión dentro del marco del extremo 5' de MLL1 con el extremo 3' del gen compañero de fusión, que puede reclutar otros factores de forma aberrante tal como Dot1L. Un atributo común de la anomalía MLL1 en la leucemia MLL-r es la conservación de un alelo MLL1 de tipo silvestre. Se ha informado de que la leucemogénesis inducida por MLL1-AF9 requiere la coexpresión del alelo MLL1 de tipo silvestre, ya que la delección genética de MLL1 en células de leucemia murina MLL1-AF9 redujo el potencial clonogénico y la progresión de la leucemia. Las mutaciones en la región MLL1 también son frecuentes en un amplio rango de tumores sólidos, que incluyen, por ejemplo, los cánceres de colon, pulmón, vejiga, endometrio y mama (Ding *et al.*, *Nature* 455:1069-1075 (2008); Wood *et al.*, *Science* 318:1108-1113 (2007); Giu *et al.*, *Genetics* 43:875-878 (2011); Kandoth *et al.*, *Nature* 497:67-73 (2013); EP1550662; WO2015/002754; WO2016/195776; WO2018/053267).

MLL1 es un objetivo terapéutico prometedor para la AML MLL-r, la ALL y otros cánceres; y sigue habiendo necesidad de inhibidores selectivos de MLL1.

45 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben MLL1; y composiciones para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por MLL1.

50 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

A es N;

R¹ es H; o

5 R¹ y R² junto con NH forman un heterociclo de 5-8 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo; en donde dicho heterociclo de 5-8 miembros está sin sustituir o sustituido por un sustituyente oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

10 (i) -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o -cicloalcoxilo C₃₋₈-(alquilo C₁₋₆);
 (ii) ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilol C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -haloalquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-SO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-(alquilo C₁₋₄) o -C-(alquilo C₁₋₄)=N-O-(alquilo C₁₋₄);
 (iii) -alquilcarbonilo C₁₋₄, -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR^{10a} o -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; en donde R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₆ o -alcoxilo C₁₋₆; y dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 (iv) -(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR¹²R¹³-(CR^aR^b)_s-NR¹²R¹³, -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-OR^{10a} o -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-C(=O)-NR¹²R¹³;

20 en donde R¹² es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆; -alquilo C₁₋₄-SO₂R^{10b}, en donde R^{10b} es

alquilo C₁₋₆ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico-alquilo C₀₋₆, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o

bicíclico de 5-10 miembros o heteroarilo-alquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros;

dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros

25 comprende independientemente 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, fenilo o -S-(alquilo C₁₋₄);

o R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que comprende 1-4

30 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y está sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -SO₂ o -alquilcarbonilo C₂₋₄;

(v) heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₀₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros(haloalquilo C₁₋₄), en donde cada uno de dichos radicales heterociclilo está sin sustituir o sustituido por oxo; y en donde cada uno de dichos radicales

35 heterociclilo comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

(vi) fenilo, heteroarilo de 5-9 miembros-alquilo C₀₋₆ o heteroarilo de 5-9 miembros (haloalquilo C₁₋₄),

en donde cada uno de dichos radicales fenilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o sustituido por -

alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₄, -alcoxilo C₁₋₄, -haloalcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano, oxido,

40 amino, -alquilamino C₁₋₄, -dialquilamino C₁₋₄, -aminocarbonilo C₀₋₆-alquilo, -alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆, -dialquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; en donde cada uno de dichos radicales heteroarilo

comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

45 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, arilo, -C(=O)-OR¹⁴ o -(CR^aR^b)_s-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶; o

R^{3a} y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} o R^{6a} y R^{6b} forman un sustituyente oxo;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, ciano,

-cianoalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilol C₁₋₆, -(CR^aR^b)₁₋₄-NR¹⁷R¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄-NR¹⁷-C(O)-OR¹⁸, -

50 (CR^aR^b)₁₋₄-OR¹⁹, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido independientemente con 1-2 R²⁰; y siempre que al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno;

alternativamente, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, y R⁹ junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman un carbociclo o

heterociclo benzofusionado de 9-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno,

55 oxígeno y azufre; en donde dicho carbociclo o heterociclo benzofusionado está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o alquilo C₁₋₄;

R^a, R^b, R^{10a}, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆;

alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸ junto con N en el resto -NR¹⁷R¹⁸ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico

60 de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o alquilo C₁₋₄;

R¹⁹ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo

de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende

65 independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R²⁰ es -alquilo C₁₋₄, -halo o -cicloalquilo C₃₋₆; o dos R²⁰ juntos forman un anillo de 5-6 miembros que comprende 0-

2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
n es 0 o 1; y
p, q, r y s son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 En otro aspecto más, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más agente(s) terapéuticamente activo(s).

15 Los compuestos de la invención, solos o en combinación con uno o más agente(s) terapéuticamente activo(s), se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por MLL1; y más particularmente en donde la enfermedad o condición se caracteriza por sobreexpresión o regulación positiva no deseada de MLL1.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención proporciona composiciones para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por MLL1.

Definiciones

25 A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos usados en singular incluirán también el plural y viceversa.

30 Como se usa en la presente, el término “-alquilo C₁₋₆” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El término “alquilo C₁₋₄” se debe interpretar en consecuencia. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo).

35 Como se usa en la presente, el término “-alqueno C₂₋₆” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El término “alqueno C₂₋₄” se debe interpretar en consecuencia. Los ejemplos de alqueno C₂₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, pent-4-enilo y penta-1,4-dienilo.

40 Como se usa en la presente, el término “-alquino C₂₋₆” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El término “alquino C₂₋₄” se debe interpretar en consecuencia. Los ejemplos de alquino C₂₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etilo, prop-1-quinilo, but-1-quinilo, pent-1-quinilo, pent-4-quinilo y penta-1,4-diquinilo.

45 Como se usa en la presente, el término “-alcoxilo C₁₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -OR^a, en donde R^a es un radical alquilo C₁₋₆ como se define generalmente anteriormente. Los ejemplos de alcoxilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, pentoxilo y hexoxilo.

50 Como se usa en la presente, el término “-alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a, en donde cada R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono de cualquiera de los radicales alquilo. Los ejemplos de alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, 1-etoxipropilo y 2-metoxibutilo.

55 Como se usa en la presente, el término “-alquilcarbonilo C₁₋₄” se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-R_a, en donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente.

60 Como se usa en la presente, el término “-alquiltiol C₁₋₄-alquilo C₁₋₄” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-S-R_a, en donde cada R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente.

65 Como se usa en la presente, el término “-hidroxialquilo C₁₋₆” se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C₁₋₆ se sustituye por OH. Los ejemplos de hidroxialquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etano-1-olilo, 2-metilpropan-1-olilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 5-hidroxipentilo.

Como se usa en la presente, el término “-aminocarbonilo C₀₋₆-alquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-

C(=O)-NH₂, en donde R_a es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “-alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2}, en donde R_{a1} es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente; y R_{a2} es un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “-dialquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2}, en donde R_{a1} es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente; y cada R_{a2} es un radical alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente, y puede ser igual o diferente.

Como se usa en la presente, el término “-cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico-alquilo C₀₋₆” se refiere a un radical hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico estable formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple (es decir, cicloalquilo C₃₋₈) o por un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente. Los términos “cicloalquilo C₃₋₇” y “cicloalquilo C₃₋₆” se deben interpretar en consecuencia. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopropilo-metilo, ciclobutilo, ciclobutilo-etilo, ciclopentilo, ciclopentilo-propilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente, el término “-cicloalcoxilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-OR_b, en donde R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente y R_b es un cicloalquilo C₃₋₈ como se define anteriormente. Los ejemplos de cicloalcoxilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropoximetilo y ciclobutoximetilo.

“Halo” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

Como se usa en la presente, el término “-haloalquilo C₁₋₆” se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, como se define anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se define anteriormente. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo. El término “haloalquilo C₁₋₄” se debe interpretar en consecuencia.

Como se usa en la presente, el término “-cianoalquilo C₁₋₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-CN, en donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “-haloalquenilo C₂₋₆” se refiere a un radical alquenilo C₂₋₆, como se define anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de anillo monocíclico no aromático estable de 4-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo se puede unir mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. El término “heterociclo de 5-6 miembros” se debe interpretar en consecuencia. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, oxetanilo, pirrolínilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolínilo o perhidroazepínilo.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo-alquilo C₀₋₆” se refiere a un anillo heterocíclico como se define anteriormente que está unido al resto de la molécula por un enlace simple o por un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monocíclico o en anillo fusionado de 5-9 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo se puede unir mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. El término “heteroarilo de 5-6 miembros” se debe interpretar en consecuencia. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo. Los ejemplos de heteroarilos fusionados incluyen, pero no se limitan a, heteroarilos de 9 miembros tales como benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo; benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; 1*H*-indazolilo y 1*H*-benzo[*d*]imidazolilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo-alquilo C₀₋₆” se refiere a un anillo heteroarilo como se define anteriormente que está unido al resto de la molécula por un enlace simple o por un radical alquilo C₁₋₆ como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo(haloalquilo C₁₋₄)” se refiere a un anillo heteroarilo como se define anteriormente que está unido al resto de la molécula por un haloalquilo C₁₋₄ como se define anteriormente. Un ejemplo ilustrativo de un heteroarilo(haloalquilo C₁₋₄) es el fluoro(piridin-2-il)metilo.

Como se usa en la presente, el término “IC₅₀” (por sus siglas en inglés) se refiere a la concentración molar de un

inhibidor o modulador que produce una inhibición de 50 %.

Como se usa en la presente, el término "derivados protegidos" se refiere a derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Los ejemplos de grupos protegidos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, tetrahidropirano, éter metoximetílico, éter β-metoxietílico, p-metoxibencilo, éter metiltiomético, pivaloilo, éter silílico, carbobenciloxilo, bencilo, *terc*-butoxicarbonilo, p-metoxifenilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, acetales, cetales, acilicos, ditianos, ésteres metílicos, ésteres bencílicos, ésteres *terc*-butílicos y ésteres silílicos. En T.W. se puede encontrar una lista completa de grupos de protección adecuados. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, *John Wiley & Sons*, Inc. 1999.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a mamíferos, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibido" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno dado, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" o "tratado" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles para el paciente.

Como se usa en la presente, los términos "prevenir", "prevención" o "prevenido" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno, o al retraso de la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno

Como se usa en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médica o cualitativamente de dicho tratamiento.

Como se usa en la presente, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc.

Como se usa en la presente, el término "agente anticancerígeno" o agente antineoplásico, se refiere a un agente terapéutico que es útil para tratar o controlar el crecimiento de células cancerosas.

Como se usa en la presente, el término "agente antiinflamatorio" se refiere a un agente terapéutico que reduce la inflamación (enrojecimiento, hinchazón y/o dolor) en el cuerpo. Los antiinflamatorios bloquean ciertas sustancias del organismo que causan inflamación.

Como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

Como se usa en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes adecuados, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Ed. *Pharmaceutical Press*, 2013, pp. 1049-1070).

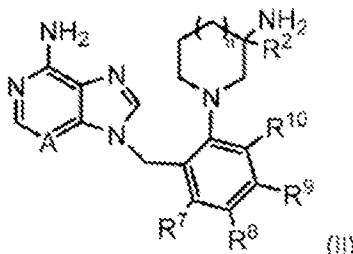
Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben MLL1; y composiciones para tratar o prevenir una condición mediada por ML1L.

En la presente se describen varias realizaciones enumeradas de la invención. Los atributos especificados en cada realización se pueden combinar con otros atributos especificados para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

Realización 1. Un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; como se ha descrito anteriormente.

5 Realización 2. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (II)



10 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 (i) -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR^{10a};
 (ii) -(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR¹²R¹³ o -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-C(=O)-NR¹²R¹³; en donde

R¹² es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;

20 R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆; -alquilo C₁₋₄-SO₂R^{10b}, en donde R^{10b} es -alquilo C₁₋₆ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico-alquilo C₀₋₆, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o heteroarilo-alquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros comprende independientemente 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, fenilo o -S-(alquilo C₁₋₄); o

25 R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y está sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -SO₂ o -alquenilcarbonilo C₂₋₄; y

30 (iii) fenilo o heteroarilo de 5-9 miembros-alquilo C₀₋₆; en donde dicho radical heteroarilo está sin sustituir o sustituido por -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, amino, -alquilamino C₁₋₄ o -dialquilamino C₁₋₄; y dicho radical heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquiltiol C₁₋₆, -(CR^aR^b)₁₋₄-NR¹⁷R¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄NR¹⁷-C(O)-OR¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄-OR¹⁹, -cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

40 en donde dicho cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido independientemente con 1-2 R²⁰; y

siempre que al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno;

45 alternativamente, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰ junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo benzofusionado de 9-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho carbociclo o heterociclo benzofusionado está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₄;

R^a, R^b, R^{10a} y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆;

50 alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸ junto con N en el resto -NR¹⁷R¹⁸ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₄;

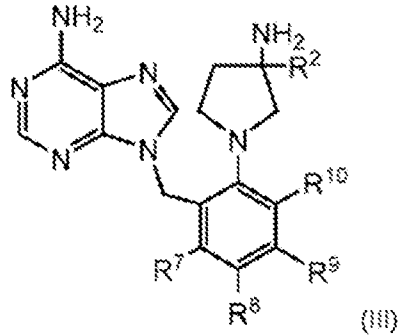
R¹⁹ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

55 R²⁰ es -alquilo C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₆; o dos R²⁰ juntos forman un anillo de 5-6 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

n es 0 o 1; y

p, q, r y s son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

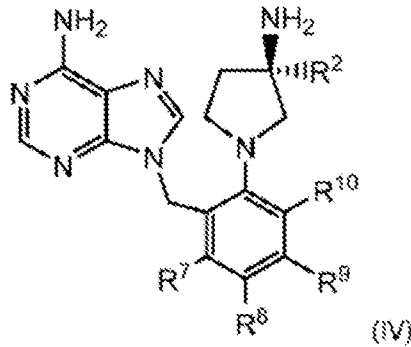
Realización 3. El compuesto de acuerdo con la Realización 1 o 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (III):



5

o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

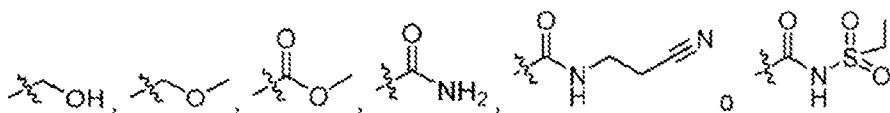
Realización 4. El compuesto de acuerdo con la Realización 3, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (IV):



10

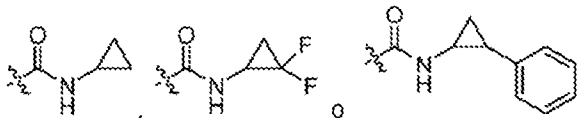
o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R² es



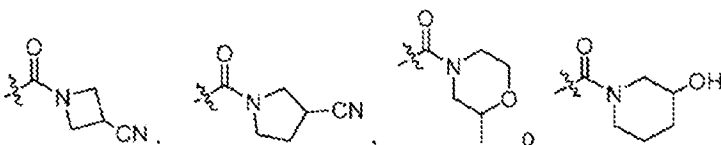
20

Realización 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R² es



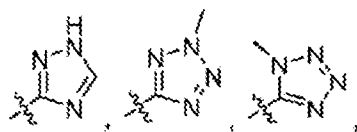
25

Realización 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R² es



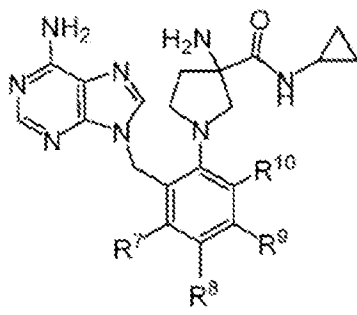
30

Realización 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R² es



1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, piridilo, trifluorometilpiridilo o fenilo.

- 5 Realización 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (V):



(V)

- 10 Realización 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde al menos dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no son hidrógeno.
- 15 Realización 11. El compuesto de acuerdo con la Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} , -hidroxialquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , $-(CR^aR^b)_{1-4}-NR^{17}R^{18}$, $o-(CR^aR^b)_{1-4}-OR^{19}$, siempre que al menos dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no sean hidrógeno;
- 20 R^a , R^b y R^{17} son independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-4} ;
 R^{18} es hidrógeno, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} o -cicloalquilo C_{3-6} ;
 alternativamente, R^{17} y R^{18} junto con N en el resto $-NR^{17}R^{18}$ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C_{1-4} ; y
- 25 R^{19} es hidrógeno, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 30 Realización 12. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida;
 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida;
 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida; y
 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-N-(2-cianoetil)pirrolidin-3-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 Realización 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde dicho compuesto está en la configuración (*R*), en la configuración (*S*), o en una mezcla de las mismas.

- Realización 14. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Tabla 2; o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 Realización 15. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida.

- Realización 16. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida.

- 50 Realización 17. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida.

Realización 18. El compuesto de acuerdo con la Realización 1, en donde dicho compuesto es (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(2-cianoetil)pirrolidin-3-carboxamida.

5 Realización 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Realización 20. La combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

10 Realización 21. La combinación de acuerdo con la Realización 20, en donde dicho uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales son un agente anticancerígeno, un analgésico, un agente antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

15 Realización 22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1).

20 Realización 23. El compuesto de acuerdo con la Realización 22, en donde dicho segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno, un analgésico, un agente antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

Realización 24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para una enfermedad o condición mediada por MLL1.

25 Realización 25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1).

30 Realización 26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable mediante la inhibición de la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1).

35 Realización 27. El uso de acuerdo con la Realización 24, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 25 o 26, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, tumor de vaina nerviosa periférica, osteosarcoma, mieloma, neuroblastoma, leucemia, linfoma o hipertensión arterial pulmonar.

40 Realización 28. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es leucemia.

45 Realización 29. El uso de acuerdo con la Realización 28, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 28, en donde dicha leucemia es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) o leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés).

50 Realización 30. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es cáncer de mama.

55 Realización 31. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es cáncer de pulmón.

60 Realización 32. El uso de acuerdo con la Realización 31, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 31, en donde dicho carcinoma de pulmón es carcinoma microcítico de pulmón o carcinoma no microcítico de pulmón.

65 Realización 33. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es cáncer de piel.

Realización 34. El uso de acuerdo con la Realización 33, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización

33, en donde dicho cáncer de piel es melanoma, carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas.

5 Realización 35. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es linfoma.

Realización 36. El uso de acuerdo con la Realización 35, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 35, en donde dicho linfoma es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

10 Realización 37. El uso de acuerdo con la Realización 35, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 35, en donde dicho linfoma es linfoma de células del manto o linfoma difuso de células B grandes.

15 Realización 38. El uso de acuerdo con la Realización 27, o el compuesto para su uso de acuerdo con la Realización 27, en donde dicha enfermedad o condición mediada por MLL1, o dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1, es mieloma múltiple.

Realización 39. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 25-38, en donde dicho compuesto se administra por vía oral.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" o "compuesto de la presente invención" se refiere a compuestos de Fórmula (I) subfórmulas de los mismos, y compuestos ejemplificados, y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como restos inherentemente formados.

25 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos se pueden presentar en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros posibles de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los estereoisómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*). Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

30 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*).

45 Por consiguiente, como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

50 Las mezclas de estereoisómeros resultantes se pueden separar, basadas en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

55 Los racematos resultantes de los compuestos de la presente invención o de los intermedios se pueden resolver en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, así se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o las sustancias intermedias racémicas también se pueden resolver por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) usando un adsorbente quiral.

65 Cualquier fórmula dada en la presente también está contemplada para representar formas no etiquetadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Los isótopos que se pueden incorporar a los

compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D), puede resultar en ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora del índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I) o de sus subfórmulas. La concentración de deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denota como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Se debe entender que el término "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se ha descrito para el deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Por consiguiente, se debe entender que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados, incluyendo, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos de Fórmula (I) o subfórmulas de los mismos marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por los procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se obtienen tanto en forma libre, como sal de los mismos. Como se usa en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluye particularmente "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares dentro del mismo.

Se pueden formar sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

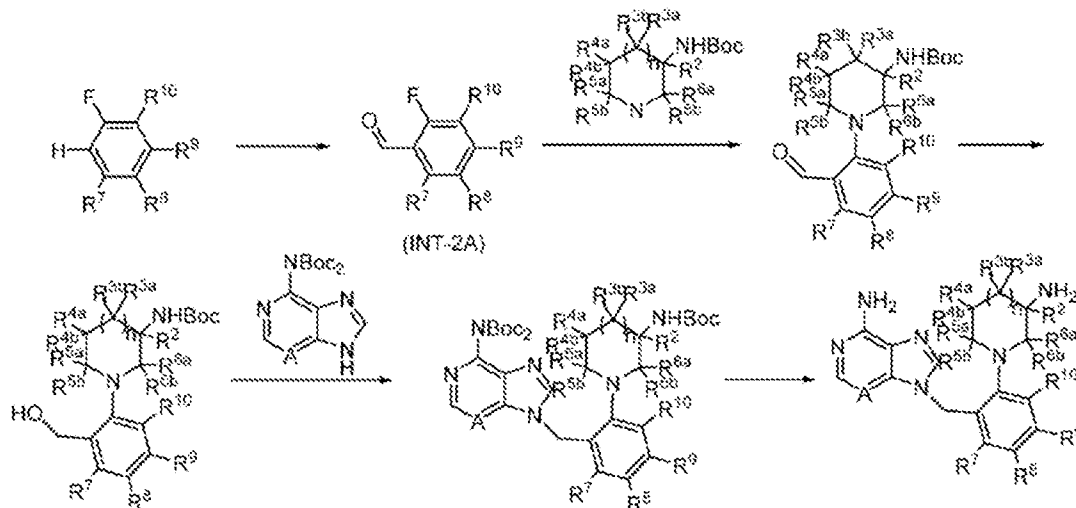
Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales son derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzetina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilinato, citrato, etanedisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodohidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, trifenato de tosilato, trifluoroacetato o xinafoato.

Procesos de fabricación de los compuestos de la invención

5 Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermediario de benzaldehído correspondiente (INT-2a), como se ilustra en general en el Esquema 1 y en los Ejemplos.



Esquema 1

10

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos; por ejemplo, en donde un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se usa como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes; en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción; o en donde los componentes de la reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los productos intermedios también se pueden transformar entre sí de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

15

Farmacología y utilidad

20

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o subformulas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son útiles para terapia; particularmente, para tratar o prevenir una enfermedad o condición que está mediada por MLL1.

25

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o subformulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por inhibición de MLL1; y para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición que es tratable por inhibición de MLL1.

30

Los ejemplos de enfermedades o condiciones mediadas por MLL1 o que se benefician de la inhibición de MLL1 o son tratables mediante la misma, incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, el cáncer de piel (particularmente el carcinoma cutáneo de células escamosas), el cáncer de ovario, el cáncer gástrico, el cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, tumor de vaina nerviosa periférica, osteosarcoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, leucemia (particularmente leucemia linfoblástica aguda), linfoma no Hodgkin (particularmente linfoma de células del manto) e hipertensión arterial pulmonar.

35

Composiciones farmacéuticas, dosificación y administración

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

En otra realización, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como la administración oral, la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión,

administración transdérmica o tópica) y la administración rectal. La administración tópica también se puede referir a la inhalación o a la aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Típicamente son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio farmacéutico activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos;
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.

En una realización, el otro agente terapéutico es un agente anticancerígeno o quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes anticancerígenos considerados para su uso en terapias combinadas de la invención incluyen, pero no se limitan a, erlotinib, bortezomib, fulvestrant, imatinib, mesilato de sunitib, letrozol, finasunato, platinos tales como oxaliplatino, carboplatino y cisplatino, finasunato, fluorouracilo, rapamicina, leucovorina, lapatinib, lonafamib, sorafenib, gefitinib, capmtotecina, topotecán, briostatina, adezelesina, antraciclina, carzelesina, bizelesina, dolastatina, auristatinas, duocarmicina, eleuterobina, taxoles como paclitaxel o docetaxel, ciclofamida, doxorubicina, vincristina, prednisona o prednisolona, otros agentes alquilantes como mecloretamina, clorambucilo e ifosfamida, antimetabolitos como azatioprina o mercaptopurina, otros inhibidores de los microtúbulos (alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, así como taxanos), podofilotoxinas (etopósido, tenipósido, fosfato de etopósido, y epipodofilotoxinas), inhibidores de la topoisomerasa, otras citotoxinas tales como actinomicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, edrecolomab, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, así como otros anticuerpos anticancerígenos (cetuximab, bevacizumab, ibritumomab, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alacizumab, alemtuzumab, anatumomab, apolizumab, bavituximab, belimumab, bivatuzumab mertansina, blinatumomab, brentuximab vedotina, cantuzumab mertansina, catumazomab, cetuximab, citatuzumab bogatox, cixutumumab, clivatuzumab tetraxetan, conatumumab, dacetuzumab, daclizumab, detumomab, ecomeximab, edrecolomab, elotuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, gembatumumab vedotina, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, inotuzumab ozogamicin, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lucatumumab, lumiliximab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, nacolomab tafenatox, naptumomab estafenatox, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, olaratumab, oportuzumab monatox, oregovomab, panitumumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, ramucirumab, rilotumumab, robatumumab, rituximab, sibtrozumab, tacatuzumab tetraxetán, taplitumomab paptox, tenatumomab, ticilimumab, tigatuzumab, tositumomab o ¹³¹I-tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tuocotuzumab celmoleucina, veltuzumab, visilizumab, volocixumab, votumumab, zalutumumab, zanolimumab, IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, TriGem, TriAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyvax-105, CD:-960, Cea-Vac, BrevaRexAR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, MAbs anti-LCG, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, anti-HMI.24, Anti-PTHrP, anticuerpo 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAb, anticuerpo contra el cáncer de próstata, H22xKi-r, ABX-Mai, Imuteran, Monopharm-C), y conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden cualquiera de los agentes mencionados (especialmente auristatinas MMAE y MMAF, maytansinoides como DM-1, calicheamicinas o varias citotoxinas).

En otra realización, los compuestos de la invención se combinan con otro agente terapéutico seleccionado de anastrozol (ARIMIDEX[®]), bicalutamida (CASODEX[®]), sulfato de bleomicina (BLENOXANE[®]), busulfán (MYLERAN[®]), busulfán inyectable (BUSULFEX[®]), capecitabina (XELODA[®]), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (PARAPLATIN[®]), carmustina (BiCNU[®]), clorambucilo (LEUKERAN[®]), cisplatino (PLATINOL[®]), cladribina (LEUSTATIN[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®] o NEOSAR[®]), citarabina, arabinósido de citosina (CYTOSAR-U[®]), citarabina liposomal inyectable (DEPOCYT[®]), dacarbazina (DTIC-Dome[®]), dactinomicina (actinomicina D, COSMEGAN[®]), clorhidrato de daunorrubicina (CERUBIDINE[®]), inyección liposomal de citrato de daunorrubicina (DAUNOXOME[®]), dexametasona, docetaxel (TAXOTERE[®]), clorhidrato de doxorubicina (ADRIAMYCIN[®], RUBEX[®]), etopósido (VEPESID[®]), fosfato de fludarabina (FLUDARA[®]), 5-fluorouracilo (ADRUCIL[®], EFUDEX[®]), flutamida (EULEXIN[®]), tezacicitabina, gemcitabina (difluorodeoxicidina), hidroxurea (HYDREA[®]), idarrubicina (IDAMYCIN[®]), ifosfamida (IFEX[®]), irinotecán (CAMPTOSAR[®]), L-asparaginasa (ELSPAR[®]), leucovorina de calcio, melfalán (ALKERAN[®]), 6-mercaptopurina (PURINETHOL[®]), metotrexato (FOLEX[®]), mitoxantrona (NOVANTRONE[®]), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG[™]), paclitaxel (TAXOL[®]), nab-paclitaxel (ABRAXANE[®]), phoenix (Itrio 90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (GLIADEL[®]), citrato de tamoxifeno (NOLVADEX[®]), tenipósido (VUMON[®]), 6-tioguanina, tiotepa,

tirapazamina (TIRAZONE[®]), clorhidrato de topotecán inyectable (HYCAMPTIN[®]), vinblastina (VELBAN[®]), vincristina (ONCOVIN[®]) y vinorelbina (NAVELBINE[®]).

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención se combinan con otro agente terapéutico capaz de inhibir BRAF, MEK, CDK4/6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET, mTOR, PI3K o AKT, o una combinación de los mismos. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se combinan con otro agente terapéutico seleccionado de vemurafinib, dabrafenib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostat, verinostat, romidepsina, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimús, BMK120, BYL719 o CLR457, o una combinación de los mismos.

10 En otra realización, el agente terapéutico para su uso con los compuestos de la presente invención se selecciona basado en la enfermedad o condición que se está tratando. Por ejemplo, en el tratamiento del melanoma, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de aldesleucina (por ejemplo, PROLEUKIN[®]), dabrafenib (por ejemplo, TAFINLAR[®]), dacarbazina, interferón alfa-2b recombinante (por ejemplo, INTRON[®] A), ipilimumab, trametinib (por ejemplo, MEKINIST[®]), peginterferón alfa-2b (por ejemplo, PEGINTRON[®], SYLATRON[™]), vemurafenib (por ejemplo, ZELBORAF[®]), e ipilimumab (por ejemplo, YERVOY[®]).

15 Para el tratamiento del cáncer de ovario, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de clorhidrato de doxorubicina (ADRIAMYCIN[®]), carboplatino (PARAPLATIN[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]) cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]), clorhidrato de doxorubicina liposomal (DOXIL[®], DOX-SL[®], EVACET[®], LIPODOX[®]), clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]), clorhidrato de topotecán (HYCAMTIN[®]) y paclitaxel (TAXOL[®]).

20 Para el tratamiento del cáncer de tiroides, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de clorhidrato de doxorubicina (ADRIAMYCIN[®]), cabozantinib-S-malato (COMETRIQ[®]) y vandetanib (CAPRELSA[®]).

25 Para el tratamiento del cáncer de colon, la otra terapia se puede seleccionar de fluorouracilo (por ejemplo, ADRUCIL[®], EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), bevacizumab (AVASTIN[®]), clorhidrato de irinotecán (CAMPTOSTAR[®]), capecitabina (XELODA[®]), cetuximab (ERBITUX[®]), oxaliplatino (ELOXATIN[®]), leucovorina de calcio (WELLCOVORIN[®]), regorafenib (STIVARGA[®]), panitumumab (VECTIBIX[®]) y ziv-aflibercept (ZALTRAP[®]).

30 Para el tratamiento del cáncer de pulmón, la otra terapia se puede seleccionar de metotrexato, metotrexato LPF (por ejemplo, FOLEX[®], FOLEX PFS[®], ABITREXATE[®], MEXATE[®], MEXATE-AQ[®]), paclitaxel (TAXOL[®]), formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (ABRAXANE[®]), dimaleato de afatinib (GILOTRIF[®]), pemetrexed de disodio (ALIMTA[®]), bevacizumab (AVASTIN[®]), carboplatino (PARAPLATIN[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]), crizotinib (XALKORI[®]), clorhidrato de erlotinib (TARCEVA[®]), gefitinib (IRESSA[®]) y clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]).

35 Para el tratamiento del cáncer de páncreas, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de fluorouracilo (ADRUCIL[®], EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), clorhidrato de erlotinib (TARCEVA[®]), clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]) y mitomicina o mitomicina C (MITOZYTREXTM[®], MUTAMYCIN[®]).

40 Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de bleomicina (BLENOXANE[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]) y clorhidrato de topotecán (HYCAMTIN[®]).

45 Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, el otro agente terapéutico se puede seleccionar de metotrexato, metotrexato LPF (por ejemplo, FOLEX[®], FOLEX PFS[®], ABITREXATE[®], MEXATE[®], MEXATE-AQ[®]), fluorouracilo (ADRUCIL[®], EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), bleomicina (BLENOXANE[®]), cetuximab (ERBITUX[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]) y docetaxel (TAXOTERE[®]).

50 Para el tratamiento de la leucemia, incluida la leucemia mielomonocítica crónica (CMML), el otro agente terapéutico se puede seleccionar de bosutinib (BOSULIF[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]) citarabina (CYTOSAR-U[®], TARABINE PFS[®]), dasatinib (SPRYCEL[®]), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®]), ponatinib (ICLUSIG[®]), nilotinib (TASIGNA[®]) y mepesuccinato de omacetaxina (SYNRIBO[®]).

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una subfórmula del mismo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para su administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticancerígenos.

60 En las terapias combinadas, las composiciones se formularán juntas como una combinación terapéutica, o como composiciones separadas. El compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). Los otros agentes terapéuticos, que se pueden usar en combinación con un compuesto de la

presente invención, se pueden preparar y administrar como se ha descrito en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

5 Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente. La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 0,5-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar sujetos humanos o animales que padecen una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos. En la terapia de combinación, el compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) anticanceroso(s) se pueden administrar simultánea,
 15 concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Asimismo, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se pueden reunir en una terapia combinada: (i) antes de la liberación del producto combinado a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
 20

En una realización, el compuesto de la presente invención y el/los otro(s) agente(s) anticanceroso(s) se administran generalmente de forma secuencial en cualquier orden por infusión u oralmente. El régimen de dosificación puede variar en función de la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, los perfiles de seguridad de los
 25 distintos fármacos y la tolerancia de cada uno de ellos, así como de otros criterios bien conocidos por el médico tratante y el o los médicos que administran la combinación. El compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) se pueden administrar con minutos de diferencia, horas, días o incluso semanas, dependiendo del ciclo particular que se use para el tratamiento. Además, el ciclo podría incluir la administración de un fármaco con más frecuencia que el otro durante el ciclo de tratamiento y a diferentes dosis por administración del fármaco.
 30

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.
 35

En algunos casos, los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/o a otro(s) agente(s) anticanceroso(s) durante o después de su administración. Por lo tanto, se pueden administrar agentes antialérgicos para minimizar el riesgo de reacción alérgica. Los agentes antialérgicos adecuados incluyen corticosteroides, tales como dexametasona (por ejemplo, DECADRON®), beclometasona (por ejemplo, BECLOVENT®), hidrocortisona (también conocida como cortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona; por ejemplo, ALA-CORT®, fosfato de hidrocortisona, Solu-CORTEF®, hidroCORT Acetate® y LANACORT®), prednisolona (por ejemplo, DELTA-Cortel®, ORAPRED®, PEDIAPRED® y PRELONE®), prednisona (por ejemplo, DELTASONE®, LIQUID RED®, METICORTEN® y ORASONE®), metilprednisolona (también conocida como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona; por ejemplo, DURALONE®, MEDRALONE®, MEDROL®, M-PREDNISOL® y SOLU-MEDROL®); antihistamínicos, tales como difenhidramina (por ejemplo, BENADRYL®), hidroxizina y ciproheptadina; y broncodilatadores, tales como los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos, albuterol (por ejemplo, PROVENTIL®) y terbutalina (BRETHINE®).
 40
 45

En otros casos, los pacientes pueden experimentar náuseas durante y después de la administración del compuesto de la presente invención y/u otro(s) agente(s) anticancerígeno(s). Por lo tanto, se pueden administrar antieméticos para prevenir las náuseas (parte superior del estómago) y los vómitos. Los antieméticos adecuados incluyen aprepitant (EMEND®), ondansetrón (ZOFRAN®), clorhidrato de granisetron (KYTRIL®), lorazepam (ATIVAN®), dexametasona (DECADRON®), proclorperazina (COMPAZINE®), casopitant (REZONIC® y ZUNRISA®) y combinaciones de los mismos.
 50
 55

En otros casos, se prescriben medicamentos para aliviar el dolor experimentado durante el período de tratamiento para que el paciente se sienta más cómodo. A menudo se usan analgésicos comunes de venta libre, tales como TYLENOL®. Los fármacos analgésicos opiáceos tales como hidrocodona/paracetamol o hidrocodona/acetaminofén (por ejemplo, VICODIN®), morfina (por ejemplo, ASTRAMORPH® o AVINZA®), oxicodona (por ejemplo, OXYCONTIN® o PERCOSET®), clorhidrato de oximorfona (OPANA®) y fentanilo (por ejemplo, DURAGESIC®) también son útiles para el dolor moderado o intenso.
 60

Asimismo, se pueden usar agentes citoprotectores (tales como neuroprotectores, eliminadores de radicales libres, cardioprotectores, neutralizadores de la extravasación de antraciclinas, nutrientes y similares) como terapia complementaria para proteger a las células normales de la toxicidad del tratamiento y limitar las toxicidades
 65

orgánicas. Los agentes citoprotectores adecuados incluyen amifostina (ETHYOL®), glutamina, dimesna (TAVOCEPT®), mesna (MESNEX®), dexrazoxano (ZINECARD® o TOTECT®), xaliproden (XAPRILA®) y leucovorina (también conocida como leucovorina de calcio, factor citrovorum y ácido fólico).

5 En otro aspecto, un compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, con la administración de hormonas o en radioterapia. En ciertos casos, un compuesto de la presente invención se puede usar como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran escasa sensibilidad a la radioterapia.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona kits que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y otro agente terapéutico como se ha descrito anteriormente. Los kits representativos incluyen (a) el compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) al menos otro agente terapéutico, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente; por lo que dicho kit puede comprender además un prospecto u otra etiqueta que incluya instrucciones de administración. Los kits de la invención se pueden usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral; para administrar dos o más composiciones farmacéuticas separadas a diferentes intervalos de dosificación; o para valorar las composiciones separadas entre sí; en donde al menos una composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas del mismo.

20 Ejemplos

Las temperaturas se indican en grados Celsius. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR (por sus siglas en inglés, respectivamente). Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

25 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida generalmente están disponibles en fuentes comerciales.

Los Ejemplos en la presente solamente ilustran la invención y no limitan el alcance de la invención reivindicada. Además, los compuestos de la invención presente pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánicos sabidos por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica cuando mostrado en los ejemplos siguientes. Si se desea, se usan grupos protectores convencionales para proteger grupos funcionales reactivos de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, ver T.W. Greene and P.G.M. Wuts en "Protecting Groups in Organic Synthesis", *John Wiley and Sons*, 1991.

40 Abreviaturas

Las abreviaturas, como se usan en la presente, se definen como sigue: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "ac" para acuoso, "FCC" para cromatografía en columna flash, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "mL" para mililitro o mililitros, "μL" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" o "hrs" para hora u horas, "RT" para temperatura ambiente, "ON" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "satd" para saturado, "MW" para peso molecular, "μw" o "μondas" para microondas, "mp" para punto de fusión, "Wt" para peso, "MS" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectrometría de masas por ionización por electroaspersión, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LC-MS" o "LCMS" para espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tic" para cromatografía en capa fina, "NMR" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hercio, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "β", "R", "r", "S", "s", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica; (por sus siglas en inglés, respectivamente).

Las siguientes abreviaturas usadas en la presente tienen el significado correspondiente:

60	Δ	calor
	AcOH	ácido acético
	B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboro
	BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bihaftilo
65	Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo

	BSA	albúmina sérica bovina
	CDCl ₃	DAS-cloroformo-d
	CD ₃ OD	metanol-d ₄
	dd	doble de dobletes
5	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietanolamina
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
10	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMP	Dess-Martin periodinano
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	EA	alcohol etílico
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	EtSH	etanotiol
20	FBS	suero fetal bovino
	HATU	Hexafluorofosfato Azabenzotriazol TetrametilUronio)
	Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy)PF ₆	[4,4'-bis(<i>tert</i> -butil)-2,2'-bipiridina]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]hexafluorofosfato de iridio(III)
25	iPrOH	alcohol isopropílico
	ISCO	Oxidación química <i>in situ</i>
	LDA	diisopropilamida de litio
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
30	MHz	megahercios
	min	minutos
	m/z	relación masa/carga
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
35	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PBu ₃	tributilfosfina
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
	Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0)
40	Pd[P(<i>t</i> -Bu) ₃] ₂	bis(tri- <i>tert</i> -butilfosfina)paladio (0)
	PE	éter de petróleo
	ppm	partes por millón
	<i>rac</i>	racémico
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
45	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	<i>t</i> -BuOH	alcohol <i>tert</i> -butílico
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
50	TMSCF ₃	trifluorometiltrimetilsilano
	TMSI	yoduro de trimetilsililo
	UV	ultravioleta

55 La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se realizó usando un sistema HPLC Agilent 1260 (Santa Clara, CA). La columna analítica fue Phenomenex Kinetex C18, 2,6 µm, 4,6x50 mm, de fase inversa. Se usó una elución en gradiente (velocidad de flujo 2,0 mL/min), comenzando con 5 % de metanol/ 95 % de agua y progresando a 95 % de metanol/ 5 % de agua por un período de 10 minutos. Todos los disolventes contenían 0,1 % de ácido fórmico (FA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 214, 254 y 300 nm. Los disolventes para HPLC se adquirieron a Sigma Aldrich (St. Louis, MO).

60 El análisis por espectrometría de masas se realizó en un sistema Agilent (HPLC Agilent 1260 y detector de espectrometría de masas Agilent 6130; Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 µm C18, tamaño de columna 4,6x50 mm; temperatura de columna 40 °C; gradiente: 5-95 % metanol en agua con 0,1 % FA por un período de 2 min; velocidad de flujo 2,0 mL/min (o gradiente polar 5-50 % por 2,0 min, o gradiente no polar 50-95 % por 2,0 min); rango de barrido del peso molecular del espectrómetro de masas 100-1000; o 100-1500; voltaje capilar 4000 V. Todas las masas se expresan como iones protonados, a menos que se indique lo contrario.

El análisis por resonancia magnética nuclear (NMR) se realizó usando un NMR Bruker de 400 MHz. La referencia espectral es el TMS o el desplazamiento químico conocido del disolvente.

5 Métodos de HPLC preparativa quiral empleados en la purificación de ejemplos

El tamizado quiral por SFC se llevó a cabo en un sistema Investigator de Thar Instruments. El sistema Thar Investigator consiste en:

- 10 · Transmisor de muestras ALIAS
- Módulo de suministro de fluidos Thar (de 0 a 10 mL/min)
- Horno de columna Thar SFC de 10 posiciones
- Waters 2998 PDA
- Regulador de contrapresión automatizado Thar

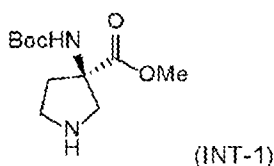
15 Todos los componentes del Thar forman parte de la línea SuperPure Discovery Series. El sistema fluyó a 3,0 mL/min y se mantuvo a 38 °C. La contrapresión del sistema se fijó en 10 MPa [100 bar]. Cada muestra se tamizó a través de una batería de diez columnas de 5 µm:

- 20 · 5 µm 4,6x150 mm ChiralPak AD
- 5 µm 4,6x150 mm ChiralCel OD
- 5 µm 4,6x150 mm ChiralCel OJ
- 5 µm 4,6x150 mm ChiralPak AS
- 5 µm 4,6x250 mm ChiralPak AY
- 25 · 5 µm 4,6x250 mm ChiralCel OZ
- 5 µm 4,6x150 mm ChiralPak IC
- 5 µm 4,6x150 mm ChiralPak IG
- 5 µm 4,6x250 mm Regis Whelk-O1
- 5 µm 4,6x250 mm Chromega Chiral CC4

30 El sistema ejecutó un gradiente de 5 % de codisolvente a 50 % de codisolvente en 9 minutos, seguido de un mantenimiento de 10 minutos a 50 % de codisolvente, un cambio de nuevo a 5 % de codisolvente y un mantenimiento de 0,5 minutos en la condición inicial. Entre cada gradiente había un método de equilibrio de 4 minutos que hace fluir 5 % de codisolvente a través de la siguiente columna a tamizar. Los disolventes típicos seleccionados fueron MeOH, EtOH, IPA, MeOH + 0,5 % NH₃, EtOH + 0,5 % NH₃, IPA + 0,1 % NH₃. Una vez detectada la separación usando uno de los métodos de gradiente, se puede desarrollar un método isocrático y, si es necesario, escalarlo para la separación en el sistema Thar Prep 80.

40 Intermedios

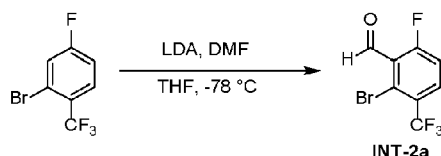
Intermedio 1: (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



45 A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (430 g, 2,14 mol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (533 g, 2,2 mol) en DCM (5,5 L) se añadió ácido trifluoroacético (24,4 g, 214 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C por 18 horas. La mezcla se apagó con NaHCO₃ ac. (5 L). El producto bruto se extrajo con DCM (2,5 L). La fase orgánica se lavó con salmuera (3,0 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EtOAc = 10/1 a 0/1) para obtener 1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como sólido amarillo (INT-1A). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,31 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 335,1, 336,1. La separación por HPLC quiral preparativa usando la columna ChiralPak AD, 300x50 mm D.I. 10 µm dio (*R*)-1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo.

55 A una solución de (*R*)-1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (141 g, 421,6 mmol) en MeOH (1,4 L) se añadió Pd/C (25 g, 10 % de pureza, 50 % de pureza del agua) bajo N₂. La mezcla se purgó con H₂ y se agitó a 30 °C por 20 h bajo H₂ (344,738 kPa [50 psi]). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para obtener (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como goma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 3,72 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Procedimiento general A para la fabricación de productos intermedios de benzaldehído



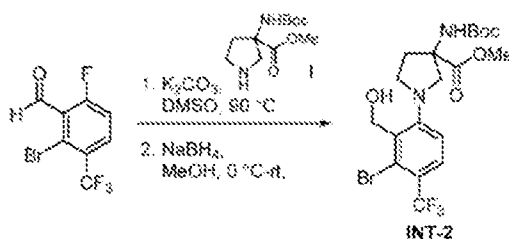
5

Intermedio 2A: 2-bromo-6-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído

A una solución de THF (45 mL) de 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (7,0 g, 28,8 mmol) se añadió solución de LDA 2 M (21,6 mL, 43,2 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por goteo bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min, seguido de la adición de DMF (3,35 mL, 43,2 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se apagó posteriormente con solución de HCl 0,5 N a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se calentó a RT. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (0 % a 30 % EA en Hex) para dar 2-bromo-6-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (Int-2a) como sólido blanquecino. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,93, 5,26$ Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H).

15

Intermedio 2: 1-(3-bromo-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

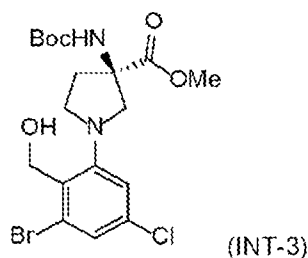


20

A una solución de DMSO (12 mL) de 2-bromo-6-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (INT-2A) (2 g, 7,5 mmol) y 1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-1A) (1,5 g, 5,8 mmol) se añadió K_2CO_3 (1,2 g, 8,7 mmol) a RT. El tubo de reacción se selló y se sumergió en el baño de aceite precalentado ($90\text{ }^\circ\text{C}$). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se redisolvió en MeOH (40 mL) y se trató con NaBH_4 (440 mg, 11,62 mmol) en porciones a $0\text{ }^\circ\text{C}$. 25 min después, se retiró el baño de hielo. 1,5 horas después, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se diluyó con EA, se lavó con HCl 0,5 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía flash (10 % a 50 % EA en Hex) dio 1-(3-bromo-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como sólido blanquecino. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7,54 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,93$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,06 (br d, $J = 10,39$ Hz, 1H), 3,62 (br d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 3,49 (br dd, $J = 15,34, 7,89$ Hz, 1H), 2,41-2,54 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (br t, $J = 7,03$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,7$.

35

Intermedio 3: (*R*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



40

A una solución de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-1) (55 g, 225,1 mmol) en CH_3CN (440 mL) se añadió 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzaldehído (Apollo Scientific) (56,1 g, 236,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (58,2 g, 450,3 mmol). La mezcla se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ por 18 horas. La mezcla se recuperó a RT, se añadió agua (1,5 L) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (1,5 L x2), se lavó con salmuera (1,5 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener (*R*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-3a) (229 g, bruto). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463,1, 462,1$.

45

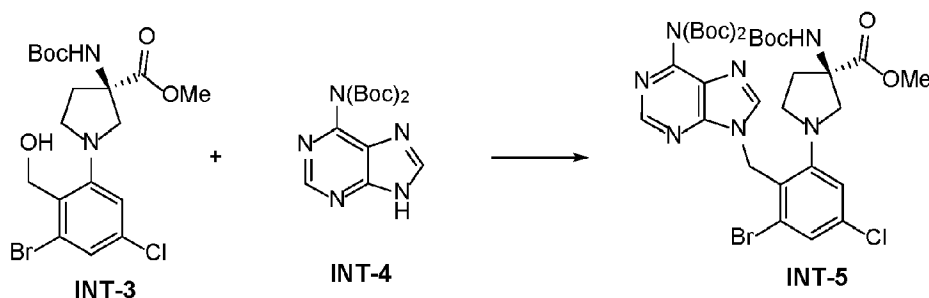
5 A una solución de (*R*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-3a) (271,6 g, bruto) en THF (1,5 L) se añadió una solución de NaBH₄ (38,7 g, 1 mol) en H₂O (400 mL) a 0-10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 10-15 °C por 1 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (1 L) y H₂O (1 L). El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 L x2). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de presión media (25 % EtOAc en PE) para obtener (*R*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 3,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 464,9, 462,9.

Intermedio 4: N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo



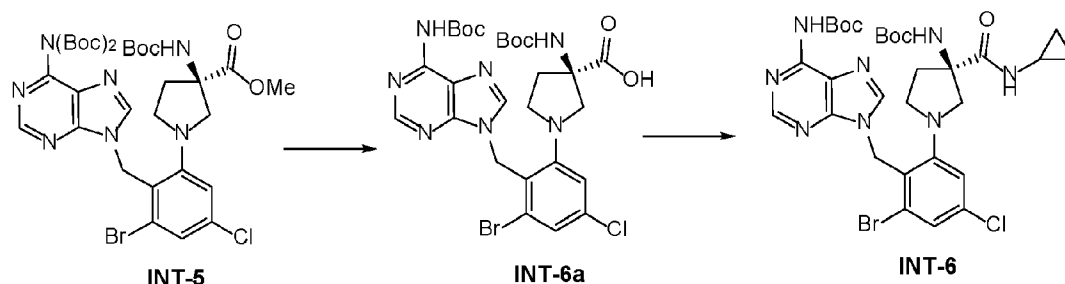
15 A una solución de 9*H*-purin-6-amina (200 g, 1,48 mol) y DMAP (18,1 g, 148 mmol) en THF (2,5 L) se añadió Boc₂O (1292 g, 5,92 mol) lentamente a 10-15 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 18 h y posteriormente se concentró al vacío. El intermedio bruto (880 g, bruto) se disolvió en MeOH (2,8 L) a 5-10 °C como aceite marrón. Se añadió NaHCO₃ (saturado, 800 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1 L) y se concentró para eliminar el MeOH. La reacción se diluyó con H₂O (1 L) y se formó un sólido blanco. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con éter *tert*-butílico de metilo (800 mL x2) para obtener N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 1,36 (s, 18H). LC-MS: [M+H]⁺ = 336,2.

25 Intermedio 5: (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



30 Una mezcla de (*R*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-3) (190 g, 410 mmol), N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-4) (165 g, 492 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (378 g, 1,64 mol) en THF (1 L) se añadió tributilfosfano (332 g, 1,64 mol) a 0-5 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C por 21 horas y posteriormente se añadió otra porción de tributilfosfano (83 g, 410 mmol) a 10-15 °C. La mezcla se agitó a 30 °C por 1 hora más. La mezcla se agitó a 30 °C por 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de presión media (25 % EtOAc en PE) para obtener (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 2H), 3,86 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 27H). LC-MS: [M+H]⁺ = 782,2, 781,2.

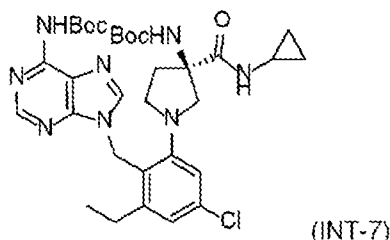
Intermedio 6: (*R*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



5 A una solución de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-5) (130 g, 166,4 mmol) en una mezcla de THF (650 mL) y MeOH (650 mL) se añadió LiOH ac. (332,8 mL, 2,5 M, 832 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 15 °C por 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 3-4 usando HCl 2 M. El producto bruto se extrajo con EtOAc (1,5 L x2), se lavó con salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido (*R*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (INT-6a). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 9H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 668,1, 666,1.

15 A una solución de ácido (*R*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (INT-6a) (80 g, 0,12 mol) y ciclopropanamina (10 g, 0,18 mol) en DMF (800 mL) se añadió HATU (91 g, 0,24 mol) y N,N-diisopropiletilamina (47 g, 0,36 mol). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 horas. La mezcla se diluyó con salmuera (2 L). El producto bruto se extrajo con EtOAc (3x1,5 L). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 0/1) para obtener (*R*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,81-5,45 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,37-3,25 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,52-0,35 (m, 2H) LC-MS: [M+H]⁺ = 707,2.

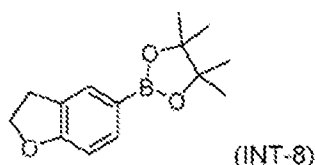
25 Intermedio 7: (*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



30 A una solución de (*R*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-6) (65 g, 92,1 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (24,7 g, 184,1 mmol) en dioxano/H₂O (650 mL, 10/1) se añadieron K₂CO₃ (38,2 g, 276,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (7,5 g, 9,2 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (2,0 L). El producto bruto se extrajo con acetato de etilo (3x1,5 L). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc = 20/1 a 0/1 para obtener (*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-vinilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-6,88 (m, 1H), 5,79-5,50 (m, 3H), 5,31-5,16 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 3H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,79-0,60 (m, 2H), 0,54-0,40 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 653,4.

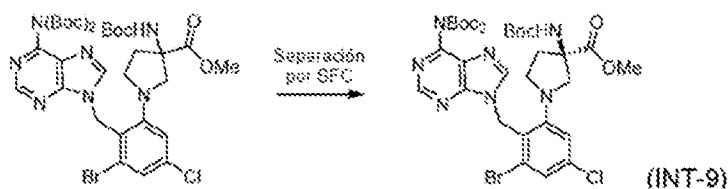
40 Una solución de (*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-vinilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (16 g, pureza: 91,2 %) en THF (240 mL) se hidrogenó con Pd/C (3,2 g, pureza de 10 %). La mezcla se purgó con H₂ y se agitó a 25 °C por 24 horas bajo H₂ (103,421 kPa [15 psi]). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener (*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 655,4.

Intermedio 8: 2-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



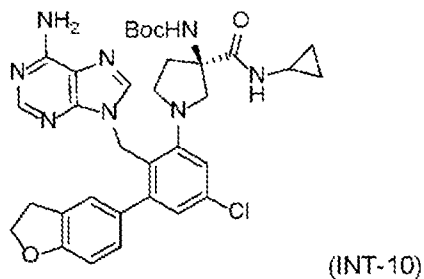
A una solución de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (10 g, 50,2 mmol) disuelta en dioxano (100 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (14 g, 55,27 mmol), acetato de potasio (7,1 g, 110,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (4,1 g, 5 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE para obtener 2-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H). LC-MS: [M+H]⁺ = 247,3.

Intermedio 9: (R)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El intermedio 1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (*rac* INT-5) (5 g, 6,4 mmol) se purificó por SFC usando ChiralPak AD, columna de 300x50 mm D.I. 10 µm, (0,1 % NH₃H₂O en isopropanol, velocidad de flujo: 60 mL/min, Rt = 2,516 min, ee: 99 %, el segundo eluyente) a (R)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como sólido blanco.

Intermedio 10: (R)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-3-((ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

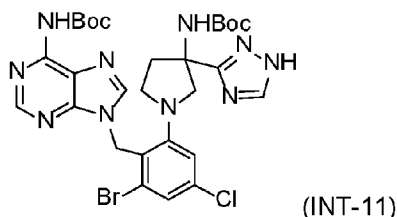


A una mezcla de 2-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (INT-8) (300 mg, 1,22 mmol), (R)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-9) (623 mg, 0,9 mmol) y K₂CO₃ (253 mg, 1,8 mmol) en dioxano/H₂O (7 mL) se añadieron en Pd(dppf)Cl₂-DCM (100 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE/EA = 10/1 a 0/1 para obtener el bruto, que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm, gradiente 30-50 %B (A = agua (0,05 % HCl), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 28 mL/min) para obtener (R)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo. (400 MHz CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,60-5,50 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 18H). LC-MS: [M+H]⁺ = 620,5.

A una solución de (R)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo en THF (0,7 mL) y MeOH (0,9 mL) y H₂O (0,7 mL) se añadió LiOH·H₂O (101 mg, 2,40 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a 15 °C por 2 horas. La mezcla se disolvió en agua (20 mL) y se ajustó a pH = 4 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido (R)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico. LC-MS: [M+H]⁺ = 606,4.

A una solución de ácido (*R*)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (110 mg, 0,18 mmol) y ciclopropilamina (16 mg, 0,27 mmol) disueltos en DMF (1,1 mL) se añadieron DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) y HATU (138 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C por 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener (*R*)-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 645,4.

Intermedio 11: (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo

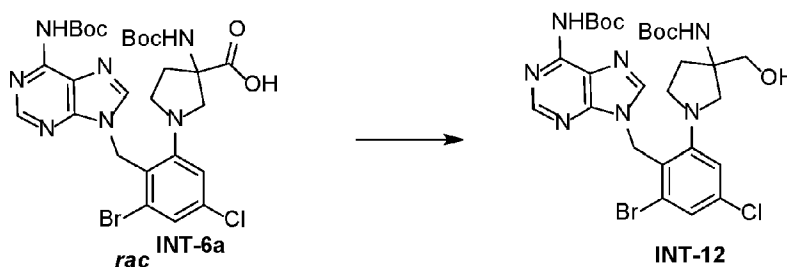


A una solución de ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (*rac* INT-6a) (200 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) disuelto en DMF (10 mL) se añadió HATU (171 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq.), NH₄Cl (80,2 mg, 1,5 mmol, 5 eq.) y DIPEA (232,5 mg, 1,8 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó por 30 min a 26 °C. La mezcla se diluyó con H₂O y posteriormente se extrajo con EtOAc (10 mL x3), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para obtener (1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-carbamoilpirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como un aceite amarillo que se usó dilinealmente. LC-MS: [M+H]⁺ = 667,3.

El (1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-carbamoilpirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) se mezcló en DMF-DMA (2 mL). La mezcla se agitó por 10 minutos a 90 °C. La mezcla se evaporó al vacío para obtener (*E*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(((dimetilamino)metileno)carbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como aceite amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 722,0.

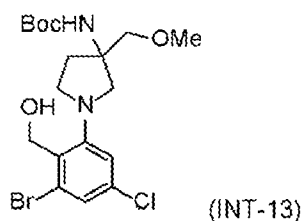
A una solución de (*E*)-1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(((dimetilamino)metileno)carbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) en HOAc (1 mL) se añadió hidrato de hidrazina (1 mL). La mezcla se agitó por 30 min a 70 °C. La mezcla se evaporó dilinealmente para dar (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 691,0.

Intermedio 12: (1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (*rac* INT-6a) (300 mg, 0,45 mmol, 1 eq.) y Et₃N (91 mg, 0,9 mmol, 2 eq.) disueltos en THF (10 mL) se añadieron por goteo carbonocloridato de etilo (58,6 mg, 0,54 mmol, 1,2 eq.) por 10 minutos a 0 °C. Después de 10 min, se filtró la mezcla. La filtración se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de NaBH₄ (25,5 mg, 0,67 mmol, 1,5 eq.) en 2 mL de agua por goteo a lo largo de 30 min a 0 °C. La mezcla se dejó agitar por 2 horas. La mezcla se diluyó con NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener (1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido incoloro. LC-MS: [M+H]⁺ = 653,8.

Intermedio 13: (1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



5 A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (1 g, 2,74 mmol, 1 eq.) y N-metilmorfolina (555,2 mg, 5,5 mmol, 2 eq.) disuelta en THF (20 mL) se añadió por goteo a 0 °C una solución de cloroformato de etilo (312,7 mg, 2,88 mmol, 1 eq.) en THF (2 mL). La mezcla se agitó por 10 min a 0 °C. La suspensión se filtró. El filtrado se añadió lentamente a 0 °C en una solución de NaBH₄ (207,0 mg, 5,5 mmol, 2 eq.) suspendida en agua (1 mL). La reacción se apagó con agua (10 mL) después de 0,5 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 30 % EtOAc en éter de petróleo para obtener 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7,43-7,29 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,90-4,75 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,26-1,96 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 9 H).

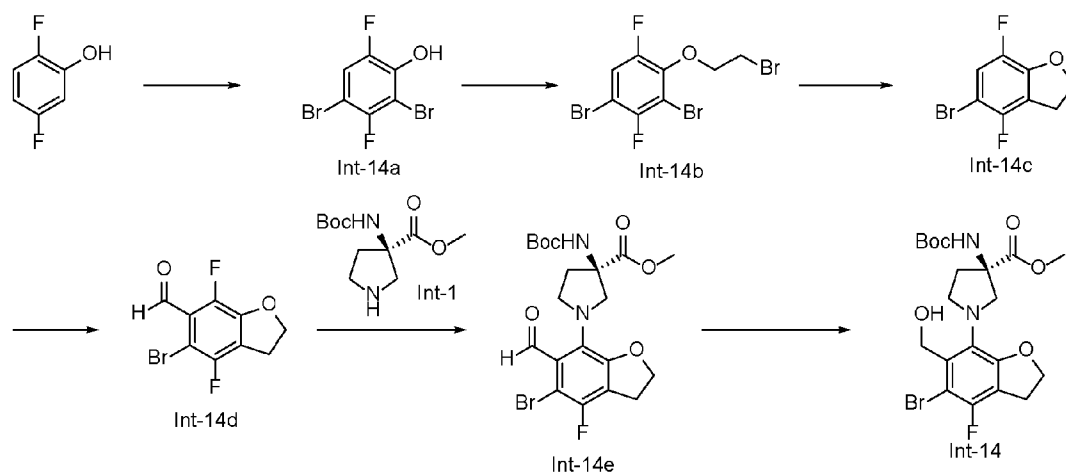
15 A una solución que contenía 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (490 mg, 1,4 mmol, 1 eq.) y MeI (198 mg, 1,4 mmol, 1 eq.) en DMF (30 mL) se añadió NaH (60 % en aceite de material, 112 mg, 2,8 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla se agitó a 27-33 °C por 3 horas. La mezcla se trató con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (20 % EtOAc en PE) para obtener 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo como una goma incolora. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,40 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 2,17-2,44 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

25 A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (156 mg, 0,428 mmol) disuelta en MeOH (50 mL) se añadió una suspensión de Pd/C (húmedo, 10 % Pd, 100 mg) suspendida en MeOH (20 mL) bajo N₂. La mezcla se purgó con H₂ y se agitó a 27-34 °C por 18 horas bajo H₂ (344,738 kPa [50 psi]). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,95 (br s, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,23 (br s, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

30 A una solución de (3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (96 mg, 0,417 mmol, 1 eq.) y 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzaldehído (Apollo Scientific) (99 mg, 0,42 mmol, 1 eq.) disuelto en CH₃CN (10 mL) se añadió en K₂CO₃ (116 mg, 0,83 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 70 °C por 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), se filtró y el filtrado se concentró para dar (1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como una goma amarilla que se usó dilinealmente para el siguiente paso. LC-MS: [M+H]⁺ = 449,0.

40 A una solución de (1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (190 mg, bruto, 0,42 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se añadió lentamente una solución de NaBH₄ (48 mg, 1,2 mmol, 3 eq.) suspendida en H₂O (1 mL) en baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C por 0,5 horas. La mezcla se trató con NH₄Cl ac. (10 mL) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (20 % EtOAc en PE) para obtener (1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como goma incolora. LC-MS: [M+H]⁺ = 450,9.

45 Intermedio 14: (R)-1-(5-bromo-4-fluoro-6-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



5 A -40 °C, a una solución de 2,5-difluorofenol (2,5 g, 19,2 mmol) e isopropilamina (3,3 mL, 38,4 mmol) en THF (50 mL) se añadió NBS (7,2 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con solución acuosa de HCl 1 N y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-30 % EtOAc en hexanos) para obtener 2,4-dibromo-3,6-difluorofenol (INT-14a) como aceite marrón claro. LC-MS: [M-2/M]⁻ = 284,7/286,7.

10 Una mezcla de 2,4-dibromo-3,6-difluorofenol (1 g, 3,47 mmol), 1,2-dibromoetano (0,6 mL, 7 mmol) y carbonato de potasio (0,96 g, 7 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 100 % hexanos) para obtener 1,3-dibromo-4-(2-bromoetoxi)-2,5-difluorobenceno (INT-14b) como aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H).

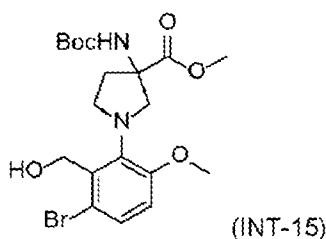
15 A -78 °C, a una solución de 1,3-dibromo-4-(2-bromoetoxi)-2,5-difluorobenceno (580 mg, 1,469 mmol) en THF (10 mL) se añadió *n*-butil-litio (2 N, 0,88 mL, 1,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 2 h. La mezcla de reacción se calentó a RT y se apagó con una solución sat. de NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 100 % hexanos) para obtener 5-bromo-4,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofurano (INT-14c) como aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 4,75 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

20 A -78 °C, a una solución de 5-bromo-4,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofurano (100 mg, 0,4 mmol) en THF (3 mL) se añadió LDA (0,25 mL, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 1 h, seguida de la adición de DMF (0,05 mL, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con una solución sat. de NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-10 % EtOAc en hexanos) para obtener 5-bromo-4,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofurano-6-carbaldehído (INT-14d) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H).

25 Una mezcla de 5-bromo-4,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofurano-6-carbaldehído (600 mg, 2,281 mmol), (*R*)-metil 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato (724 mg, 3 mmol) y carbonato de potasio (631 mg, 4,56 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-30 % EtOAc en hexanos) para obtener (*R*)-1-(5-bromo-4-fluoro-6-formil-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-14e) como sólido amarillo brillante. LC-MS: [M/M+2]⁺ = 486,8/488,8.

30 A 0 °C, se agitó por 30 min una mezcla de (*R*)-1-(5-bromo-4-fluoro-6-formil-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 0,8 mmol) y borohidruro de sodio (31 mg, 0,8 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se apagó con una solución sat. de NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar (*R*)-1-(5-bromo-4-fluoro-6-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo. LC-MS: [M/M+2]⁺ = 488,9/490,9.

45 Intermedio 15: 1-(3-bromo-2-(hidroximetil)-6-metoxifenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



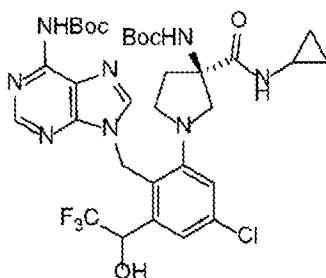
Una mezcla de 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (Apollo Scientific) (300 mg, 1,3 mmol), 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (377 mg, 1,5 mmol) y carbonato de potasio (356 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-50 % EtOAc en hexanos) para obtener 1-(3-bromo-2-formil-6-metoxifenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como aceite amarillo brillante. LC-MS: $[M/M+2]^+ = 456,9/458,9$.

Una mezcla de 1-(3-bromo-2-formil-6-metoxifenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (210 mg, 0,5 mmol) y borohidruro de sodio (25 mg, 0,66 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 0 °C por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con una solución sat. de NaHCO_3 ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. LC-MS: $[M/M+2]^+ = 458,9/460,9$.

Los siguientes intermedios se prepararon a partir de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-4) y el correspondiente material de partida, siguiendo procedimientos análogos al Intermedio 5.

INT	Material de partida	Estructura		LC-MS:
INT-16			(9-(2-bromo-6-(3-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9 <i>H</i> -purin-6-il)(<i>tert</i> -butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	$[M+H]^+ = 790,2$.
INT-17			(<i>R</i>)-1-(6-((6-(bis(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il)metil)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	$[M/M+2]^+ = 805,9/807,9$.
INT-18			1-(2-((6-(bis(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il)metil)-3-bromo-6-metoxifenil)-3-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	$[M/M+2]^+ = 775,9/777,9$.

20 Intermedio 19: ((3*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



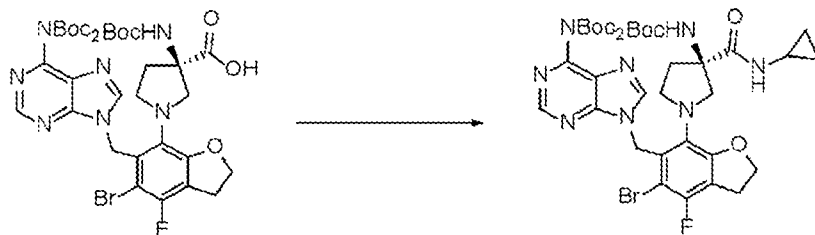
A una solución que contenía Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,46 g, 0,56 mmol), (*R*)-(1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-6) (4 g, 5,6 mmol) en tolueno (20 mL) y se añadió EtOH (20 mL) en Et₃N (1,1 g, 11,3 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 55 °C a 344,738 kPa [50 psi] bajo atmósfera de CO por 36 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc/MeOH = 15/15/1) para obtener (*R*)-3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorobenzoato de metilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 699,3.

A una solución de (*R*)-3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorobenzoato de metilo (2,6 g, 3,7 mmol) disuelto en MeOH (50 mL) se añadió en NaBH₄ (5,6 g, 148,7 mmol) en porciones a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 5 h. La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL x2). Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc/MeOH = 15/15/1) para obtener (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 657,3.

A una solución de (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 1,5 mmol) disuelta en EtOAc (15 mL) se añadió ácido 2-yodóxibenzoico (1,7 g, 6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C por 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de presión media (PE/EtOAc/MeOH = 15/15/1) para obtener (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-formilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,81-5,72 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 0,59-0,57 (m, 2H), 0,37 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 655,4.

A una solución que contenía (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-formilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 0,6 mmol), trifluorometiltrimetilsilano (634 mg, 6 mmol) disuelto en THF (4 mL) se añadió TBAF (0,018 mL, 0,018 mmol, 1M en THF), la mezcla se agitó a 25 °C por 2 h. La solución de la mezcla se concentró. El residuo se purificó conjuntamente por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50*10 μm, condición: agua (10 mM NH₄HCO₃)-ACN) para dar ((3*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60-8,59 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,09-5,95 (m, 1H), 5,67-5,56 (m, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1,75H), 2,99-2,90 (m, 1,75H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2,38H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 0,59-0,58 (m, 2H), 0,38 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 725,4.

Intermedio 20: (*R*)-(9-((5-bromo-7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-6-il)metil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo

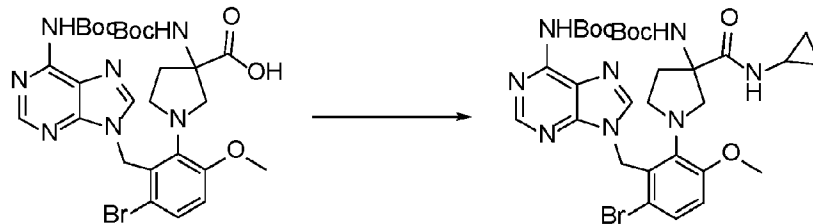


Una mezcla de (*R*)-1-(6-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-17) (270 mg, 0,33 mmol) en hidróxido de litio (1 N, 4 mL, 4 mmol) y THF (6 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar ácido (*R*)-1-(6-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-

fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico. LC-MS: $[M/M+2]^+ = 791,8/793,8$.

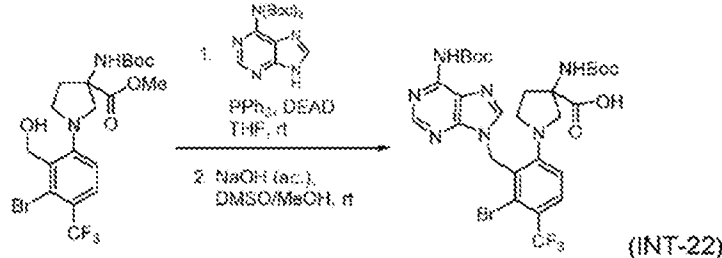
5 Una mezcla de ácido (*R*)-1-(6-((6-bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (265 mg, 0,335 mmol), ciclopropilamina (0,035 mL, 0,5 mmol), anhídrido del ácido propanofosónico (o anhídrido propilfosónico, T₃P, solución al 50 % en EtOAc, 426 mg, 0,7 mmol) y DIEA (0,35 mL, 2 mmol) en EtOAc (6 mL) se agitó a RT por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, solución acuosa de ácido cítrico y salmuera, se secó, filtró y concentró para dar (*R*)-9-((5-bromo-7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-6-il)metil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo. LC-MS: $[M/M+2]^+ = 830,8/832,8$.

15 Intermedio 21: (9-(6-bromo-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metoxibencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo



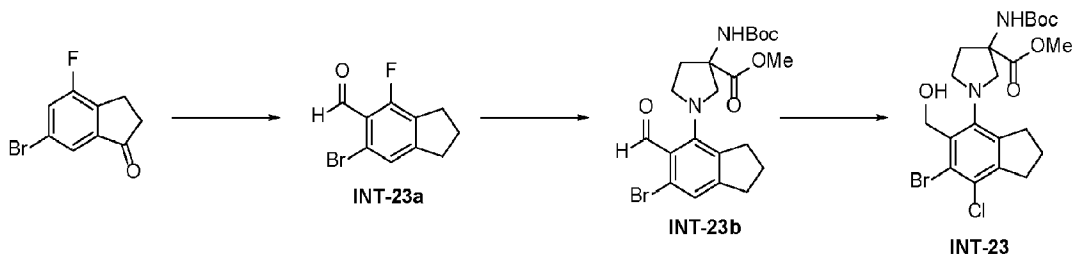
20 Se preparó (9-(6-bromo-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metoxibencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo siguiendo procedimientos análogos al Intermedio 20. LC-MS: $[M/M+2]^+ = 700,8/702,8$.

25 Intermedio 22: ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico



30 A una solución de THF (25 mL) de 1-(3-bromo-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-2) (1 g, 2 mmol), Ph₃P (1,54 g, 5,87 mmol) y N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-4) (0,8 g, 2,3 mmol) se añadió DEAD (929 µL, 5,9 mmol) a RT. Una hora más tarde, la reacción se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por combiflash (10 % a 50 % EA en hexanos) para dar un jarabe marrón, que posteriormente se redisolvió en DMSO/MeOH (16 mL, 5:3). A la mezcla de reacción se añadió solución de NaOH 3 N (6,0 mL, 18,1 mmol) a RT. Después de agitar por 2 h, la reacción se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con EA y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un producto bruto espumoso: ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico. LC-MS: $[M+H]^+ = 701,6$.

40 Intermedio 23: 1-(6-bromo-5-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

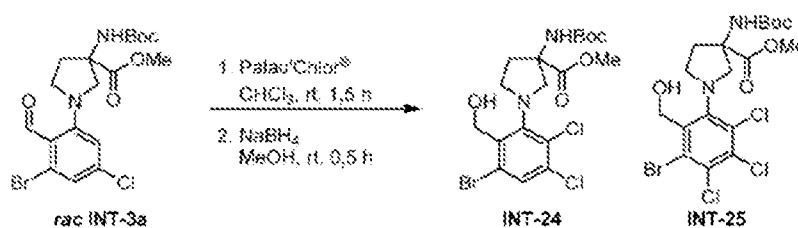


A una solución de TFA (14 mL) de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (800 mg, 3,5 mmol) se añadió trietilsilano (1,4 mL, 8,7 mmol) a RT. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó posteriormente sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se pasó por una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano. Después de concentrarlo al vacío, el producto bruto se redisolvió en THF (12 mL) y se trató con solución de LDA 2 M (2,8 mL, 5,6 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min, seguido de la adición de DMF (0,6 mL, 7,4 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora más a -78 °C antes de calentarse a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se apagó con una solución de HCl 0,5 N a 0 °C y se calentó a RT. La mezcla de reacción se apagó posteriormente con una solución de HCl 0,5 N a 0 °C y se calentó posteriormente hasta RT. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (5 % a 30 % EA en Hex) para dar 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carbaldehído como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (d, J = 0,73 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,97 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,03-2,16 (m, 2H).

A una solución de tolueno (10 mL) de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carbaldehído (INT-23a) (520 mg, 2,1 mmol) y metil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato (*rac* INT-1) (627 mg, 2,57 mmol) se añadió K₂CO₃ (443 mg, 3,2 mmol) a RT. El tubo de reacción se sumergió en el baño de aceite precalentado (110 °C). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por combiflash (10 % a 50 % EA en Hex) para dar 1-(6-bromo-5-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-23b) como espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,77 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48-3,57 (m, 1H), 3,40 (td, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,01 (br t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15-2,34 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 467,1.

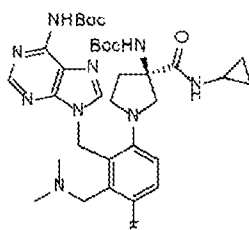
A una solución de CH₃CN (12 mL) de 1-(6-bromo-5-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-23b) (500 mg, 0,11 mmol) se añadió Palau'Chlor® (235 mg, 1,12 mmol) a RT. Después de agitar por 1 hora, la reacción se apagó con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió posteriormente en THF (12 mL), seguido de la adición de NaBH₄ (61 mg, 1,6 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó por 30 min hasta que desapareció el color amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó posteriormente sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por combiflash (5 % a 30 % EA en Hex) para dar 1-(6-bromo-5-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo. LC-MS: [M+H]⁺ = 503,1.

Intermedios 24 y 25: 1-(3-bromo-5,6-dicloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-24) y 1-(3-bromo-4,5,6-tricloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-25)



A una solución de metil-1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato (*rac* INT-3a) (480 mg, 1 mmol) en CHCl₃ (8 mL) se añadió Palau'Chlor® (233 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas. La mezcla de reacción se clarificó con unas gotas de agua y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en MeOH (15 mL) y se trató con NaBH₄ (27 mg, 1,5 mmol) a RT. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EA, se lavó con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (5 % a 35 % EA en Hex) para dar 1-(3-bromo-5,6-dicloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-24) y 1-(3-bromo-4-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-25), 5,6-tricloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-25) en forma de mezcla. INT-24: LC-MS: [M+H]⁺ = 512,7 (Rt = 4,021 min). INT-25: LC-MS: [M+H]⁺ = 546,6 (Rt = 4,115 min).

Intermedio 26: (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)-3-fluorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo



(INT-26)

Una mezcla de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (preparado siguiendo procedimientos análogos al INT-5) (42 g, 55 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (11 g, 82 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (4,5 g, 5,5 mmol) y K₂CO₃ (22,8 g, 165 mmol) en dioxano/H₂O (420 mL/42 mL) se agitó a 100 °C por 18 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con H₂O (500 mL) y se extrajo con EA (1 L). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1 a EA puro) para obtener (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-vinilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-26aa) como goma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,70-5,61 (m, 3H), 5,56-5,52 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,140-2,99 (m, 2H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 27H). LC-MS: [M+H]⁺ = 712,2.

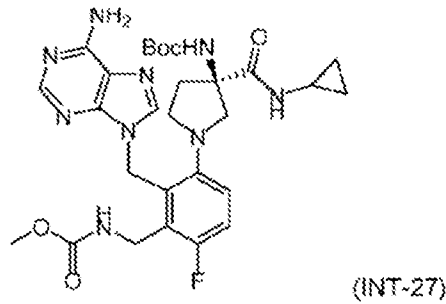
A la solución de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-vinilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (17 g, 23,9 mmol) en MeOH/THF (85 mL/85 mL) se añadió LiOH acuoso (48 mL, 2,5 M, 120 mmol) a 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (150 mL), se ajustó el pH = 3-4 con HCl (1 N) y se extrajo con EA (300 mL x2). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto bruto. A una mezcla del producto bruto anterior, ciclopropanamina (3,02 g, 52,8 mmol) y DIPEA (10 g, 79 mmol) en DMF (100 mL) se añadió HATU (20 g, 53 mmol). La mezcla se agitó por 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EA (400 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (600 mL x2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1 a EA puro) para obtener (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-vinilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34-7,17 (m, 3H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,64-5,37 (m, 4H), 3,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 0,55 (s, 2H), 0,35 (s, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 637,2.

Una mezcla de (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-vinilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (4,2 g, 6,6 mmol) y OsO₄ (336 mg, 1,32 mmol) en THF/H₂O (40 mL/8 mL) se agitó a 25 °C por 30 min. Se añadió NaIO₄ (7 g, 33 mmol) a la mezcla y se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (80 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para dar (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-26a) como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 639,2.

A una mezcla de (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (64 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de dimetilamina (41 mg, 0,5 mmol) en DCM (1 mL) se añadió trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y posteriormente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (63,7 mg, 0,3 mmol) en porciones. La mezcla se agitó por 30 min. Se añadió más clorhidrato de dimetilamina (41 mg, 0,5 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (63,7 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió MeOH y acetona para apagar la reacción y se concentró la mezcla. La mezcla se diluyó con EA y se añadió NaHCO₃ (ac.). La mezcla se extrajo con EA (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)-3-fluorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo. LC-MS: [M+H]⁺ = 668,4.

Intermedio 27: (*R*)-(1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((metoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

50

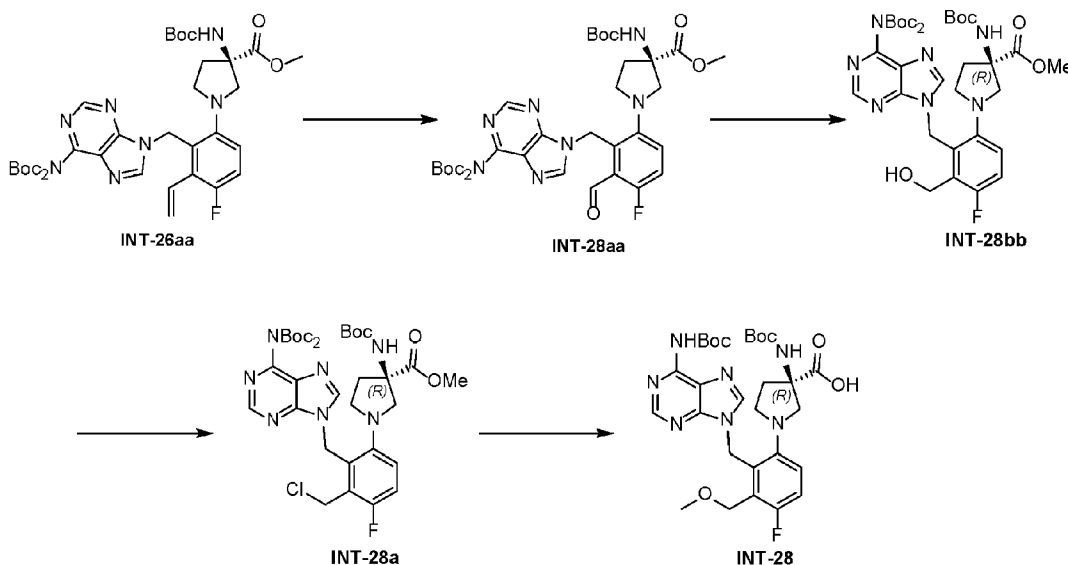


Se preparó una mezcla de (*R*)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoi) pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-formil bencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-26a) (1,2 g, 1,9 mmol), HONH₂·HCl (261 mg, 3,76 mmol) y Py (297 mg, 3,8 mmol) en MeOH (12 mL) se hizo reaccionar a 30 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EA (50 mL x2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL x2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar (*R,E*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-((hidroxiimino)metil)bencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como una goma marrón. LC-MS: [M+H]⁺ = 654,4.

Una mezcla de (*R,E*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-((hidroxiimino)metil)bencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 1,6 mmol) y Zn (1 g, 1,6 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 40 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se ajustó el pH = 8 por Na₂CO₃ ac. La mezcla se extrajo con EA (100 mL). La LC-MS mostró que la mayor parte del producto se encuentra en la fase acuosa. El acuoso se liofilizó para dar un sólido marrón (2,2 g, bruto, contiene Na₂CO₃). El producto bruto (1,7 g, 2,6 mmol) se purificó por HPLC preparativa (condición básica) para dar (*R*)-(1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-(aminometil)-4-fluorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoi)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 540,3.

A una solución de (*R*)-(1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-(aminometil)-4-fluorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoi)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,28 mmol) y TEA (84 mg, 0,82 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió a 0 °C clorofornato de metilo (24 mg, 0,25 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm, gradiente: 13-43 % B (A = agua (0,225 % FA), B = ACN), velocidad de flujo: 25 mL/min) para dar (*R*)-(1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((metoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoi)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 598,4.

Intermedio 28: ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



Una mezcla de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-vinilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-26aa) (2 g, 2,8 mmol) y OsO₄ (142 mg, 0,6 mmol) en THF/H₂O (20 mL/6 mL) se agitó a 25 °C por 30 min. Se añadió NaIO₄ (3,0 g, 14 mmol) y se agitó a 25 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con Na₂SO₃ al cuadrado (100

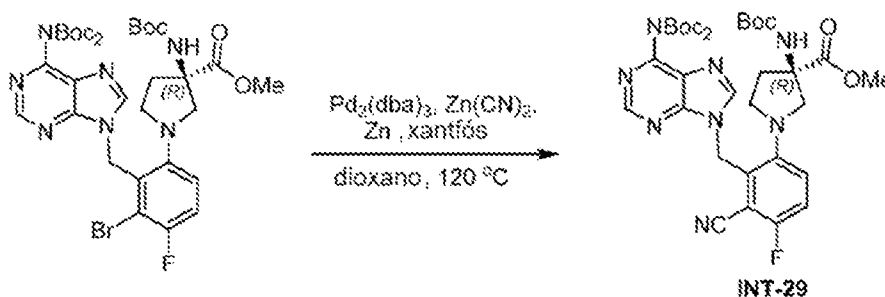
mL x2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-28aa) como goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 714,2.

- 5 A una solución de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 2,5 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaBH₄ ac. (2,5 mL, 2 M, 5 mmol) por goteo a 5-10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl ac. (40 mL) y se extrajo con EA (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por COMBI-FLASH® (50 % EA en PE) para dar (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-28bb) como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 716,3.

- 15 A una solución de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,07 mmol) en DCM seco (2 mL) bajo N₂ se añadió SOCl₂ (11 µL, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C hasta RT por 1 h. La mezcla se concentró a baja temperatura para dar (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-(clorometil)-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-28a) como un aceite amarillo y se usó para el siguiente paso sin purificación. LC-MS: [M+H]⁺ = 734,3, 736,3.

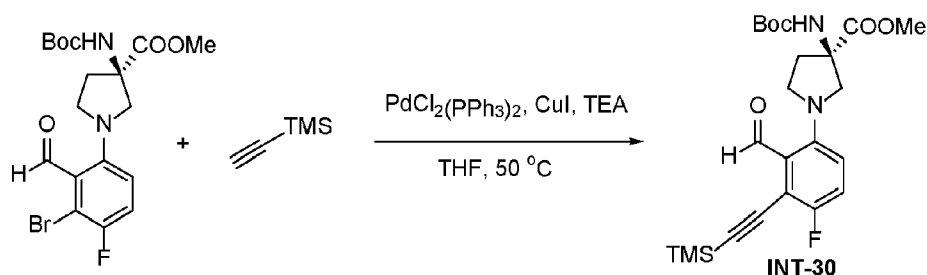
- 20 A una suspensión de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-(clorometil)-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-28a) (103 mg, 0,14 mmol) en THF (0,9 mL) a 0 °C se añadió metanolato de sodio (5,4 M en MeOH) (0,8 mL, 4,2 mmol). La suspensión se agitó de 0 °C a RT durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con agua (~1 mL). La mezcla se acidificó posteriormente añadiendo HCl 1 M por goteo a 0 °C hasta pH ~2-3 y la mezcla resultante se extrajo con EA (x3). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se concentró para obtener ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico. LC-MS: [M+H]⁺ = 616,3.

- 30 Intermedio 29: (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-ciano-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



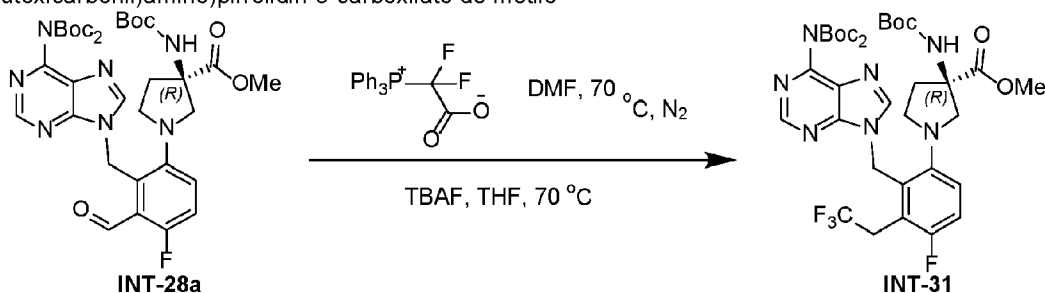
- 35 A una mezcla de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (preparada siguiendo procedimientos análogos al INT-5) (400 mg, 0,5 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió Zn(CN)₂ (245 mg, 2,1 mmol), Zn (10 mg, 0,1 mmol) y xantfós (61 mg, 0,1 mmol) y Pd₂(dba)₃ (96 mg, 0,1 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 120 °C por 2 h en microondas. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EA (20 mL x3) y posteriormente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 3/1) para dar (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-ciano-4-fluorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,79 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,04 (td, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 2,43 (dt, J = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (s, 18H). LC-MS: [M+H]⁺ = 710,7.

Intermedio 30: 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(4-fluoro-2-formil-3-((trimetilsilil)etil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de (*R*)-metilo



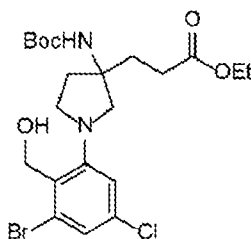
A un tubo de 10 mL se añadió (*R*)-1-(3-bromo-4-fluoro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (preparado siguiendo procedimientos análogos al INT-3a) (50 mg, 0,1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7,9 mg, 0,011 mmol) y CuI (4,3 mg, 0,022 mmol). El tubo se purgó con N₂ 3 veces. Posteriormente se añadió THF (0,4 mL) seguido de TEA (0,02 mL, 0,2 mmol) y etiltrimetilsilano (0,02 mL, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C bajo N₂ por 4 h. La mezcla se filtró con un filtro de jeringa y se lavó con DCM 3 veces. La mezcla se concentró y se purificó por ISCO (0-50 % EA en hexano) para dar 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(4-fluoro-2-formil-3-((trimetilsilil)etil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de (*R*)-metilo como espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,4, 7,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,4, 4,3, 0,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,58 (dt, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,28 (q, J = 8,0, 6,8 Hz, 2H), 2,58 (dt, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 2,37 (dt, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,29 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 463,2.

Intermedio 31: (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A un vial de reacción de 10 mL se añadió (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (INT-28aa) (70 mg, 0,1 mmol) y 2,2-difluoro-2-(trifenilfosfonio)acetato (70 mg, 0,2 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se añadió DMF anhidro. El vial se agitó a 70 °C por 1 h. La LC-MS mostró el consumo del material de partida. Posteriormente se añadió TBAF (1 M en THF, ~5 % de agua) (0,5 mL, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se concentró para su purificación. La purificación por ISCO (0-40 % en EA/Hexano) dio (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo como aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,37-4,13 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,17 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,47 (dt, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (s, 18H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -66,73 (d, J = 8,1 Hz, 3H), -117,83 (brs, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 768,3.

Intermedio 32: 3-(1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo



A una solución de THF (700 mL) de (1-bencil-3-formilpirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (70 g, 230 mmol) se añadió 2-(trifenil-fosfaneilideno)acetato de etilo (104 g, 299 mmol) a 25 °C bajo Ar. El tubo sellado se sumergió posteriormente en el baño de aceite precalentado (75 °C) y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se filtró a través de una almohadilla de columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1) para obtener (*E*)-3-(1-bencil-3-

((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)acrilato de etilo como aceite amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 375,2$.

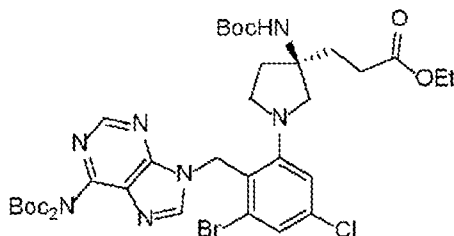
A una solución de (*E*)-3-(1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)acrilato de etilo (70 g, 187 mmol) en EtOH (700 mL) se añadió Pd/C (70 g, húmedo), la mezcla se purgó con H₂ tres veces y se agitó bajo 344,738 kPa [50 psi] de presión de atmósfera de hidrógeno a 55 °C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se concentró para obtener 3-(1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 377,5$.

Se calentó a 80 °C por 5 horas 3-(1-bencil-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (35 g, 93 mmol), Pd/C (35 g, húmedo) y HCO₂NH₄ (24 g, 374 mmol) en una mezcla de EtOH (945 mL) y H₂O (105 mL). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (1 L x2). La capa orgánica combinada se concentró para obtener 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,70 (s, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,19-2,18 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,27-1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 287,2$.

La mezcla de 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (53 g, 185 mmol), 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzaldehído (Apollo Scientific) (44 g, 185 mmol), DIEA (60 g, 463 mmol) y MeCN (530 mL) se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla se diluyó con agua (1,5 L) y se extrajo con EtOAc (1 L x3). La capa orgánica combinada se concentró para obtener 3-(1-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20-1,18 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 503,1$.

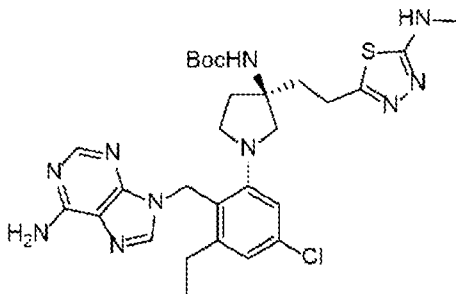
A una solución de 3-(3-(3-bromo-5-cloro-2-formilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (87 g, 173 mmol) en THF (870 mL) y MeOH (290 mL) se añadió NaBH₄ (5,9 g, 155 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 15 min. La mezcla se diluyó con agua (2 L) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 L x3). La capa orgánica combinada se concentró para obtener 3-(1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo como sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 505,0$.

Intermedio 33: 3-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo

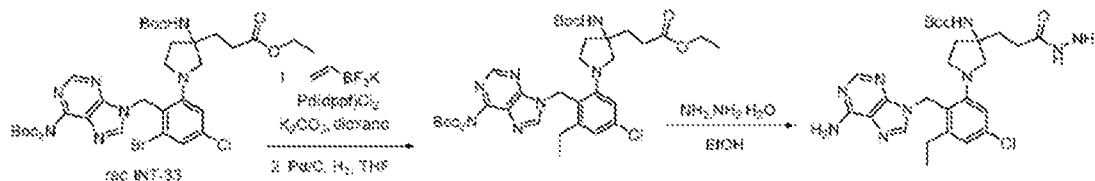


El intermedio 33 se preparó a partir de N-((*tert*-butoxi)carbonil)-N-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-4) y 3-(1-(3-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (INT-32), siguiendo procedimientos análogos a los del intermedio 5. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,71 (q, J = 14,6 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 27H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 821,9$.

Intermedio 34: (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo



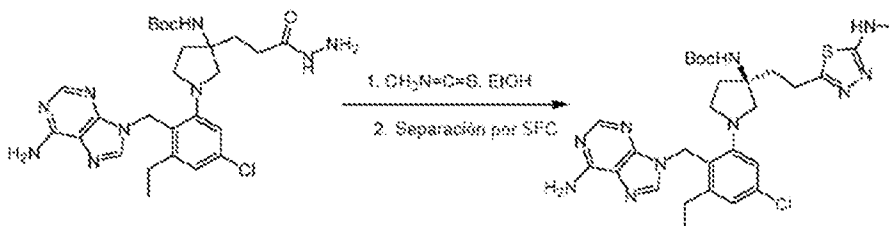
Paso 1. (1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(3-hidrocinil-3-oxopropil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 3-(1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (*rac* INT-33) (15 g, 18,2 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (4,9 g, 36 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (1,5 g, 1,8 mmol) en dioxano (135 mL) y H₂O (15 mL) se añadió K₂CO₃ (7,5 g, 5 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x500 mL). La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en EtOH (130 mL) y se añadió Pd/C (1,3 g, húmedo). La mezcla se purgó con H₂ tres veces y se agitó bajo 103,421 kPa [15 psi] de atmósfera de hidrógeno a 25 °C por 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener 3-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 772,4.

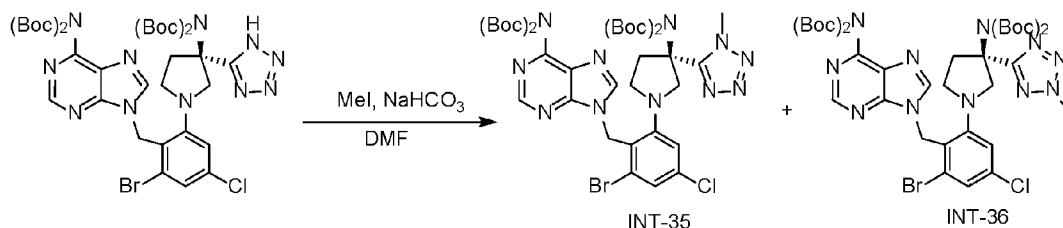
Se preparó una mezcla de 3-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (0,5 g, 0,65 mmol), NH₂NH₂·H₂O (0,48 g, 9,7 mmol) y EtOH (5 mL) en un tubo sellado, se agitó a 25 °C por 48 h. La mezcla se concentró para obtener (1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(3-hidrocinil-3-oxopropil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como un aceite amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 558,2.

Paso 2. (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo



La mezcla de (1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(3-hidrocinil-3-oxopropil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2 mmol) y CH₃N=C=S (0,4 g, 5,4 mmol) en EtOH (12 mL) se agitó a 80 °C por 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 250*50 mm * 10 μm. Condición: agua (0,1 % TFA)-MeCN) para obtener un compuesto racémico. La separación por SFC (AD-3_5CM_IPA (DEA)_40_3ML_7MIN_T35.M) dio (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo como sólido blanco (primer pico). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,64-5,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,16 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,80-2,59 (m, 4H), 2,40-2,13 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 613,2.

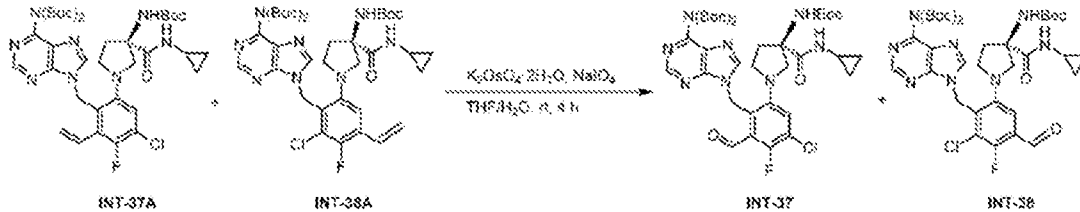
Intermedios 35 y 36: (*R*)-(9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-35) y (*R*)-(9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-36)



A una solución de (*R*)-(9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,2 mmol) en THF (6 mL) se añadió CH₃I (16 mg, 0,11 mmol) y NaHCO₃ (38 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 horas. A la mezcla anterior se añadieron posteriormente CH₃I (32 mg, 0,22 mmol) y NaHCO₃ (38 mg, 0,45 mmol). La mezcla

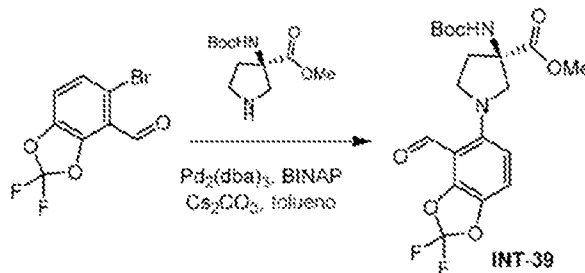
se agitó a 20 °C por otras 29 horas. La mezcla se repartió entre salmuera (30 mL) y EtOAc (20 mL x3). La capa orgánica se secó al vacío para obtener una mezcla de (*R*)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-35) y (*R*)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-36) como aceite amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 906,4.

Intermedios 37 y 38: (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-3-fluoro-2-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-37) y (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-3-fluoro-4-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-38)



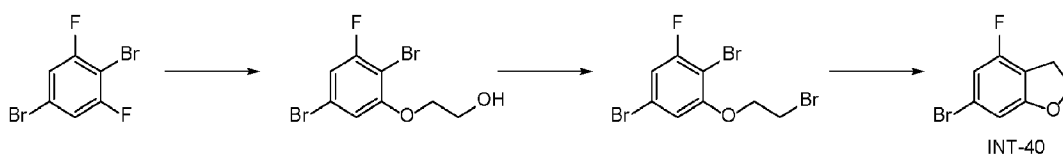
A una solución de THF/agua (4 mL, 4:1) de (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-3-fluoro-2-vinilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-37A) y (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-3-fluoro-4-vinilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-38A) (150 mg, 0,19 mmol) se añadió periodato de sodio (125 mg, 0,6 mmol) y osmato(VI) de potasio dihidratado (4,3 mg, 12 μmol) en una porción a RT. La reacción se agitó por 2 h, seguida de la adición de periodato de sodio (125 mg, 0,6 mmol) y osmato(VI) de potasio dihidratado (4,3 mg, 12 μmol). La reacción se siguió agitando por 2 h. La reacción se diluyó con EA, se lavó con solución de sulfuro de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por combiflash (10 % a 50 % de EA en DCM) para dar una mezcla de (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-3-fluoro-2-carbamato de *tert*-butilo (INT-37) y (*R*)-(*tert*-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-3-fluoro-4-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-38). LC-MS: [M+H]⁺ = 773,3.

INT-39: (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2,2-difluoro-4-formilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (para el Ejemplo 15)



Una suspensión desgasificada de 5-bromo-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-carbaldehído (8,7 g, 37 mmol, preparado a partir de 5-bromo-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol de acuerdo con el Procedimiento General A), INT-1 (9,0 g, 37 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,64 g, 0,7 mmol), BINAP (0,9 g, 1,4 mmol) y Cs₂CO₃ (14,5 g, 44 mmol) en tolueno seco (90 mL) se calentó con N₂ a 110 °C por 16 h. La mezcla se enfrió y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por Combi flash (PE/EA = 100/1 ~ 5/1) para obtener el compuesto INT-39 como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 429,0.

INT-40: 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano (para el Ejemplo 115)



Una mezcla de 2,5-dibromo-1,3-difluorobenceno (3 g, 11 mmol), etilenglicol (6 mL, 110 mmol) y carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) en NMP (3 mL) se agitó a 100 °C por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. Se pasó por ISCO (gel de sílice, 0-30 % EtOAc en

hexanos) para obtener 2-(2,5-dibromo-3-fluorofenoxi)etanol como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,15 (dd, $J = 5,3, 4,4$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H).

5 A una solución de 2-(2,5-dibromo-3-fluorofenoxi)etanol (1 g, 3,2 mmol) y trifetilfosfina (0,9 g, 3,5 mmol) en THF (15 mL) se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (1,2 g, 3,5 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a RT por 4 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el PPh₃O y el filtrado se concentró. Se pasó por ISCO (gel de sílice, 100 % hexanos) para obtener 2,5-dibromo-1-(2-bromoetoxi)-3-fluorobenceno. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H).

10 A -78 °C, a una solución de 2,5-dibromo-1-(2-bromoetoxi)-3-fluorobenceno (1,6 g, 4,2 mmol) en THF (30 mL) se añadió *n*-butil-litio (2,5 mL, 5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución sat. de NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. Se pasó por ISCO (gel de sílice, 100 % hexanos) para obtener 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano como aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,5, 0,5$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H).

15 INT-41: (1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(etiltio)fenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 113)

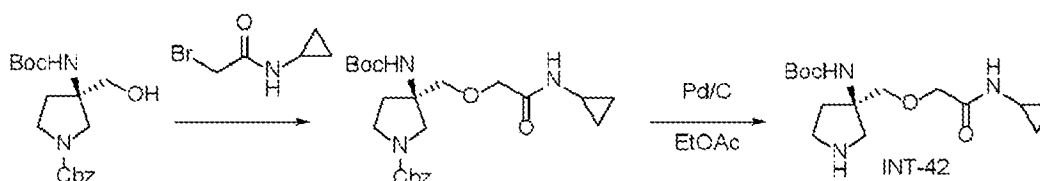
20



25 En un tubo sellado se mezclaron los reactivos (1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-yodofenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 0,7 mmol) preparados a partir de 1-cloro-4-fluoro-2-yodobenceno, xantfós (77 mg, 0,13 mmol), Pd_2dba_3 (122 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (433 mg, 1,3 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (2 mL) y etanotiol (2,5 mL, 33 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 16 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl ac., el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se combinó y se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó por HPLC preparativa. LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 586,9$.

30

INT-42: (*R*)-3-((2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 30)



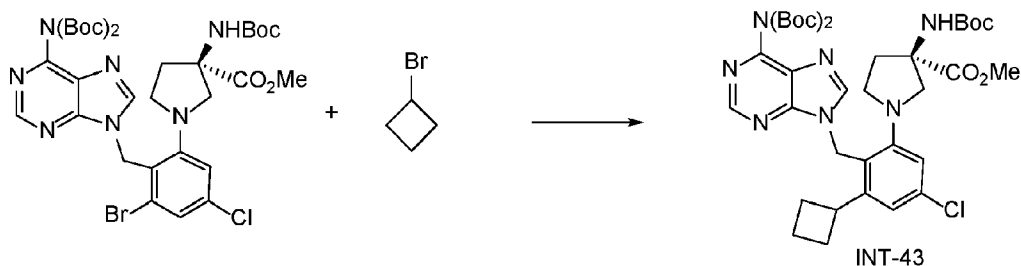
35 A 0 °C, a una solución de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,28 mmol) en THF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (13,7 mg, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 15 min antes de la adición de 2-bromo-*N*-ciclopropilacetamida (102 mg, 0,57 mmol) (en 3 mL de THF). La mezcla de reacción se calentó a RT. La mezcla de reacción se apagó con una solución sat. de NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por ISCO (gel de sílice, 0-100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto. LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 448,1$.

40

Una mezcla de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (55 mg, 0,123 mmol) y Pd-C (10 %, 26,2 mg, 0,025 mmol) en EtOAc (5 mL) se agitó a RT bajo atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 314,2$.

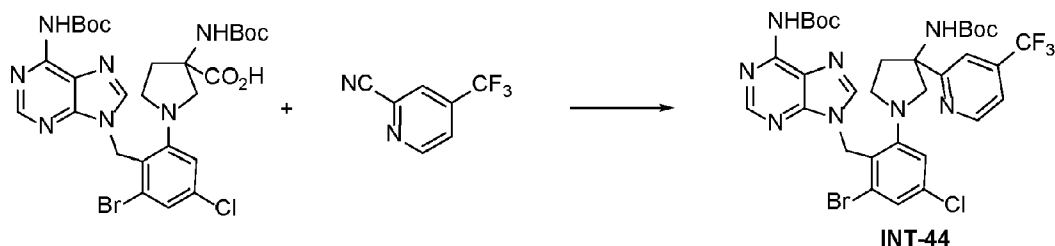
45

INT-43: (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-ciclobutilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 29)



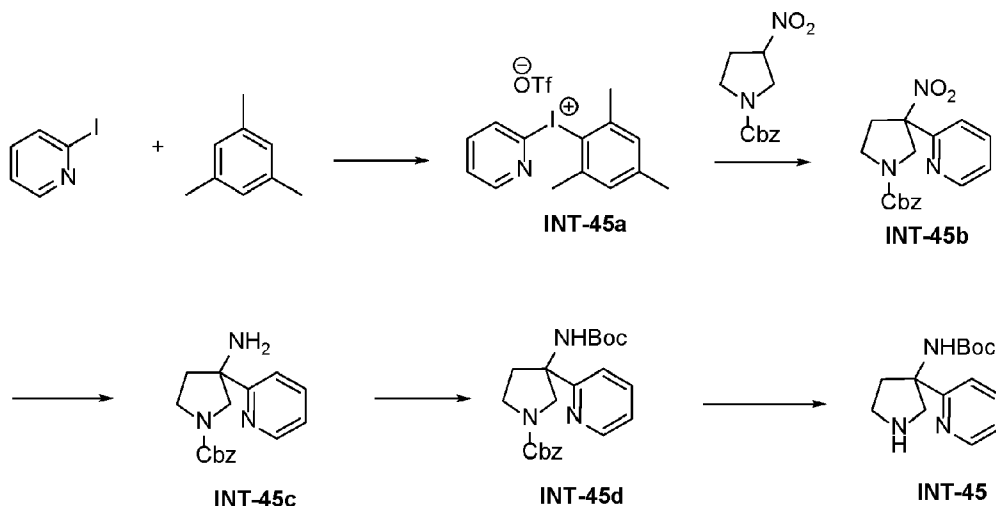
A un vial de 40 mL (Thermo scientific serie 200) equipado con una barra de agitación se añadió en fotocatalizador Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (2,87 mg, 2,56 μmol), (R)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 256 μmol), bromociclobutano (52 mg, 384 μmol), dicloroniquel, 1,2-dimetoxietano (281 μg, 1,3 μmol), 4-*tert*-butil-2-(4-*tert*-butil-2-piridil)piridina (412 μg, 1,54 μmol), bis(trimetilsilil)sililtrimetilsilano (64 mg, 256 μmol) y Na₂CO₃ (54 mg, 512 μmol). El vial se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (30 min) antes de añadir 1,2-dimetoxietano (5 mL). La mezcla se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 34 W (a 7 cm de distancia, con ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C) por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x3). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía inversa (30 % MeCN en agua, HCl) para obtener el compuesto del título como goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 756,3.

15 INT-44: (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (para el Ejemplo 27)



20 Los reactivos fueron el ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (400 mg, 0,6 mmol) y el fotocatalizador fac-Ir(dfppy)₃ (4,57 mg, 6,00 pmol), 4-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,15 mL, 1,2 mmol) e hidrógeno fosfato de potasio (209 mg, 1,199 mmol) se mezclaron en DMSO (12 mL). La mezcla se burbujeó con N₂ por 30 minutos, posteriormente se selló y se colocó en un reactor de LED azul de 2W por 4 horas. La reacción se apagó con salmuera y agua, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se combinó y se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 769,2.

30 INT-45: (3-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (para los Ejemplos 22 y 23)



A una solución de 2-yodopiridina (1 mL, 9,8 mmol) en DCM (60 mL) se añadió *m*-CPBA (3,4 g, 14,6 mmol). La

mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió por goteo TfOH (3,5 mL, 39 mmol). La mezcla se recuperó a RT y se agitó por 120 min a RT posteriormente se enfrió a 0 °C. Se añadió por goteo mesileno (1,5 mL, 10,7 mmol). La mezcla se agitó a RT por 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se colocó en un tapón de gel de sílice y se lavó posteriormente con DCM (400 mL) y posteriormente con MeOH al 5 % en DCM (2000 mL). El eluyente se concentró y el sólido se disolvió en Et₂O, la solución se puso a -20 °C por 18 horas. Los cristales se recolectaron para dar trifluorometanosulfonato de mesitil(piridin-2-il)ioduro (INT-45a) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,46 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,4, 4,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

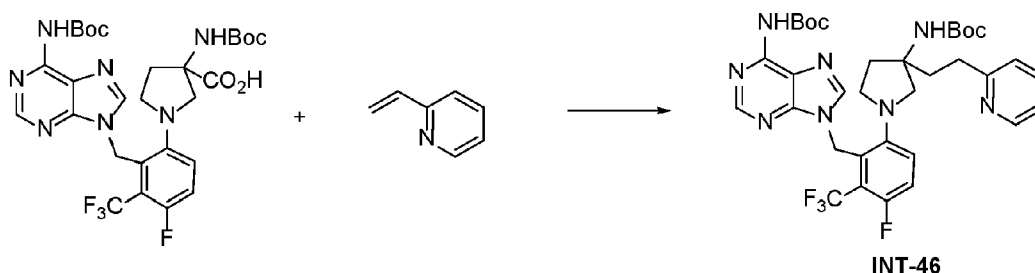
A una solución del compuesto 3-nitropirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 1 mmol), CsF (304 mg, 2 mmol) y *t*-BuOK (337 mg, 3,00 mmol) en 2-propanol (2 mL), *t*-BuOH (2 mL) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de mesitil(piridin-2-il)iodonio (710 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (33 % EtOAc en PE) para obtener el 3-nitro-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (INT-45b) como aceite amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 328,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 7H), 5,18-5,16 (m, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H).

A una solución de 3-nitro-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 3,67 mmol) en EtOH/H₂O (144 mL, 2:1) se añadió hierro (4,1 g, 73 mmol) y NH₄Cl (2 g, 36,7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (INT-45c) como aceite marrón. LC-MS: [M+H]⁺ = 298,0.

A una solución de 3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 3 mmol) en DCM (6,5 mL) se añadió DMAP (37 mg, 0,30 mmol) y Boc₂O (2,6 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a 25-35 °C por 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (55 % EtOAc en PE) para obtener 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (INT-45d) como goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 398,1.

A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 1 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió Pd/C (80 mg, 10 % de pureza, 50 % de pureza del agua). La mezcla se purgó con N₂ y H₂. La mezcla se agitó a 25-35 °C por 16 horas bajo H₂ (103,421 kPa [15 psi]). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener (3-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 264,1.

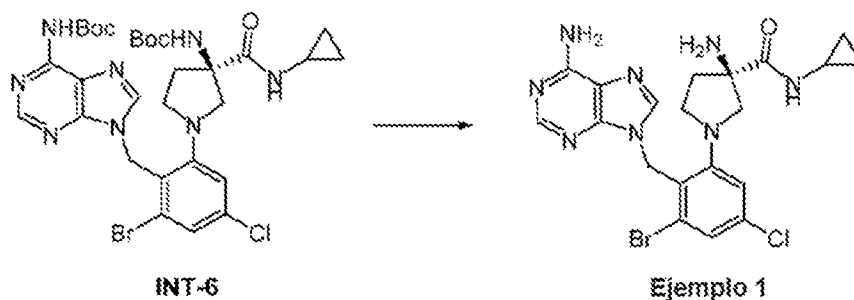
INT-46: (9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (200 mg, 0,3 mmol), hidrógeno fosfato de potasio (109 mg, 0,6 mmol) y 2-vinilpiridina (0,07 mL, 0,62 mmol) mezclados en DMSO (12 mL) se añadió el fotocatalizador Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (7 mg, 6 μmol). La mezcla se burbujeó con N₂ por 30 minutos, posteriormente se selló y se colocó en un reactor de LED azul de 2W por 16 horas. La reacción se apagó con salmuera y agua, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se combinó y se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 701,2.

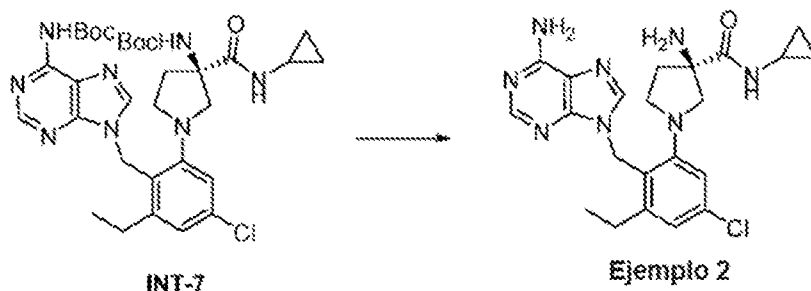
50 Ejemplos

Ejemplo 1. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



5 A una solución de (*R*)-(1-(3-bromo-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-clorofenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-6) (25 g, 83,6 % de pureza) en DCM (250 mL) se añadió HCl/dioxano (75 mL, 4 M). La reacción se agitó a 25 °C por 8 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (40 mL) y Et₃N (5 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm, gradiente 20 %~45 %B (A = agua con 0,05 % NH₄OH), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 100 mL/min). El eluyente se puso en un liofilizador para obtener (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,65-5,47 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,52-0,41 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 507,0, 505,0.

15 **Ejemplo 2. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida**



20 A una mezcla de (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (46 g, bruto) en DCM (460 mL) se añadió HCl/dioxano (138 mL, 4 M). La reacción se agitó a 25 °C por 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm, gradiente 25-50 % B (A = agua (0,05 % hidróxido de amonio v/v), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 80 mL/min) para obtener el compuesto del título (7080 mg, pureza: 98,8 %, ee: 100 %) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,58-5,44 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 3H), 0,76-0,64 (m, 2H), 0,52-0,41 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 455,4.

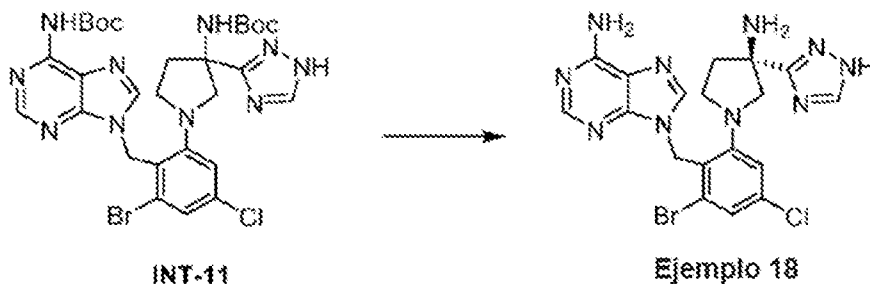
30 Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 1.

No. Ej.	INT		
3	INT-10		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79-5,64 (m, 2H), 4,54 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 0,81-0,69 (m, 2H), 0,60-0,51 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,2.

4	INT-29		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,1, 8,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,02 (td, J = 8,6, 5,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 2,66 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,8, 8,5, 6,8 Hz, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,2$.
5	INT-30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 8,6 Hz, 1H), 5,75-5,52 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,94 (td, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,69 (dddd, J = 13,1, 7,8, 5,4, 0,9 Hz, 1H), 0,75-0,61 (m, 2H), 0,56-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,1$.
6	INT-31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,19 (dq, J = 15,6, 10,7, 2,1 Hz, 1H), 4,01 (dq, J = 15,6, 10,7, 1,9 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 2,90 (td, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,68 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 12,8, 8,2, 6,9 Hz, 1H), 1,71 (ddd, J = 12,5, 7,3, 5,0 Hz, 1H), 0,81-0,67 (m, 2H), 0,59-0,45 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,2$.
7			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,82 (dq, J = 15,5, 10,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,01 (td, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,66 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,8, 8,2, 7,2 Hz, 1H), 1,75 (ddd, J = 12,4, 7,3, 4,7 Hz, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,56-0,47 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,2/511,2$.
8			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30 (ddd, J = 9,1, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,5, 8,9 Hz, 1H), 5,77 (q, J = 13,9 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,96 (td, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,62 (tt, J = 7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J = 12,9, 8,5, 6,2 Hz, 1H), 1,68 (dddd, J = 13,0, 7,8, 5,4, 0,7 Hz, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,76-0,60 (m, 4H), 0,54-0,41 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,3$.
9			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 17,8, 11,7 Hz, 1H), 5,70-5,53 (m, 4H), 3,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 3H), 2,66 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,44 (dt, J = 14,4, 7,5 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 0,78-0,65 (m, 2H), 0,55-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437,3$.
10			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 3,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,97 (td, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 2,85-2,67 (m, 3H), 2,62 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,41 (dt, J = 14,1, 7,4 Hz, 1H), 1,69 (dt, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,69 (tt, J = 8,1, 4,5 Hz, 2H), 0,53-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,2$.
11			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,64-5,53 (m, 2H), 3,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,99-2,974 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,85-1,83 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,52-0,41 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,2$.

12			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,64-5,54 (m, 2H), 3,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,11 (dt, J = 4,8, 8,7 Hz, 1H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,63 (tt, J = 3,8, 7,3 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,74-0,66 (m, 2H), 0,48 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,2$.
13			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 8,1 Hz, 1H), 5,79-5,51 (m, 2H), 3,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,00 (td, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,62 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 12,8, 8,6, 6,3 Hz, 1H), 1,71 (ddd, J = 12,9, 7,7, 5,5 Hz, 1H), 0,76-0,61 (m, 2H), 0,52-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,0/491,0$.
14			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 5,60-5,41 (m, 2H), 3,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,06 (td, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,69 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 12,8, 8,5, 6,5 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J = 12,8, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 0,81-0,67 (m, 2H), 0,54 (ddd, J = 6,9, 4,9, 3,8 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,2$.
15	INT-39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,62-3,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,19-3,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,61-0,58 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473,2$.
16			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,72 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 3,37-3,52 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 2H), 3,10 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,89 (ddd, J = 12,65, 7,52, 5,01 Hz, 1H), 1,79 (br d, J = 12,84 Hz, 2H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,14-1,41 (m, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,0$.
17			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 2H), 3,79-3,55 (m, 9H), 3,16-3,09 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 0,96 (t, J = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,9$.

Ejemplo 18. (R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina



5

A una solución de (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-11) (75 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) disuelto en DCM (2 mL) se

añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó por 1,2 horas a 26 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa [columna: Boston Green ODS 150*30 5 µm: gradiente 15 %-25 % B (A: agua (0,1 %TFA), B (MeCN))] para obtener el bruto racémico. La separación por SFC usando una columna quiral AD-H y 0,1 % de NH₄OH en MeOH dio (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina (segundo eluyente). ¹H NMR (400 MHz Metanol-*d*₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,70 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 491,3.

5

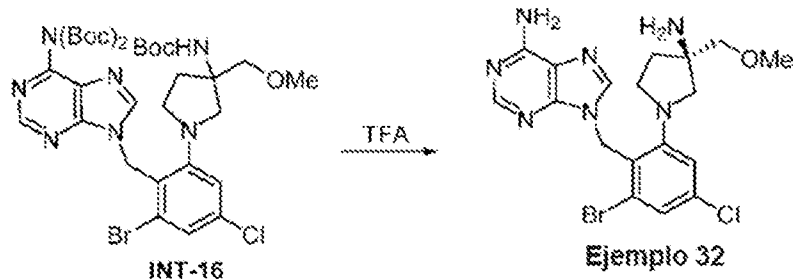
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 18.

10

No. Ej.	INT		
19	INT-12		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,26 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 5,48-5,64 (m, 2H), 4,59-4,80 (m, 1H), 3,44 (br s, 4 H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,08 (br s, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,29 (br s, 1H), 0,09 (br s, 1H), 0,00 (br s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 454,2.
20	INT-20		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,74-5,51 (m, 2H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 0,73-0,64 (m, 2H), 0,52-0,41 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ -110,66. LC-MS: [M/M+2] ⁺ = 531,0/533,0.
21	INT-21		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 83,4, 13,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,16-2,69 (m, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,54-2,38 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 0,77-0,64 (m, 2H), 0,53-0,40 (m, 2H). LC-MS: [M/M+2] ⁺ = 500,9/502,9.
22	INT-45		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (dd, J ₁ = 9,2 Hz, J ₂ = 4,8 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,38 (dd, J ₁ = 8,0 Hz, J ₂ = 4,8 Hz, 1H), 6,01-5,40 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 473,2.
23	INT-45		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 1H), 5,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,21-3,04 (m, 3H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 473,2.
24			¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 10,8, 17,2 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 5,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 437,2.

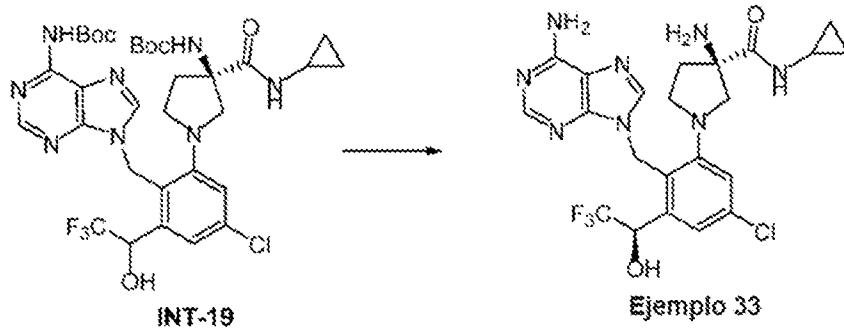
25			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,55-5,40 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,2$.
26			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,23 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,29-7,12 (m, 3H), 5,77 (dd, $J = 14,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,50 (dd, $J = 14,3, 1,3$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,27-3,10 (m, 2H), 3,04 (td, $J = 8,9, 4,7$ Hz, 1H), 2,36 (ddd, $J = 12,9, 8,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472,1$.
27	INT-44		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 2H), 8,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,72 (td, $J = 8,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,12 (dd, $J = 9,2, 1,1$ Hz, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,95 (ddd, $J = 11,2, 9,3, 5,8$ Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569,9$.
28	INT-46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88-7,69 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,7, 3,0$ Hz, 2H), 5,77 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,83-2,70 (m, 2H), 1,98 (dt, $J = 14,8, 7,7$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,71 (dt, $J = 13,1, 6,6$ Hz, 1H), 1,48-1,19 (m, 1H), 1,04-0,82 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,1$.
29	INT-43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 5,55-5,40 (m, 2H), 3,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,53-0,38 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,1$.
30	INT-42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,61-5,46 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,33 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}/\text{M}+2]^+ = 549,0/551,0$.
31			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,10-6,02 (m, 2H), 5,63 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,51-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}/\text{M}+2]^+ = 514,8/516,8$.

Ejemplo 32. (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina



5 A una solución de (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9H-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-16) (85 mg, 0,11 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadió en TFA (2 mL) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 22-31 °C por 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeCN (3 mL). La solución se basificó con NH₃·H₂O hasta pH 8-9 y se purificó por HPLC preparativa [columna: Waters Xbridge 150*25 mm 5 μm, gradiente: 13 %-43 % B (A = agua/10 mM NH₄HCO₃/ B = MeCN), velocidad de flujo: 25 mL/min para obtener el bruto racémico como sólido blanco. La separación por SFC usando una columna quiral AD-H y 0,1 % de NH₄OH en MeOH dio (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina (primer eluyente). ¹H NMR (400 MHz Metanol-d₄) δ 8,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,46-5,63 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,85-1,93 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 467,8.

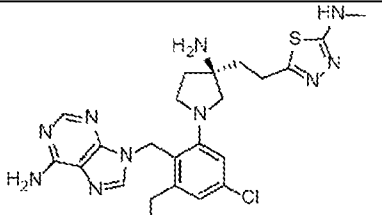
15 **Ejemplo 33. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida**



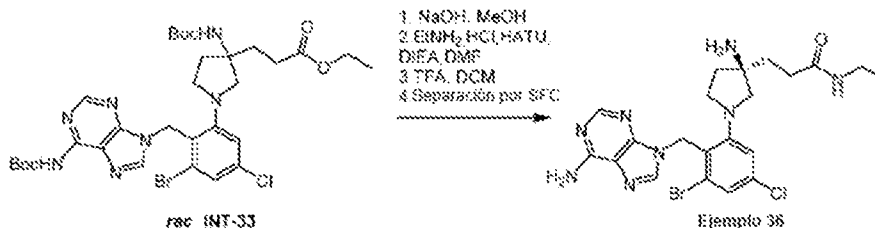
20 El ((3*R*)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-19) (65 mg, 0,89 mmol) se mezcló con una solución de hidrócloruro en EtOAc (0,7 mL, 4 M). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, condición: agua (0,05 % HCl)-MeCN) para obtener el bruto racémico como sólido blanco. Separación por SFC y purificación por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, condición: agua (0,05 % HCl)-MeCN) dio (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz Metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56-7,56 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,77-5,56 (m, 2H), 5,33-5,28 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,26-3,24 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 2H), 0,51-0,48 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 525,1.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 33.

No. Ej.	INT	Estructura	
34	INT-33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 5,75-5,33 (m, 2H), 4,09-4,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,36-3,35 (m, 3H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 4H), 1,20-1,17 (t, J = 7,0Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 524,1.

35	INT-34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33-7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,66-5,42 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,27-2,23 (m, 3H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,15-1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 513,1.
----	--------	---	--

Ejemplo 36. (R)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)-N-etilpropanamida



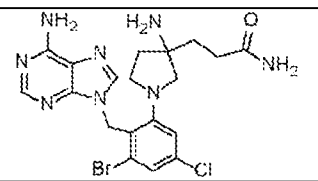
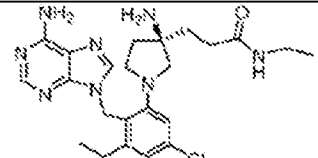
5

A una solución de 3-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (*rac* INT-33) (5 g, 6,9 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió NaOH (966 mg, 24 mmol) en H₂O (13 mL) a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 1,6 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el MeOH a 40 °C por 1 h. El residuo se ajustó a pH = 5 con HCl ac. (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x3). La fase orgánica se concentró para dar un ácido bruto en forma de aceite amarillo.

A una solución del ácido bruto anterior (200 mg, 288 μmol , 1 eq.), EtNH₂·HCl (130 mg, 2,9 mmol) y HATU (218 mg, 576 μmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (445 mg, 3,4 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar la amida bruta (260 mg) como un aceite amarillo, que se disolvió en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa [columna: Phenomenex Gemini 150x25 mm x 10 μm , gradiente 30 %-60 % B (A = agua (10 mM NH₄HCO₃), B = MeCN), velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener el compuesto racémico como sólido blanco. Separación por SFC [Columna: Chiralpak IC-3 50x4,6 mm D.I. 3 μm Fase móvil: Fase A para CO₂, y Fase B para MeOH (0,05 % DEA); Elución en gradiente: 40 % MeOH (0,05 % DEA) en CO₂; velocidad de flujo: 3 mL/min; Longitud de onda: 220 nm] dio (R)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)-N-etilpropanamida como sólido amarillo (primer pico). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,67-5,48 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 4H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 523,0.

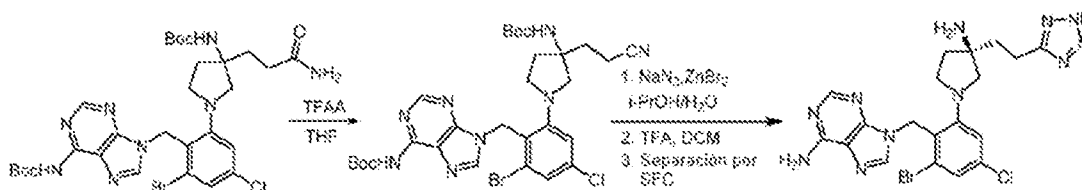
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 36.

30

No. Ej.		
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,67-5,50 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,98-1,71 (m, 4H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 495,0.
38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30-8,25 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,56-5,40 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 3H), 3,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,09 (q, J = 7,6 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 471,3.

Ejemplo 39. (R)-9-(2-(3-(2-(2H-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina

35



A una solución de (9-(2-(3-(3-amino-3-oxopropil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 2,6 mmol) en THF (18 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,36 g, 6,5 mmol) y TEA (1,4 g, 14,3 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como un aceite amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 677,4.

A una solución de (9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (2 g, 2,9 mmol) en *i*-PrOH/H₂O (13 mL/7 mL) se añadió NaN₃ (383 mg, 5,9 mmol) y ZnBr₂ (663 mg, 2,9 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se concentró para eliminar el *i*-PrOH, posteriormente se extrajo con EtOAc (15 mL x3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se diluyó con DCM (4 mL) y se añadió TFA (2 mL) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa [columna: Phenomenex Gemini 150x25 mm x 10 µm, gradiente 30 %-60 % B (A = agua (10 mM NH₄HCO₃), B = MeCN), velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener el compuesto racémico. Separación por SFC [Columna: Chiralpak IC-3 50x4,6 mm D.I. 3 µm Fase móvil: Fase A para CO₂, y Fase B para MeOH (0,05 % DEA); Elución en gradiente: 40 % MeOH (0,05 % DEA) en CO₂; velocidad de flujo: 3 mL/min; Longitud de onda: 220 nm] dio (*R*)-9-(2-(3-(2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina como sólido blanco (primer pico). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,79-5,48 (m, 2H), 3,31-2,28 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 520,1.

Ejemplo 40. Se preparó a partir del intermedio correspondiente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 39.

No. Ej.		
40		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,60-5,41 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,01-2,87 (m, 4H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 468,2.

Ejemplo 41. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



A una solución de DMF (3 mL) de ácido 1-(3-bromo-2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxílico (INT-22) (110 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (69 µL, 0,4 mmol) y ciclopropanamina (18 mg, 0,3 mmol) se añadió HATU (119 mg, 0,3 mmol) a RT. Después de agitar por 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto bruto.

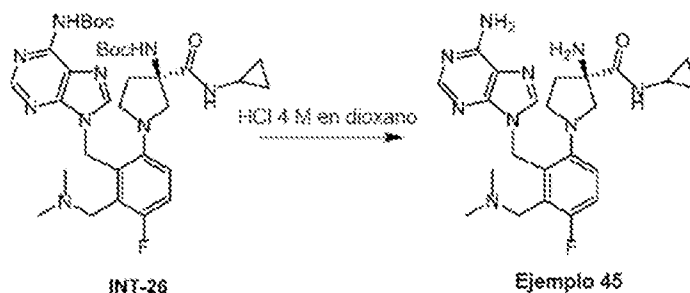
El producto bruto se disolvió en DCM (3 mL) y se trató con TFA (2 mL) a RT. La reacción se agitó por 1 hora y posteriormente se concentró al vacío para obtener el producto bruto. Purificación por HPLC preparativa (Columna: XBridge 30*150 mm 5 µm, gradiente: 30-100 % B (A = agua (0,05 % NH₄OH), B = acetonitrilo (0,05 % NH₄OH)),

velocidad de flujo: 30 mL/min) dio un polvo blanco, que se separó por SFC para dar (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,66-5,73 (m, 1H), 5,55-5,62 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,59 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,62 (tt, *J* = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,40 (dt, *J* = 12,6, 8,3 Hz, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 0,66-0,75 (m, 2H), 0,43-0,51 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 540,7.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 41.

No. Ej.	INT		
42	INT-23		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,80 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,07-3,18 (m, 3H), 3,03 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,92 (q, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 2,83 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,62 (tt, <i>J</i> = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,43 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17 (quin, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 1,62 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 0,67-0,75 (m, 2H), 0,44-0,51 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,0.
43	INT-24		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,75 (br d, <i>J</i> = 13,45 Hz, 1H), 5,55 (brd, <i>J</i> = 13,69 Hz, 1H), 3,82 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,49-2,69 (m, 2H), 1,69 (br s, 1H), 0,70 (br d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 0,48 (br s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 540,8.
44	INT-25		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,83 (br d, <i>J</i> = 13,82 Hz, 1H), 5,66 (d, <i>J</i> = 13,69 Hz, 1H), 3,82 (br s, 1H), 2,71-3,11 (m, 1H), 2,43-2,63 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 1H), 0,69 (br d, <i>J</i> = 6,48 Hz, 2H), 0,47 (br s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 574,7.

Ejemplo 45. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



Se hizo reaccionar una solución de (*R*)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)-3-fluorobencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-26) en HCl 4 M en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se ajustó a pH = 8 con NH₃-H₂O y se purificó por HPLC preparativa [Columna: Waters Xbridge 150*25 * 5 μm; Condición: agua (10 mM NH₄HCO₃)-MeCN; velocidad de flujo: 25 mL/min] para dar (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,69-5,54 (m, 2H), 3,73 (dd, *J* = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,97 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 2,86 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,64 (tt, *J* = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,60 (ddd, *J* = 13,0, 7,5, 5,6 Hz, 1H), 0,77-0,65 (m, 2H), 0,54-0,44 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 468,2.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 45.

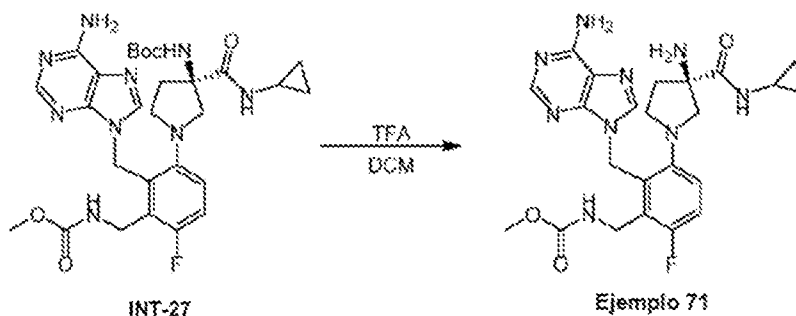
No. Ej.		
46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,69-5,50 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,62 (tq, $J = 7,3, 3,8$ Hz, 1H), 2,44-2,28 (m, 5H), 1,58 (ddd, $J = 13,1, 7,7, 5,7$ Hz, 1H), 1,40-1,28 (m, 6H), 0,73-0,63 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508,3$.
47		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,87-5,67 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,63 (br d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,12-3,11 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,64 (tt, $J = 3,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,39 (td, $J = 8,0, 12,3$ Hz, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,73-1,65 (m, 1H), 0,75-0,69 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,4$.
48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 3H), 5,52-5,31 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,02 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,07-2,81 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 0,66-0,54 (m, 2H), 0,49-0,38 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,13-0,02 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,4$.
49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 6H), 5,73-5,57 (m, 2H), 3,75 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,3$.
50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,13-4,96 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 12,9, 2,9$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,93-2,72 (m, 5H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 1H), 1,55 (dt, $J = 13,1, 6,7$ Hz, 1H), 0,77-0,62 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,3$.
51		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,29-7,07 (m, 6H), 5,73-5,57 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 4H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,00-2,98 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586,3$.

52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 5H), 3,00 (ddd, $J = 9,0, 7,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,89 (td, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,64 (td, $J = 7,2, 3,7$ Hz, 1H), 2,39 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 1,63 (ddd, $J = 12,9, 7,6, 5,5$ Hz, 1H), 0,78-0,64 (m, 2H), 0,57-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516,2$.
53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,09-4,88 (m, 1H), 4,03-3,76 (m, 2H), 3,59-3,45 (m, 3H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,98 (ddd, $J = 9,0, 7,7, 6,2$ Hz, 1H), 2,87 (td, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,64 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,38 (ddd, $J = 12,9, 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 1,62 (ddd, $J = 13,0, 7,6, 5,5$ Hz, 1H), 0,78-0,63 (m, 2H), 0,57-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,1$.
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,96-5,81 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,09-0,92 (m, 4H), 0,84-0,69 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3$.
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,79-5,60 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 9,3, 5,2$ Hz, 1H), 2,90 (td, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 2,80-2,63 (m, 5H), 2,47 (ddd, $J = 15,0, 9,3, 5,9$ Hz, 1H), 2,07 (ddd, $J = 14,1, 8,3, 5,2$ Hz, 1H), 1,84 (s, 4H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,68 (ddd, $J = 10,4, 7,1, 4,8, 2,9$ Hz, 1H), 0,57-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,3$.
56		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,70-5,48 (m, 2H), 4,65-4,45 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,49 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,93 (td, $J = 9,0, 5,5$ Hz, 1H), 2,81 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,38 (ddd, $J = 14,3, 8,9, 5,8$ Hz, 3H), 1,78 (ddd, $J = 13,7, 7,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 44,8$ Hz, 4H), 0,76-0,63 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,3$.
57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,69-5,55 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,78 (dt, $J = 5,6, 8,8$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 2H), 0,56-0,45 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,2$.
58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,72 (dd, $J = 12,9, 2,5$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,07 (ddd, $J = 9,0, 7,6, 6,4$ Hz, 1H), 2,91 (td, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,38 (tt, $J = 11,5, 7,9$ Hz, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,64 (ddd, $J = 12,9, 7,6, 5,4$ Hz, 1H), 0,77-0,63 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,67-5,48 (m, 1H), 5,67-5,48 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,86 (dt, $J = 5,6, 8,8$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,52-0,43 (m, 2H), 0,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,09-0,02 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508,3$.
60		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,75-5,58 (m, 2H), 3,92-3,71 (m, 2H), 3,54 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,93 (dt, $J = 5,4, 8,8$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,64 (tt, $J = 4,0, 7,2$ Hz, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,65-1,61 (m, 1H), 0,79-0,66 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484,2$.
61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 12,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,98 (ddd, $J = 9,0, 7,7, 6,1$ Hz, 1H), 2,89 (td, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,62 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,46 (h, $J = 4,6, 3,9$ Hz, 4H), 2,37 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 5H), 0,77-0,60 (m, 2H), 0,56-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,3$.
62		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,86-5,62 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,42 (dt, $J = 9,0, 7,3$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,10 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,64 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,39 (ddd, $J = 12,7, 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 1,90 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,70 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 0,78-0,65 (m, 2H), 0,55-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,3$.
63		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,72-5,55 (m, 2H), 3,88-3,65 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 3H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,47 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 0,76-0,64 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,3$.
64		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,97 (dq, $J = 15,8, 7,6$ Hz, 2H), 2,80-2,61 (m, 3H), 2,46 (dt, $J = 13,0, 7,9$ Hz, 1H), 1,81 (ddd, $J = 13,0, 7,1, 4,3$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H), 0,81-0,74 (m, 2H), 0,60-0,53 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,3$.
65		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,70-5,55 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,61 (tt, $J = 7,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,42-2,31 (m, 5H), 1,68-1,59 (m, 1H), 0,69 (dtd, $J = 8,7, 7,0, 6,4, 4,7$ Hz, 2H), 0,51-0,41 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,3$.

66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,72-5,55 (m, 2H), 3,91-3,73 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,02 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,92 (td, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 1H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,71-2,59 (m, 3H), 2,38 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 2,06 (tt, $J = 14,5, 6,9$ Hz, 2H), 1,63 (ddd, $J = 13,1, 7,7, 5,6$ Hz, 1H), 0,70 (hd, $J = 7,7, 3,6$ Hz, 2H), 0,55-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,2$.
67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,75-5,50 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,91 (td, $J = 8,2, 7,7, 6,3$ Hz, 1H), 2,82 (td, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,63 (tt, $J = 7,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,59-2,47 (m, 4H), 2,35 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,77-0,62 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,3$.
68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,75-5,56 (m, 2H), 5,13-4,90 (m, 1H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,99 (ddd, $J = 9,0, 7,7, 6,1$ Hz, 1H), 2,91-2,72 (m, 4H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,36 (tt, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 2H), 2,15-1,95 (m, 1H), 1,83 (ddt, $J = 29,7, 14,4, 7,2$ Hz, 1H), 1,61 (ddd, $J = 13,1, 7,7, 5,7$ Hz, 1H), 0,78-0,61 (m, 2H), 0,58-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,3$.
69		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,70-5,52 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,83 (dt, $J = 6,8, 13,2$ Hz, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H), 0,75-0,66 (m, 2H), 0,54-0,45 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,3$.
70		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9, 5,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,59 (q, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,95-3,72 (m, 2H), 3,49 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 4H), 2,97 (ddd, $J = 8,9, 7,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,85 (td, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,65 (tt, $J = 7,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,38 (ddd, $J = 12,9, 8,4, 6,3$ Hz, 1H), 2,00 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 (ddd, $J = 13,0, 7,6, 5,5$ Hz, 1H), 0,78-0,64 (m, 2H), 0,58-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3$.

Ejemplo 71. (R)-3-(3-amino-3-(ciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluorobenzilcarbamato de metilo



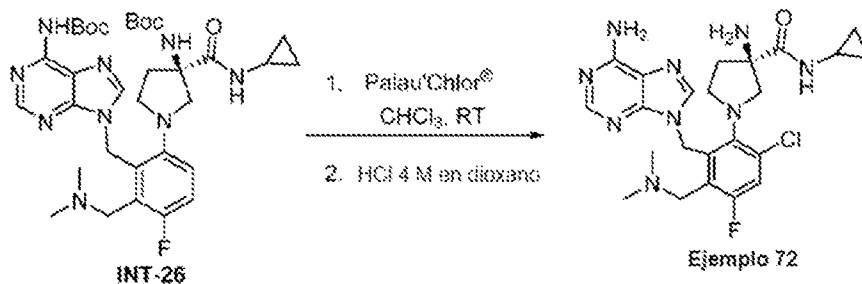
5

10

Se hizo reaccionar una mezcla de (R)-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((metoxicarbonyl)amino)metil)fenil)-3-(ciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-27) (32 mg, 0,054 mmol) y TFA (0,35 mL) en DCM (0,7 mL) a 20 °C por 2 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 0-24 % B (A = agua (0,225 % FA), B = MeCN), velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener (R)-3-(3-amino-3-

(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluorobencil)carbamato de metilo como sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19-8,12 (m, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 5,56-5,42 (m, 2H), 4,56-4,40 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,78-2,69 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 0,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,51-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,4$.

Ejemplo 72. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



A una solución de CHCl_3 (2 mL) de (R)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)-3-fluorobencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-26) (50 mg, 0,075 mmol) se añadió Palau'Chlor® (17,26 mg, 0,082 mmol) a RT. La reacción se agitó por 1 h. Se añadió más Palau'Chlor® (17,26 mg, 0,082 mmol). Después de 1 h, la LC-MS mostró una conversión de 50 %. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió NaHCO_3 (ac.) y la mezcla se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 .

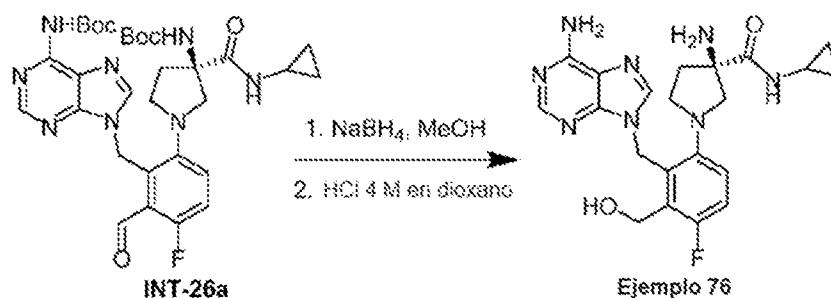
Al material bruto anterior se añadió HCl (4 M) (0,2 mL, 0,800 mmol) y la mezcla se agitó a RT por 2 h. La reacción se concentró. Se añadieron varias gotas de NH_3 en MeOH (7 M) y se concentró la mezcla. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: Waters Xbridge 150*25 * 5 μm ; Condición: agua (10 mM NH_4HCO_3)-MeCN; velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,36 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,73-5,29 (m, 2H), 3,97-3,51 (m, 3H), 2,74-2,35 (m, 4H), 2,23 (s, 7H), 1,66-1,31 (m, 1H), 0,72 (td, $J = 7,1, 5,0$ Hz, 2H), 0,55-0,45 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,1$.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 72.

No. Ej.		
73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 5,54-5,50 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,18-2,31 (m, 10H), 1,92-1,71 (m, 1H), 1,15-0,90 (m, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567,2$.
74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,13-5,42 (m, 2H), 4,07-3,34 (m, 3H), 3,31-2,83 (m, 8H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 0,83-0,79 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2$.

75		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,77-5,39 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,76-3,57 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 6H), 2,78-2,51 (m, 3H), 2,52-2,21 (m, 4H), 1,85-1,41 (m, 1H), 0,82-0,56 (m, 2H), 0,55-0,37 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,2$.
----	--	--

Ejemplo 76. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



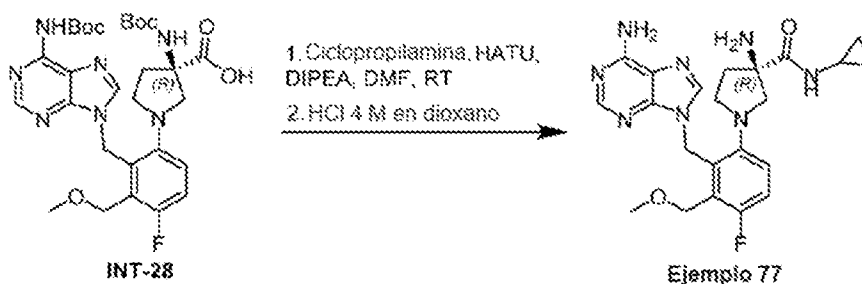
5

A una solución de (R)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamóil) pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-formilbencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (INT-26a) (50 mg, 0,078 mmol) en metanol (1 mL) se añadió NaBH_4 (3 mg, 0,078 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl (ac.). La mezcla se extrajo con EA (X2) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se usó para el siguiente paso. Al material bruto anterior se añadió HCl (4 M) (0,2 mL, 0,800 mmol) y la mezcla se agitó a RT. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró. Se añadieron varias gotas de NH_3 en MeOH (7 M) y la mezcla se concentró para su purificación. La separación por HPLC dio (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,91 (dt, J = 8,8, 7,1 Hz, 1H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,39 (ddd, J = 12,8, 8,3, 6,5 Hz, 1H), 1,61 (ddd, J = 12,7, 7,5, 5,3 Hz, 1H), 0,80-0,67 (m, 2H), 0,58-0,46 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,2$.

10

15

Ejemplo 77. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



A una solución de ácido (R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico bruto (INT-28) (86 mg, 0,14 mmol) se añadió ciclopropanamina (0,02 mL, 0,3 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,7 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (160 mg, 0,4 mmol) a RT. La mezcla se agitó a RT por 30 min y se diluyó con EA y agua. La mezcla se extrajo con EA (x2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M, NaHCO_3 (ac.), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se concentró y el producto bruto se trató con HCl (4 M) (0,2 mL, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se concentró. Se añadieron varias gotas de NH_3 en MeOH (7 M) y se concentró la mezcla. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: Waters Xbridge 150*25 * 5 μm ; Condición: agua (10 mM NH_4HCO_3)-MeCN; velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 11,1, 2,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,31 (s, 3H, superpuesto con MeOD- d_4), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 12,8, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 1,58 (ddd, J = 13,1, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 0,78-0,63 (m, 2H), 0,57-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,2$.

30

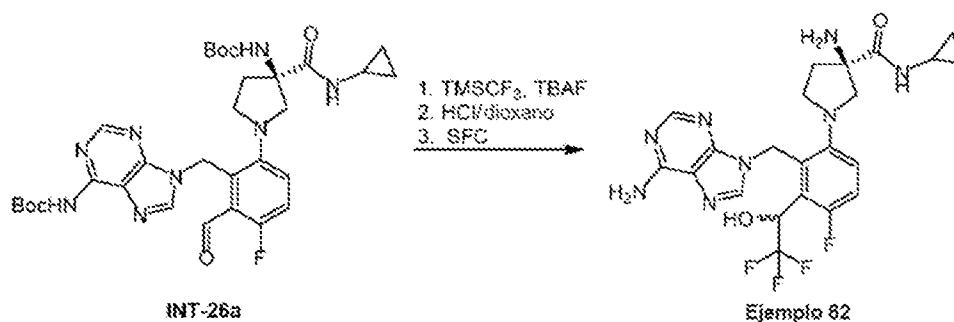
35

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 77.

No. Ej.		
78		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,68-5,55 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 3,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,93 (dt, J = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 0,76-0,67 (m, 2H), 0,55-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471,2$.
79		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 5,70-5,55 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,77-3,57 (m, 4H), 3,53 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,97 (tdd, J = 8,9, 5,4, 3,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 2,64 (tdt, J = 7,2, 3,9, 1,9 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 12,8, 8,5, 6,3 Hz, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,67 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 0,77-0,64 (m, 2H), 0,49 (tp, J = 4,0, 1,4 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527,2$.
80		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 10,8, 2,2 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,92 (td, J = 8,2, 7,8, 6,2 Hz, 1H), 2,84 (td, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 12,8, 8,5, 6,1 Hz, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 0,78-0,65 (m, 2H), 0,56-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458,3$.
81		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 3,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 9,0, 7,6, 6,3 Hz, 1H), 2,92 (td, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,64 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 12,9, 8,5, 6,3 Hz, 1H), 1,64 (ddd, J = 13,0, 7,7, 5,5 Hz, 1H), 0,79-0,63 (m, 2H), 0,58-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,3$.

5

Ejemplo 82. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



10

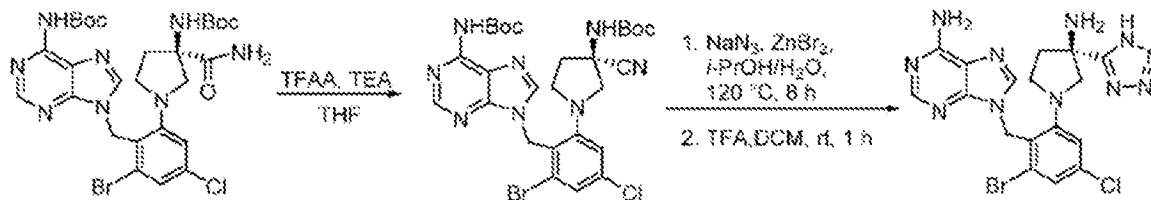
15

20

Se añadió una mezcla de (R)-9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-1-yl)-3-fluoro-2-formilbencil)-9H-purin-6-yl)carbamato de *tert*-butilo (INT-26a) (300 mg, 0,47 mmol) y TMSCF_3 (668 mg, 4,7 mmol) en THF (1 mL) a 25 °C. Se añadió TBAF (47 μL , 0,05 mmol) a la mezcla a 25 °C. La mezcla se agitó a 30 °C por 22 horas. Se añadieron más TMSCF_3 (223 mg, 1,6 mmol) y TBAF (16 μL , 0,016 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con HCl 4 M en dioxano (0,4 mL). La mezcla se agitó a 30 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: Waters Xbridge 150*25 * 5 μm ; gradiente: 20-50 % B (A = agua (10 mM NH_4HCO_3), B = MeCN); velocidad de flujo: 25 mL/min] para dar un sólido blanco. El primer pico de la separación quiral por SFC se designó como (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida (estereoquímica absoluta no determinada). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,87-5,70 (m, 3H), 3,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,67 (tt, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m,

1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 0,80-0,68 (m, 2H), 0,57-0,49 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 509,2.

Ejemplo 83. (R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina



5

A una solución de (R)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoylpirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 1,5 mmol) en THF (10 mL) se añadieron anhídrido trifluoroacético (788 mg, 3,7 mmol) y TEA (836 mg, 8,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE: EtOAc = 10:1 a 3:1 para obtener (R)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 649,4.

10

15

A una solución de (R)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, 1,2 mmol) en *i*-PrOH/H₂O (8 mL, 2:1) se añadieron NaN₃ (161 mg, 2,5 mmol) y ZnBr₂ (278 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C por 8 horas. La mezcla se diluyó posteriormente con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (10 mL), se secó al vacío para obtener el producto bruto (680 mg, bruto). A una solución del producto bruto (670 mg, bruto) en DCM (13,4 mL) se añadió TFA (6,7 mL). La reacción se agitó a 15 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró posteriormente al vacío. El producto bruto se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se ajustó a pH 9 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (5 mL), se secó al vacío para obtener el producto bruto (500 mg, bruto). Parte del producto bruto (100 mg, bruto) se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm, gradiente 14~34 % B (A = agua (0,05 % cloruro de hidrógeno v/v), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 28 mL/min) para obtener (R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,78-5,69 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 492,0.

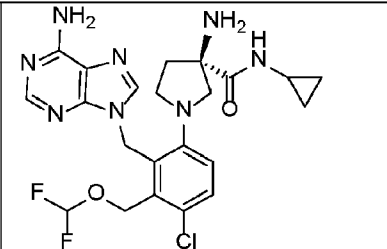
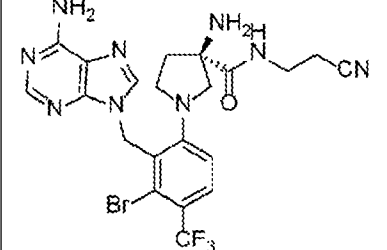
20

25

30

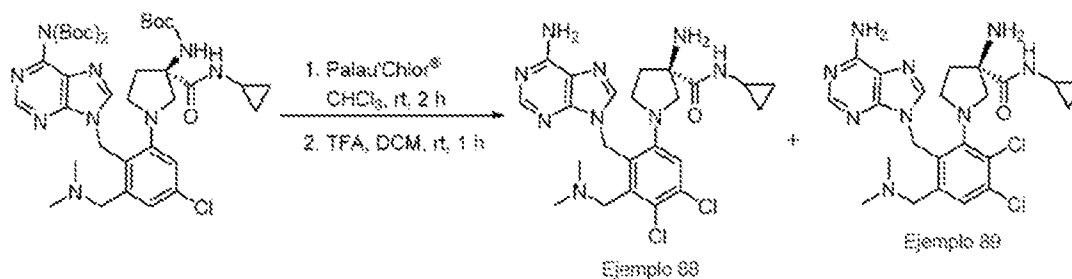
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 83.

No. Ej.		
84		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 2H), 3,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 570,2.
85		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,63 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,38-3,19 (m, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 445,0.

86		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,36 (t, $J = 74,8$ Hz, 1H), 5,69-5,56 (m, 2H), 5,35 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,14 (dt, $J = 8,9, 7,1$ Hz, 1H), 2,95 (td, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,65 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,6$ Hz, 1H), 1,68 (ddd, $J = 12,7, 7,5, 5,1$ Hz, 1H), 0,78-0,65 (m, 2H), 0,50 (pd, $J = 5,0, 4,6, 2,0$ Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507,2$.
87		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,83 (br d, $J = 13,69$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 13,57$ Hz, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,46-3,11 (m, 4H), 1,69 (br s, 1H), 0,70 (br d, $J = 6,72$ Hz, 2H), 0,47 (br s, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541,0$.

Ejemplos 88 y 89. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida y (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida

5



A una solución de CHCl_3 (2 mL) de (*R*)-(terc-butoxicarbonil)-(9-(2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-((dimetilamino)metil)encil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,09 mmol) se añadió Palau'Chlor® (37 mg, 0,18 mmol) a RT. La reacción se agitó por 2 h y se añadieron 2 gotas de AcOH a la reacción. 45 min después, la LC-MS mostró una conversión limpia. La reacción se apagó con 2-metil-2-buteno y posteriormente se diluyó con EA. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el intermedio, que se redisolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (1 mL). La reacción se agitó por 1 h y posteriormente se concentró dilinealmente para obtener el producto bruto. Purificación por HPLC preparativa (Columna: XBridge 30*150 mm 5 μm , gradiente: 30-100 % B (A = agua (0,05 % NH_4OH), B = acetonitrilo (0,05 % NH_4OH)), velocidad de flujo: 30 mL/min) dio (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida y (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida.

20

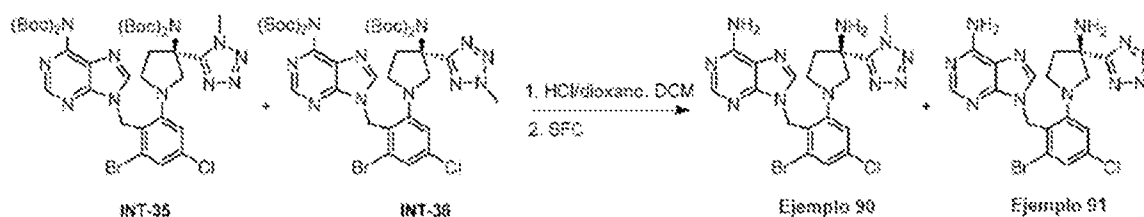
Ejemplo 88 (eluyente rápido): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,18 (dt, $J = 9,0, 7,2$ Hz, 1H), 2,97 (td, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 1H), 2,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,64 (tt, $J = 7,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,37 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 6,8$ Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,67 (ddd, $J = 12,7, 7,4, 5,1$ Hz, 1H), 0,78-0,64 (m, 2H), 0,57-0,41 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2$.

25

Ejemplo 89 (eluyente lento): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,98-3,70 (m, 1H), 3,67-3,44 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,20 (s, 6H), 1,55 (s, 1H), 0,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 0,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,49 (s, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2$.

30

Ejemplos 90 y 91. (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina y (KRH358) (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina



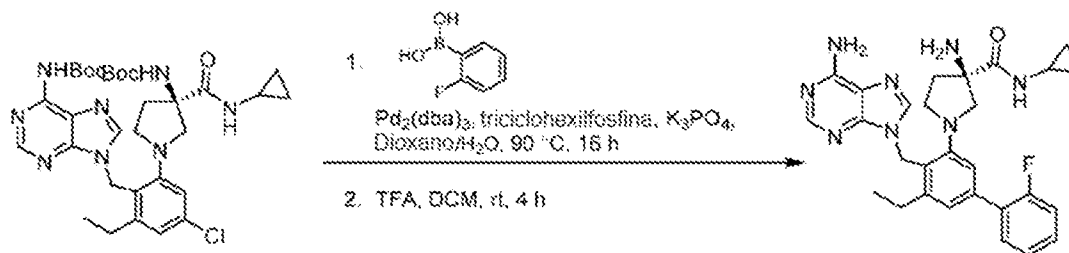
A una mezcla de (*R*)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-35) y (*R*)-9-(2-bromo-6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-il)(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (INT-36) (260 mg, bruto) en DCM (5 mL) se añadió HCl 4 M en solución de dioxano (10 mL). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 horas.

La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Kromasil C18 150*25*10 μ m, gradiente 10-40 % B (A = agua (0,225 % HCOOH), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 25 mL/min) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por SFC (AS-3C_3_5_40_3ML; columna: AS (250 mm*30 mm, 10 μ m), Fase móvil: MeOH (0,1 % NH₃-H₂O) en CO₂ de 40 % a 40 %; velocidad de flujo: 70 mL/min; Longitud de onda: 220 nm) para obtener dos fracciones, que se purificaron por separado por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*25 mm * 10 μ m, gradiente 25-55 % B (A = agua (0,05 % NH₃-H₂O), B = acetonitrilo, velocidad de flujo: 25 mL/min) para dar (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina (Ejemplo 90) y (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina (Ejemplo 91).

Ejemplo 90 (eluyente lento): ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24-8,22 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,61-5,45 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,73-3,69 (m 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 506,0.

Ejemplo 91 (eluyente rápido): ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24-8,21 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,64-5,49 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 3H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 506,0.

Ejemplo 92. (R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-etil-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida

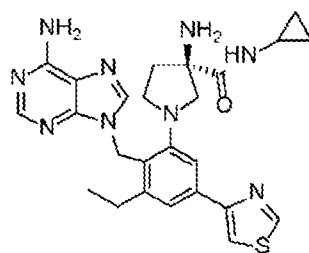


A una solución de (*R*)-9-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 183 μ mol), ácido 2-fluorofenilborónico (128 mg, 915 μ mol) en dioxano/H₂O (1 mL/0,1 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (17 mg, 18,3 μ mol), triciclohexilfosfina (5,1 mg, 18,3 μ mol) y K₃PO₄ (116 mg, 549 μ mol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 110 °C bajo N₂ por 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto bruto (210 mg, bruto) en forma de aceite amarillo. Posteriormente, el producto bruto se redisolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (0,5 mL); la mezcla se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla se concentró posteriormente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [columna: Phenomenex Gemini 150x25 mm x 10 μ m, gradiente 30 %-60 % B (A = agua (10 mM NH₄HCO₃), B = MeCN), velocidad de flujo: 25 mL/min] para obtener (*R*)-3-amino-1-(4-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-etil-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 5,69-5,54 (m, 2H), 3,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,76-0,66 (m, 2H), 0,53-0,44 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 515,2.

Los siguientes ejemplos se prepararon acoplado el intermedio correspondiente y ácido borónico siguiendo procedimientos análogos al Ejemplo 92.

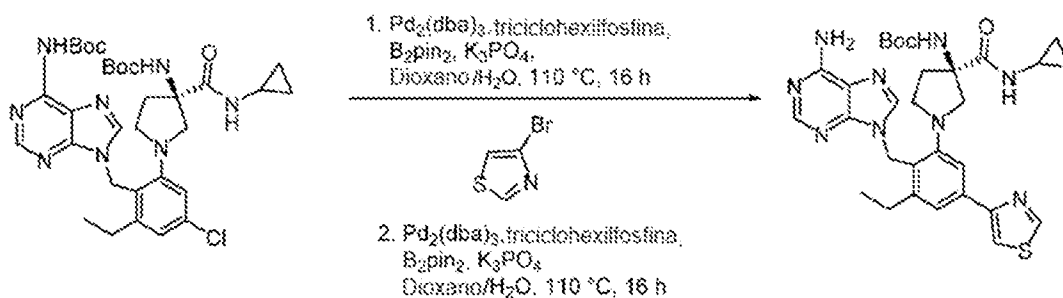
No. Ej.	Agente borónico		
93	ácido tiofenoborónico 2-		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 3,63, 1,13$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 5,07, 1,06$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 5,13, 3,63$ Hz, 1H), 5,49-5,61 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 9,26$ Hz, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,08 (td, $J = 8,72, 5,32$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 9,26$ Hz, 1H), 2,72 (qd, $J = 7,46, 2,50$ Hz, 2H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,44 (ddd, $J = 12,85, 8,54, 6,50$ Hz, 1H), 1,73 (ddd, $J = 12,88, 7,50, 5,38$ Hz, 1H), 1,11 (t, $J = 7,57$ Hz, 3H), 0,66-0,76 (m, 2H), 0,43-0,52 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,3$.
94	ácido tiofenoborónico 2-		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 5,73-5,52 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H), 0,72-0,70 (m, 2H), 0,50-0,47 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,3$.
95	ácido piridilborónico 3-		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 5,67-5,53 (m, 2H), 3,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 3H), 0,74-0,67 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,5$.
96	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,59-5,48 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H), 0,75-0,64 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,1$.
97	ácido ciclopropilborónico		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 8,9, 7,1$ Hz, 3H), 3,01 (td, $J = 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,63 (tt, $J = 7,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 12,8, 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 1,70 (ddd, $J = 12,7, 7,5, 5,1$ Hz, 1H), 1,54 (ddd, $J = 14,2, 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 1,13-1,02 (m, 2H), 0,78-0,59 (m, 4H), 0,53-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,9$.

Ejemplo 98. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



Paso 1. (R)-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15-1)

5

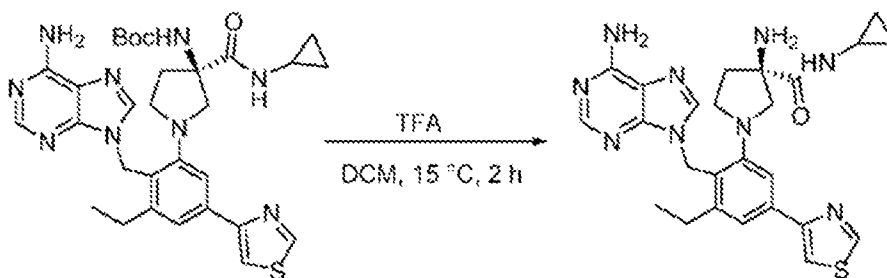


A una solución de (R)-9-(2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9H-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,5 mmol), B₂pin₂ (540 mg, 2,13 mmol) y triciclohexilfosfina (49 mg, 0,2 mmol) en dioxano (3,5 mL) y H₂O (0,35 mL) se añadió K₃PO₄ (224 mg, 1 mmol) y Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 16 h bajo N₂. La mezcla se vertió en 10 mL de agua y se extrajo con EA (10 mL x2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto bruto en forma de aceite amarillo (700 mg, bruto). A una solución del producto bruto (700 mg, 0,94 mmol), 4-bromotiazol (616 mg, 3,7 mmol) y triciclohexilfosfina (77 mg, 0,3 mmol) en dioxano (7 mL) y H₂O (0,7 mL) se añadió K₃PO₄ (399 mg, 1,9 mmol) y Pd₂(dba)₃ (63,7 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 16 h bajo N₂. La mezcla se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con EA (20 mL x2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa para dar (R)-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo como sólido blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 604,2.

15

20

Paso 2. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



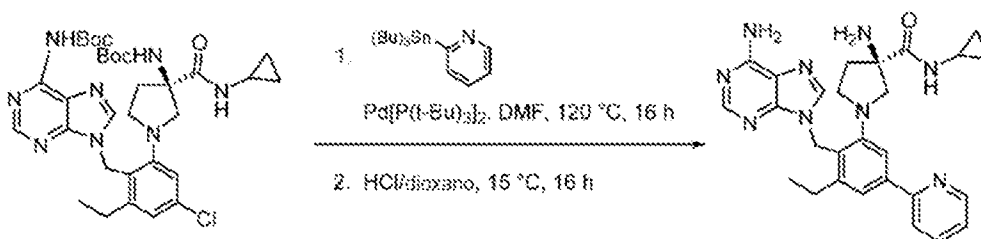
25

A la solución de (R)-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 15 °C por 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, agua (0,1 % TFA)-MeCN) para dar (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida (como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,75-5,65 (m, 2H), 3,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,73-2,66 (m, 3H), 2,56 (td, J = 7,6, 14,8 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,80-0,66 (m, 2H), 0,57-0,47 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 504,3.

30

35

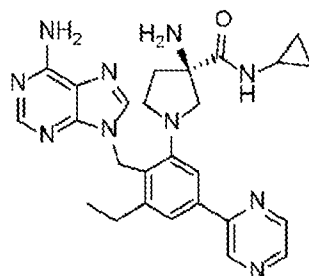
Ejemplo 99. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridin-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



5 A una solución de (*R*)-(9-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol), 2-(tributilstani)piridina (66 mg, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ (16 mg, 0,304 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C por 16 h bajo N₂. La mezcla se vertió en 10 mL de agua y se extrajo con EA (10 mL x2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el producto bruto (170 mg, bruto) como sólido amarillo. El producto bruto se trató posteriormente con HCl 4 M en solución de dioxano (2 mL) y se agitó a 15 °C por 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini 150*25 mm * 10 µm, agua (0,04 % NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-MeCN) para dar (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridin-2-il)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,63 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,76-0,64 (m, 2H), 0,52-0,43 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 498,1.

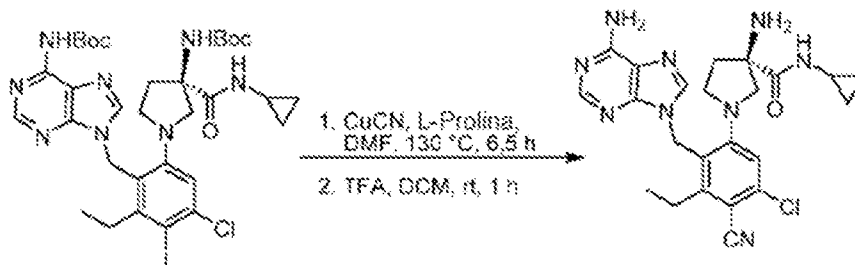
El siguiente ejemplo se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 99 por acoplamiento con 2-(tributilstani)pirazina.

20 **Ejemplo 100.** (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(pirazin-2-il)fenil)-*H*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



25 ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,75-8,66 (m, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,71-5,57 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,78-0,67 (m, 2H), 0,56-0,45 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 499,2.

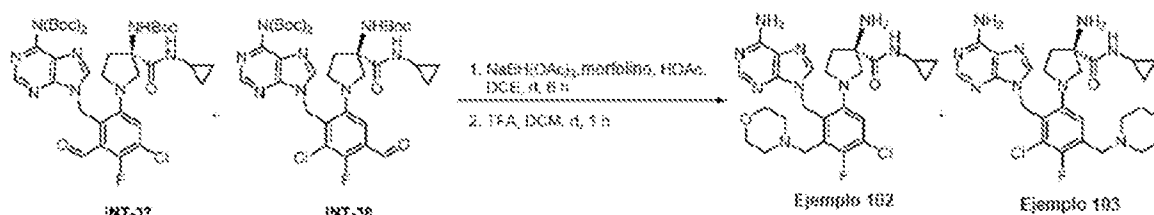
30 **Ejemplo 101.** (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-ciano-3-etilfenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



35 A una solución de DMF (3 mL) de (*R*)-(1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etil-4-yodofenil)-3-(ciclopropilcarbamóil)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,26 mmol) se añadió CuCN (46 mg, 0,51 mmol) y L-prolina (30 mg, 0,26 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se colocó en la placa de calentamiento precalentada (130 °C). La reacción se agitó por 6,5 h. Después de enfriar hasta RT, la reacción se diluyó con MeOH y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se extrajo con EA, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó posteriormente sobre Na₂SO₄ y se

concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 10 % MeOH en DCM) para dar el intermedio, que se redisolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (1 mL). La reacción se agitó a RT por 1 h y, posteriormente, se concentró dilinealmente para obtener el producto bruto. Purificación por HPLC preparativa (Columna: XBridge 30*150 mm 5 µm, gradiente: 30-100 % B (A = agua (0,05 % NH₄OH), B = acetonitrilo (0,05 % NH₄OH)), velocidad de flujo: 30 mL/min) para dar (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-ciano-3-etilfenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,51 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,64 (td, J = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 9,5, 1,2 Hz, 1H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,62 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,36 (dt, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 1,78 (dddd, J = 12,3, 7,1, 3,8, 1,1 Hz, 1H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,78-0,64 (m, 2H), 0,52-0,43 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 480,2.

Ejemplos 102 y 103. (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida y (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-fluoro-5-(morfolinometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



A una solución DCE (2 mL) de (*R*)-(terc-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-4-cloro-3-fluoro-2-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (INT-37) y (*R*)-(terc-butoxicarbonil)-9-(6-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-3-fluoro-4-formilbencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (INT-38) (100 mg, 0,13 mmol) y morfolina (34 µL, 0,4 mmol) se añadieron 3 gotas de AcOH. La solución se agitó por 15 min y a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó por 2 h, la LC-MS mostró una conversión de aproximadamente 50 %. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0,26 mmol) a la reacción, que se agitó por otras 2 h. La reacción se diluyó con EA, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el intermedio, que se redisolvió en DCM (2 mL) y se trató con TFA (1 mL) a RT. La reacción se agitó por 1 h y posteriormente se concentró dilinealmente para obtener el producto bruto. Purificación por HPLC preparativa (Columna: XBridge 30*150 mm 5 µm, gradiente: 30-100 % B (A = agua (0,05 % NH₄OH), B = acetonitrilo (0,05 % NH₄OH)), velocidad de flujo: 30 mL/min) dio (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida (Ejemplo 102) y (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-fluoro-5-(morfolinometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida (Ejemplo 103) como sólidos blancos.

Ejemplo 102 (eluyente lento): ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 4H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,99 (td, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,63 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,43-2,31 (m, 5H), 1,68 (tt, J = 7,4, 5,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 544,2.

Ejemplo 103 (eluyente rápido): ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,63 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 8,8, 7,7, 6,4 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64 (tt, J = 7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,42 (ddd, J = 12,9, 8,6, 6,4 Hz, 1H), 1,74 (ddd, J = 12,9, 7,6, 5,4 Hz, 1H), 0,71 (dddd, J = 8,4, 4,9, 4,1, 2,3 Hz, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 544,2.

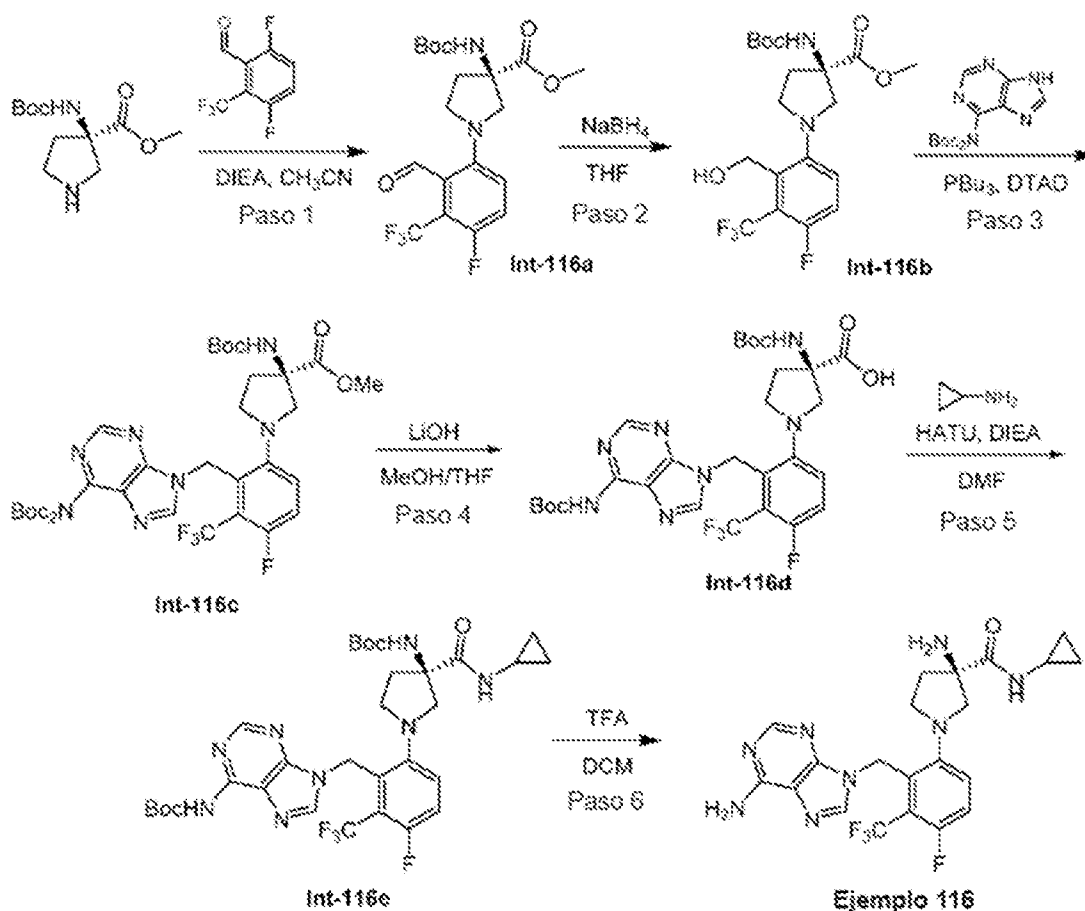
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos.

No. Ej.		
104		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,96-5,79 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,57-0,56 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 452,1.

105		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,74-5,54 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,06 (td, $J = 8,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 9,3, 0,8$ Hz, 1H), 2,63 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,43 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,69 (ddd, $J = 12,6, 7,3, 4,9$ Hz, 1H), 0,77-0,61 (m, 2H), 0,56-0,39 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,2$.
106		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 5,97-5,85 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 390,3$.
107		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 0,00 (br s, 1H) 0,09 (br s, 1H) 1,29 (br s, 1H) 1,63-1,76 (m, 1H) 1,86-1,99 (m, 1H) 2,86-2,98 (m, 1H) 3,08 (br s, 1H) 3,15-3,24 (m, 2H) 3,44 (br s, 4 H) 4,59-4,80 (m, 1H) 5,48-5,64 (m, 2H) 7,23 (br s, 1H) 7,41 (br s, 1H) 7,74 (br s, 1H) 8,26 (br s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 454,1$.
108		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,56- 5,45 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,17-3,11 (m, 3H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 402,4$.
109		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,86-5,73 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 6H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 404,4$.
110		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,75 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H), 0,76-0,63 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}/\text{M}+2]^+ = 546,8/548,8$.
111		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,79-5,54 (m, 2H), 4,79-4,73 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,49-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 578,8$.

112		$^1\text{H NMR}$ (MeOD 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,85-5,72 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 433,4$.
113		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,40-0,49 (m, 2H) 0,63-0,73 (m, 2H) 1,07 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H) 1,28 (s, 1H) 1,71 (ddd, $J = 12,72, 7,46, 5,26$ Hz, 1H) 2,39 (ddd, $J = 12,84, 8,56, 6,72$ Hz, 1H) 2,61 (tt, $J = 7,34, 3,79$ Hz, 1H) 2,73-2,88 (m, 3H) 3,02 (td, $J = 8,74, 5,14$ Hz, 1H) 3,18-3,26 (m, 1H) 3,56 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 5,76 (d, $J = 13,57$ Hz, 1H) 5,86 (d, $J = 13,57$ Hz, 1H) 7,35 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H) 7,55 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,25 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 486,9$.
114		$^1\text{H NMR}$ (MeOD 400 MHz) δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,13-1,11 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 6H), 0,74-0,71 (m, 2H), 0,52-0,52 (m, 2H). HPLC. LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 463,2$.
115		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,51-0,42 (m, 2H). HPLC. LC-MS: $[\text{M}/\text{M}+2]^+ = 512,8/514,8$.

Ejemplo 116. (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida



Paso 1. A una solución del compuesto (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (8,43 g, 0,035 mol), 3,6-difluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (8,00 g, 0,035 mol, preparado de acuerdo con el Procedimiento General A a partir de 1,4-difluoro-2-(trifluorometil)benceno) en MeCN (84 mL) se añadió DIEA (13,4 g, 0,1 mol). La solución se agitó a 80 °C por 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (50 % EtOAc en PE) para obtener (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-1-(4-fluoro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116a) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,07 (br s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 435,0.

Paso 2. A una solución de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-1-(4-fluoro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116a) (6,00 g, 13,81 mmol) en THF (60 mL) se añadió NaBH₄ (1 g, 27,63 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 20-26 °C por 0,5 horas. La mezcla se apagó con NH₄Cl acuoso (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante COMBI-FLASH® (35 % EtOAc en PE) para obtener (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-1-(4-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116b) como una goma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,44 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 3. A una mezcla de (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-1-(4-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116b) (7 g, 16 mmol), (*tert*-butoxicarbonyl)-(9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (5,38 g, 16,04 mmol) y DTAD (11 g, 48 mmol) en THF (70 mL) se añadió PBU₃ (9,7 g, 48 mmol) por goteo bajo N₂. La mezcla se agitó a 20-30 °C por 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por COMBI-FLASH® (40 % de EtOAc en PE) para obtener (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonyl)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116c) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,87-5,68 (m, 2H), 5,42 (br s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 18H). LC-MS: [M+H]⁺ = 754,1.

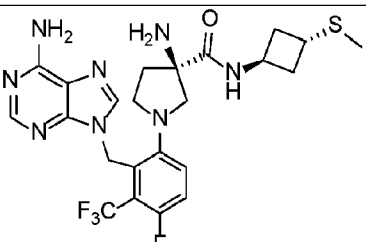
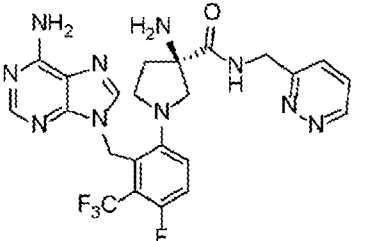
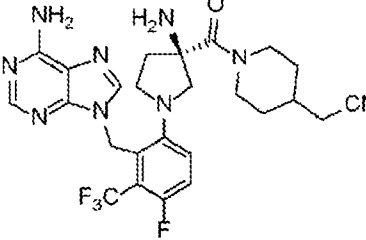
Paso 4. A una solución de (*R*)-1-(2-((6-(bis(*tert*-butoxicarbonyl)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Int-116c) (4,5 g, 6 mmol) en

THF/MeOH/H₂O (45 mL, 4/4/2) se añadió LiOH acuoso (1 mL, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20-35 °C por 1 hora. La mezcla se diluyó con salmuera (50 mL) y se ajustó el pH = 2-3 con HCl al acuoso (1 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (Int-116d) como goma amarilla. LC-MS: [M+H]⁺ = 640,1.

Paso 5. A una solución de ácido (*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (Int-116d) (4 g, 6,2 mmol), HATU (4,76 g, 12,51 mmol) en DMF (40 mL) se añadió ciclopropanamina (0,71 g, 12,5 mmol) y DIEA (2,42 g, 18,76 mmol). La solución se agitó a 20-35 °C por 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con salmuera (100 mL x2). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por COMBI-FLASH® (100 % EtOAc) para obtener (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (Int-116e) como sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 679,2.

Paso 6. A una solución de (*R*)-(9-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (Int-116e) (1 g, 1,5 mol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se ajustó a pH = 10-12 con NH₃/H₂O acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Kromasil 250*50*10 µm. Gradiente: 10-40 % B, A = agua (0,225 % FA V/V), B = MeCN, velocidad de flujo: 100 mL/min). El producto se concentró y se secó por liofilización para obtener (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 5,78-5,58 (m, 2H), 3,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 0,74-0,64 (m, 2H), 0,51-0,40 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 479,0.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los productos intermedios correspondientes siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos.

No. Ej.		
117		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,78-5,59 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 539,2.
118		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,03 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 5,80-5,59 (m, 2H), 4,72-4,54 (m, 2H), 3,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 531,2.
119		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,73-5,55 (m, 2H), 4,49-4,31 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,97-2,68 (m, 4H), 2,46-2,37 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,25-1,11 (m, 2H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 546,3.

120		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,79-5,58 (m, 2H), 4,28-4,13 (m, 2H), 3,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 546,2.
121		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,74-5,56 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 533,3.
122		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,81-5,55 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 529,2.
123		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 3,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 545,3.
124		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,79-5,59 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 4H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 551,3.
125		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,78-5,57 (m, 2H), 3,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,30 (d, J = 4,5 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 520,3.
126		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,79-5,56 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,81 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 3H), 0,82-0,75 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+$ = 549,3.

127		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,78-5,57 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 2H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 509,3.
128		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,77-5,55 (m, 2H), 4,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,47 (dt, J = 13,8, 7,4 Hz, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,82 (ddd, J = 13,0, 7,6, 5,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 546,3.
129		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (dt, J = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 5,79-5,57 (m, 2H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,94-3,71 (m, 3H), 3,62-3,47 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 509,3.
130		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,25-8,21 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 5,77-5,57 (m, 2H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,21 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,86 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 3H), 1,72-1,59 (m, 1H), 0,95-0,77 (m, 1H), 0,62-0,41 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 549,3.
131		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,75-5,55 (m, 2H), 4,35-4,17 (m, 2H), 3,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,96-2,76 (m, 3H), 2,66-2,29 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 523,3.
132		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 5,75-5,55 (m, 2H), 4,74-4,48 (m, 2H), 4,31-3,98 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,46-2,25 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 504,2.
133		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,0, 9,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,81-5,59 (m, 2H), 4,37-4,11 (m, 2H), 3,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H). LC-MS: [M+1] ⁺ = 546,3.

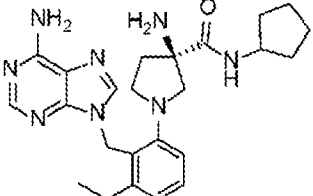
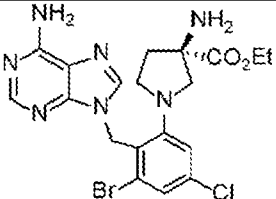
134		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 5,74-5,59 (m, 2H), 4,77-4,51 (m, 2H), 3,97-3,76 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 4H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 546,2$.
135		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 11,1, 9,1$ Hz, 1H), 5,75-5,55 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,58-3,39 (m, 3H), 3,04-2,79 (m, 4H), 2,60-2,32 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 523,3$.
136		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 11,1, 9,1$ Hz, 1H), 5,77-5,54 (m, 2H), 3,84-3,58 (m, 6H), 3,56 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,06-2,90 (m, 3H), 2,58-2,39 (m, 5H), 1,87-1,76 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 547,3$.
137		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,76-5,60 (m, 2H), 4,27-4,02 (m, 4H), 3,59 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 545,2$.
138		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 11,1, 9,1$ Hz, 1H), 5,75-5,55 (m, 2H), 3,99-3,78 (m, 1H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,57-1,34 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 523,3$.
139		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 11,1, 9,0$ Hz, 1H), 5,79-5,61 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,40-2,31 (m, 3H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 552,3$.
140		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,86 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 548,2$.

141		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27-8,21 (m, 1H), 7,78 (dt, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 5,78-5,52 (m, 2H), 4,08-3,39 (m, 6H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 518,2$.
142		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,91-5,79 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,75-3,49 (m, 3H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 466,0$.
143		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,83 (br d, $J = 13,69$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 13,57$ Hz, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,46-3,11 (m, 5H), 1,69 (br s, 1H), 0,70 (br d, $J = 6,72$ Hz, 2H), 0,47 (br s, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 541,0$.
144		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,37-8,44 (m, 1H) 8,01 (br s, 1H) 7,40 (dd, $J = 9,66, 1,96$ Hz, 2H) 6,95 (br dd, $J = 17,12, 11,00$ Hz, 1H) 5,66-5,77 (m, 2H) 5,58 (d, $J = 17,12$ Hz, 1H) 5,25 (d, $J = 11,49$ Hz, 1H) 4,76-4,84 (m, 1H) 3,51-3,64 (m, 1H) 3,48 (dt, $J = 3,27, 1,60$ Hz, 1H) 3,34-3,39 (m, 1H) 3,10-3,26 (m, 5H) 3,00 (s, 1H) 2,77-2,96 (m, 2H) 2,19-2,33 (m, 1H) 1,79-2,06 (m, 3H) 1,37 (dd, $J = 6,60, 3,79$ Hz, 1H) 1,30 (br s, 1H) 0,03-0,01 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 461,2$.
145		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,64-5,55 (m, 2H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 583,2$.
146		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,79-5,63 (m, 2H), 3,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 2H), 0,51-0,41 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 539,3$.
147		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,36 (m, 2H), 5,79-5,59 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,54-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 555,0$.

148		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (s, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,43 (d, J = 1,71 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 5,62 (d, J = 14,43 Hz, 1H) 5,52 (d, J = 14,43 Hz, 1H) 3,65 (d, J = 9,41 Hz, 1H) 3,34-3,41 (m, 1H) 3,36 (br s, 1H) 3,13 (td, J = 8,71, 4,71 Hz, 1H) 3,00 (d, J = 9,41 Hz, 1H) 2,35-2,49 (m, 1H) 1,84 (ddd, J = 12,56, 7,31, 4,95 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 464,8.
149		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,64-5,54 (m, 2H), 3,73-3,52 (m, 3H), 3,26-3,14 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 535,1.
150		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22-8,15 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,78-6,65 (m, 1H), 5,72-5,50 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 4H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,72-1,29 (m, 5H), 0,77-0,57 (m, 4H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 557,3.
151		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,28-3,91 (m, 4H), 3,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 5H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 533,1.
152		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,83-5,58 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 478,9.
153		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,62-5,51 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 3H), 2,93-2,78 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 547,1.
154		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,74-5,37 (m, 2H), 4,01-3,64 (s, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,94-2,39 (m, 6H), 1,77-1,48 (m, 1H), 1,22-0,99 (m, 3H), 0,75-0,61 (m, 2H), 0,53-0,39 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 455,4.

155		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,26-3,91 (m, 4H), 3,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,17-3,08 (m, 5H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,58-2,49 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,1$.
156		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,0$.
157		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,61 (dd, $J = 77,4, 13,4$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,12-2,73 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 0,76-0,65 (m, 2H), 0,56-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,0$.
158		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,56-1,35 (m, 4H), 0,81-0,63 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,2$.
159		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,40 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,13 (td, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,39 (dt, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 1,76 (dt, $J = 12,6, 6,6$ Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497,9$.
160		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,69-5,54 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,02 (dd, $J = 9,4, 1,2$ Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 0,73-0,67 (m, 2H), 0,50-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,9$.
161		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23-7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,57-5,48 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 6H), 1,10-1,06 (m, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,3$.

162		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,69 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 4H), 1,56 (s, 1H), 0,77-0,65 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505,3$.
163		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26-8,20 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 2H), 5,49-5,46 (m, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 3,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 0,73-0,67 (m, 2H), 0,51-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,3$.
164		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 5,68-5,53 (m, 2H), 3,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,50-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,0$.
165		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,65-5,53 (m, 2H), 3,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,64-2,63 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,53-0,42 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,3$.
166		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 6,02-5,86 (m, 2H), 3,80-3,61 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 1H), 0,78-0,67 (m, 2H), 0,55-0,44 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,4$.
167		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 5,96-5,84 (m, 2H), 3,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 2H), 0,53-0,46 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,1$.
168		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,4$.

169		¹ H NMR (MeOD 400 MHz) δ 8,24 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,58-5,44 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 6H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 449,5.
170		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,03 Hz, 4 H) 1,72-1,87 (m, 1H) 2,20 (dt, J = 12,10, 8,01 Hz, 4 H) 2,91 (br d, J = 9,54 Hz, 2H) 3,04-3,26 (m, 5 H) 3,58 (br d, J = 9,41 Hz, 5 H) 3,98-4,15 (m, 6H) 5,17-5,50 (m, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,26 (br s, 2H) 7,39 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 8,17 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 494,0.

Ensayos biológicos

5 Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar por su capacidad de inhibir MLL1 usando ensayos descritos a continuación, así como otros ensayos conocidos en la técnica.

Ensayo de MLL1 por LC-MS

10 Los compuestos de la presente divulgación se diluyeron en serie y por separado 3 veces en DMSO para obtener un total de ocho o doce concentraciones. Posteriormente, los compuestos de prueba a cada concentración (120 nL de cada uno) se transfirieron por Mosquito a una microplaca blanca Proxiplate plus de 384 pozos (PerkinElmer). Se añadieron soluciones (6 µL) de 60 nM del complejo de cuatro miembros MLL1 de tipo silvestre (MLL1-4C) y 5 µM de SAM en el amortiguador de reacción (20 mM Tris-HCl, pH8,0, 0,01 % Tween 20, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 0,01 % BSA) a los pozos que posteriormente se incubaron con el compuesto de prueba por 20 min. Se añadió una solución de 6 µL de 20 µM del sustrato peptídico H3K4me0 (histona H3[1-21]-Biotina) en el amortiguador de reacción para iniciar cada reacción. Los componentes finales de la solución de reacción incluyen 30 nM de MLL1-4C, 2,5pM de SAM y 10 µM de H3K4me0 con una concentración variable de los compuestos. Un control positivo consistió en 30 nM de MLL1-4C, 2,5 pM de SAM y 10 µM de sustrato en ausencia del compuesto de prueba, y un control negativo consistió en 2,5 pM de SAM y 10 µM de sustrato solamente. Cada reacción se incubó a temperatura ambiente por 120 min y posteriormente se detuvo añadiendo 3 µL por cada solución de enfriamiento (2,5 % de TFA con 320 nM de d4-SAH). La mezcla de reacción se centrifugó (centrifugadora Eppendorf 5810, rotor A-4-62) por 2 min a 2000 rpm. La producción de SAH de los ensayos enzimáticos se controló por LC-MS/MS en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 4000 con Turbolon Spray (Applied Biosystem) acoplado a Prominenece UFLC (Shimadzu). El nivel de producción de HSA se normalizó posteriormente basado en los valores procedentes de los controles positivo y negativo para obtener el porcentaje de actividad enzimática. Posteriormente, los datos se ajustaron a una ecuación dosis-respuesta usando el programa Helios (Novartis) para obtener los valores IC₅₀ de los compuestos de prueba.

Ensayo en placa flash de MLL1

30 Para valorar la potencia del compuesto en el ensayo en placa flash de MLL1, los compuestos se diluyeron en serie 3 veces en DMSO para obtener un total de doce concentraciones. Posteriormente, los compuestos de prueba a cada concentración (250 nL de cada uno) se transfirieron por Mosquito a una placa Corning #3675 de 384 pozos. Se añadieron a los pozos soluciones (15 µL) de 4,2 nM del complejo de cinco miembros MLL1 de tipo silvestre (MLL1-5C) en el amortiguador del ensayo (20 mM Tris-HCl, pH8,0, 0,01 % Tween 20, 1 mM DTT, 0,01 % BSA). Posteriormente se añadió una solución de 10 µL de 2,5 µM del sustrato peptídico H3K4me0 (histona H3[1-21]-Biotina) y 1,25 µM de 3H-SAM en el amortiguador de reacción para iniciar cada reacción. Los componentes finales de la solución de reacción incluyen 2,5 nM de MLL1-5C, 0,5 µM de 3H-SAM y 1 µM de H3K4me0 con una concentración variable de los compuestos. Un control positivo consistió en 2,5 nM de MLL1-5C, 0,5 µM de 3H-SAM y 1 µM de sustrato en ausencia del compuesto de prueba, y un control negativo consistió en 0,5 µM de 3H-SAM y 1 µM de sustrato solamente. Cada reacción se incubó a temperatura ambiente por 90 minutos y posteriormente se detuvo al añadir 5 µL de solución de enfriamiento (0,5 mM de SAM en amortiguador de ensayo).

45 Se transfirieron 25 µL de cada solución de reacción a una microplaca Flash de 384 pozos con estreptavidina (PerkinElmer). Después de al menos 1 h de incubación a temperatura ambiente, los pozos se lavaron tres veces con Tween-20 al 0,1 % en dH₂O usando el lavador de placas BioTek. Las placas se leyeron posteriormente en MicroBeta (PerkinElmer). Las lecturas radiactivas se normalizaron posteriormente basadas en los valores procedentes de los controles positivo y negativo para obtener el porcentaje de actividad enzimática. Los datos se ajustaron posteriormente a una ecuación dosis-respuesta usando el programa Helios para obtener los valores IC₅₀ de los compuestos de prueba.

Ensayo de MV4-11 H3K4me3 celular por ELISA

MV4-11 (ATCC® CRL-9591™) se cultivó con medio RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, cat #11875) suplementado con 10 % FBS (Thermo Fisher Scientific, cat #10099141) y 50 U/mL de penicilina-estreptomicina (Thermo Fisher Scientific, cat #10378016) en incubadora humidificada a 37 °C, 5 % CO₂.

Se diluyeron en serie 200 nL de compuestos disueltos en DMSO en una relación 1:3 para 12 puntos a partir de 10 mM y se dispensaron en cada pozo de las placas de cultivo celular (ViewPlate-384 Black, FTC, PerkinElmer, #6007710) recubiertas con PDL. Se sembraron 3.750 células MV4-11 en 40 µL de medio de cultivo en cada pozo y se trataron con la concentración deseada por 48 horas. Tras el tratamiento, lave las células con tampón fosfato frío (PBS, pH 7,4) y aspire el resto del amortiguador PBS. El lisado de histonas bruto se extrajo con 40 µL de HCl 0,5 M por 1 hora a 4 °C, después de lo cual se neutralizó al añadir 32 µL de amortiguador de neutralización (fosfato de sodio dibásico 0,5 M, pH~12,5, 1,25 mM de ditiotretol, Promega #V3151, cóctel de inhibidores de proteasas, Sigma #8340) en cada pozo. Se cargaron 5 µL y 20 µL de lisado de histonas en una placa ELISA (384 Well Plates, PE HB, White, 6005620) para la detección de H3 total y H3K4me3, respectivamente. Se agitaron las placas suavemente a 4 °C durante la noche. Después de la unión de las histonas, las placas se lavaron con 80 µL de PBS/T (PBS con 0,05 % de Tween-20) y se bloquearon con 50 µL de BSA al 3 % diluido en PBS/T por pozo por 1 hora. Se incubaron los pozos con el anticuerpo primario por 1 hora a temperatura ambiente usando anti-H3K4me3 (CST#9727) y anti-Total H3 (CST#9715) diluidos 1:2000 en BSA al 3 %. Las placas se lavaron posteriormente con PBS/T por 3 veces y se incubaron con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (CST#7074, 1:5000) por 1 hora a temperatura ambiente. La abundancia de H3K4me3 y H3 total se midió con sustratos ECL quimioluminiscentes (Pierce, #34080) en un lector de placas (PerkinElmer EnVision 2104 Multilable Reader). El porcentaje de inhibición se calculó con respecto al control DMSO tras la normalización de la señal H3K4me3 con respecto a la señal H3 para muestras individuales. Posteriormente, los datos se ajustaron a una curva dosis-respuesta usando GraphPad Prism para calcular el IC₅₀.

Ensayo CTG (CellTiter-Glo) para MV4-11 por 6 días de crecimiento celular

La célula de leucemia mieloide aguda MV4-11 (ATCC® CRL-9591™) se cultivó con medio RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, cat #11875) suplementado con 10 % FBS (Thermo Fisher Scientific, cat #10099141) en incubadora humidificada a 37 °C, 5 % CO₂. Para valorar el efecto de la inhibición de MLL1 en el crecimiento celular, el compuesto de la presente invención se disolvió en DMSO y se diluyó seriamente a 1:3 por 12 puntos empezando desde 10 mM y posteriormente se dispensaron 200 nL para la réplica de cada dosis por pozos en Viewplate-384 Black (Perkin Elmer). Se sembraron células MV4-11 de crecimiento exponencial a una densidad de 300 células por pozo en 40 µL en la placa, de modo que la concentración final de trabajo del compuesto parte de 50 µM. Después de 6 días, se añadieron 40 µL de CellTiter-Glo (Promega, cat #G7573) en los pozos de cultivo celular y se leyó la luminiscencia con Envision (Perkin Elmer) para determinar las células viables. Se calculó el porcentaje de inhibición contra las muestras tratadas únicamente con DMSO y se usaron los datos para el ajuste de la curva dosis-respuesta en GraphPad Prism para obtener la IC₅₀ del compuesto representativo de la presente invención, que refleja la inhibición de la actividad de MLL1.

La actividad de los compuestos de la presente invención en diferentes formatos de ensayo y líneas celulares se resume en la Tabla 2.

Tabla 2

No. Ej.	Nombre IUPAC	LC-MS	Placa flash MLL1	ELISA	CTG
1	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	++
2	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
3	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofurano-5-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+	+	+
4	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciano-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+	++	+
5	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etinil-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
6	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
7	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+

ES 2 987 269 T3

8	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
9	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-vinilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+++	+++
10	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
11	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-metil-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
12	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
13	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
14	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+	+++	++
15	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
16	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3'-ciclohexil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	+	+	+++	+++
17	(R)-1-(4-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-4-fluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	+++	+++	+++	+++
18	(R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	+++	+++	+++
19	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)metanol	++	+++	+++	++
20	(R)-3-amino-1-(6-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
21	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-6-metoxifenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+	N/A
22	9-(6-(3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-amina	++	++	+++	+++
23	(R)-9-(6-(3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-amina	+++	+++	+++	+++
24	(R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-vinilbencil)-9H-purin-6-amina	+++	N/A	+++	+++
25	(R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9H-purin-6-amina	+++	N/A	+++	+++
26	(S)-9-(6-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-amina	++	N/A	++	++
27	(R)-9-(2-(3-amino-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	N/A	+	N/A
28	(R)-9-(6-(3-amino-3-(2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9H-purin-6-amina	+	+	+	N/A
29	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-ciclobutilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo	+++	N/A	+++	+++
30	(R)-2-((3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-N-ciclopropilacetamida	+	N/A	+	N/A
31	3-amino-1-(5-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
32	(R)-9-(2-(3-amino-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+	++	+	+
33	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	++	+
34	(R)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo	+	N/A	+++	N/A
35	(R)-5-(2-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)etil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina	++	N/A	+	N/A
36	(R)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)-N-etilpropanamida	++	N/A	+	N/A
37	3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)propanamida	+	N/A	+	N/A

ES 2 987 269 T3

38	(R)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)-N-etilpropanamida	+++	N/A	+	N/A
39	(R)-9-(2-(3-(2-(2H-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	N/A	+	N/A
40	(R)-9-(2-(3-(2-(2H-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9H-purin-6-amina	+	N/A	+	N/A
41	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
42	3-amino-1-(5-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	++
43	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5,6-diclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+	+
44	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4,5,6-triclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+++	+
45	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+	+++	+++
46	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
47	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
48	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+++	++
49	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
50	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
51	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
52	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	++	+++	+++
53	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
54	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+++	+++
55	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
56	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
57	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
58	(3R)-1-(3-((8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluorofenil)-3-amino-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
59	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropil(etil)amino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
60	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
61	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
62	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(azetidín-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++

63	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+++	+++
64	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((3-metilazetidid-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
65	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+	+++	+++
66	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
67	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((dietilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
68	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
69	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
70	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(azetidid-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+	+++	+++
71	(R)-3-(3-amino-3-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluorobencil)carbamato de metilo	+++	N/A	+	N/A
72	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+	+	N/A
73	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)(1,1-dioxidotiormofolino)metanona	+	N/A	+++	+++
74	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+	N/A
75	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+	+	N/A
76	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	++
77	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
78	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
79	(3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(((tetrahidrofurano-3-il)oxi)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
80	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((metoxi-d ₃)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
81	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((metoxi-d ₃)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
82	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+++	++
83	(R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	N/A	+++	+++
84	(R)-9-((3-(3-amino-3-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-5-cloro-3'-ciclohexil-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)-9H-purin-6-amina	++	+++	+++	+++
85	(R)-9-(6-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,3-diclorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	+++	+++	+++
86	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((difluorometoxi)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
87	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-N-(2-cianoetil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	++	+++	+++
88	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
89	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+	N/A
90	(R)-9-(2-(3-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	+++	+	+	N/A

91	(R)-9-(2-(3-amino-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina	++	N/A	+	N/A
92	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-etil-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
93	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiofen-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
94	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
95	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridin-3-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
96	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	++	+
97	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-ciclopropilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+	+++
98	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
99	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridin-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
100	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(pirazin-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
101	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-ciano-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	++
102	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
103	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-fluoro-5-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
104	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-cianofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
105	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
106	(S)-(3-amino-1-(1-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	+++	+++	+++	+++
107	(S)-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)metanol	+	+	+	+++
108	(R)-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)metanol	+++	N/A	+++	+++
109	(R)-9-((2-(3-amino-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)naftalen-1-il)metil)-9H-purin-6-amina	++	N/A	+++	+++
110	(R)-3-amino-1-(6-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-cloro-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
111	(R)-3-amino-1-(6-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-5-iodo-2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	++	++
112	(R)-3-amino-1-(7-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)benzofurano-6-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+++	+++
113	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(etiltio)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
114	(R)-3-amino-1-(7-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano-6-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+	+	N/A
115	3-amino-1-(5-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+	N/A
116	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
117	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1 <i>r</i> ,3 <i>R</i>)-3-(metiltio)ciclobutil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
118	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piridazin-3-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+++	+++
119	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)pirrolidin-3-carboxamida	++	+++	+++	+++
120	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++

ES 2 987 269 T3

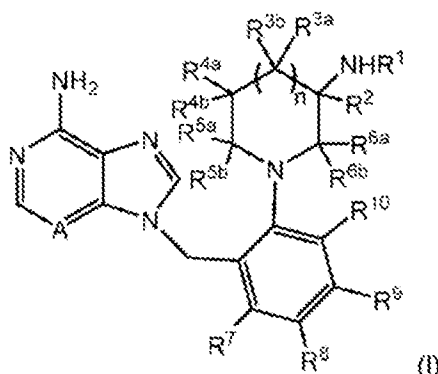
121	(R)-N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
122	(3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2,2-difluorociclopropil)metil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
123	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	+	+++	+++	+++
124	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
125	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
126	(3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)pirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
127	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
128	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)(6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(4H-il)metanona	+	+	+++	+
129	(3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidrofurano-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
130	(3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-metoxiespiro[2.3]hexan-1-il)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
131	((R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((S)-2-metilmorfolino)metanona	++	+++	+++	+++
132	(R)-1-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)azetid-3-carbonitrilo	++	+++	+++	+++
133	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2-aminopirimidin-4-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida	++	++	+++	+++
134	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)(6,7-dihidroisoxazolo[4,3-c]piridin-5(4H-il)metanona	+	+++	+++	+++
135	((R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((R)-2-metilmorfolino)metanona	++	+++	+++	+++
136	(R)-2-(4-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)acetoneitrilo	++	+++	+++	+++
137	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H-il)metanona	++	N/A	+++	++
138	((R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona	++	+++	+++	+++
139	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(3-oxo-3-(propilamino)propil)pirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
140	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida	+	++	+++	+++
141	1-((R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo	+++	+++	+++	+++
142	ácido (S)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-6-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico	+++	+++	+++	+
143	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4,6-diclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
144	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3,4-diclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
145	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(2-(fenilsulfonil)etil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++

146	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
147	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
148	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
149	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(2-(etilsulfonil)etil)pirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	+++	+++
150	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+++	++	+++
151	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)(1,1-dioxidotiormololino)metanona	+	+++	+++	+++
152	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3,4-dicloro-6-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	+++	+++	+++
153	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	+++	++	+++	+++
154	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	+	+++	+++
155	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)(1,1-dioxidotiormololino)metanona	+	+	+++	+++
156	(R)-9-(6-(3-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-iodobencil)-9H-purin-6-amina	++	N/A	+++	+++
157	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-6-metilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+	N/A	+	N/A
158	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclopentilo-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
159	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-(etil-d ₅)pirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	++
160	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
161	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-N-isopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
162	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	++
163	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-vinilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	+++
164	3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
165	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
166	(S)-3-amino-1-(1-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)naftalen-2-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	N/A
167	(R)-3-amino-1-(1-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromonaftalen-2-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	+++	N/A	+++	N/A
168	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-metoxifenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
169	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etilfenil)-N-ciclopentilpirrolidin-3-carboxamida	++	N/A	+++	+++
170	(R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo	++	+++	+++	+++
Regla:	“+++”	“++”	“+”		
LC-MS	< 0,05 µM	0,05-0,10 µM	> 0,10 µM		
Placa flash MLL1	< 0,06 µM	0,06-0,10 µM	> 0,10 µM		
ELISA	< 1,9 µM	1,9-3,0 µM	> 3,0 µM		
CTG MV4:11	< 2,0 µM	2,0-3,0 µM	> 3,0 µM		

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente tienen únicamente fines ilustrativos y que los expertos en la técnica podrán sugerir varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos, que se incluirán en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

A es N;

10 R¹ es H; o

R¹ y R² junto con NH forman un heterociclo de 5-8 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo; en donde dicho heterociclo de 5-8 miembros está sin sustituir o sustituido por un sustituyente oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

15

- (i) -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o -cicloalcoxilo C₃₋₈-(alquilo C₁₋₆);
 (ii) ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquiltiol C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -haloalquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-SO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-(alquilo C₁₋₄) o -C-(alquilo C₁₋₄)=N-O-(alquilo C₁₋₄);
 (iii) -alquilcarbonilo C₁₋₄, -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR^{10a} o -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; en donde R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₆ o -alcoxilo C₁₋₆; y dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 (iv) -(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR¹²R¹³ -(CR^aR^b)_s-NR¹²R¹³, -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-OR^{10a} o -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-C(=O)-NR¹²R¹³;

25

en donde R¹² es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆; -alquilo C₁₋₄-SO₂R^{10b}, en donde R^{10b} es alquilo C₁₋₆ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico C₀₋₆, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o heteroarilo-alquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros;

30 dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros comprende independientemente 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

dicho cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, fenilo o -S-(alquilo C₁₋₄);

35 o R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y está sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -SO₂ o -alquilcarbonilo C₂₋₄;

(v) heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₀₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros(haloalquilo C₁₋₄), en donde cada uno de dichos radicales heterociclilo está sin sustituir o sustituido por oxo; y en donde cada uno de dichos radicales heterociclilo comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

40 (vi) fenilo, heteroarilo de 5-9 miembros-alquilo C₀₋₆ o heteroarilo de 5-9 miembros(haloalquilo C₁₋₄), en donde cada uno de dichos radicales fenilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir o sustituido por

45 -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₄, -alcoxilo C₁₋₄, -haloalcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano, oxido, amino, -alquilamino C₁₋₄, -dialquilamino C₁₋₄, -aminocarbonilo-alquilo C₀₋₆,
 -alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆, -dialquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₀₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

en donde cada uno de dichos radicales heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

50

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, arilo, -C(=O)-OR¹⁴ o -(CR^aR^b)_s-C(=O)-

NR¹⁵R¹⁶; o

R^{3a} y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} o R^{6a} y R^{6b} forman un sustituyente oxo;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -alquiltiol C₁₋₆, -(CR^aR^b)₁₋₄-NR¹⁷R¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄NR¹⁷-C(O)-OR¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄-OR¹⁹, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido independientemente con 1-2 R²⁰; y siempre que al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno; alternativamente, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, y R⁹ junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo benzofusionado de 9-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho carbociclo o heterociclo benzofusionado está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o alquilo C₁₋₄;

R^a, R^b, R^{10a}, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆;

alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸ junto con N en el resto -NR¹⁷R¹⁸ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o alquilo C₁₋₄;

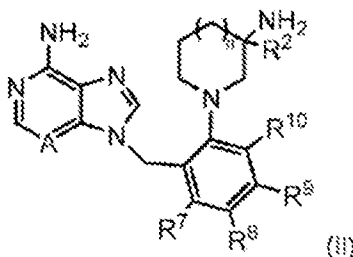
R¹⁹ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R²⁰ es -alquilo C₁₋₄, -halo o -cicloalquilo C₃₋₆; o dos R²⁰ juntos forman un anillo de 5-6 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

n es 0 o 1; y

p, q, r y s son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR^{10a};

(ii) -(CR^aR^b)_p-C(=O)-NR¹²R¹³ o -(CR^aR^b)₁₋₄-O-(CR^aR^b)₁₋₄-C(=O)-NR¹²R¹³; en donde R¹² es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cianoalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-SO₂R^{10b}, en donde R^{10b} es -alquilo C₁₋₆ o fenilo; cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico-alquilo C₀₋₆, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o heteroarilo-alquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros comprende independientemente 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, fenilo, anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o radical heteroarilo de 5-9 miembros están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, fenilo o -S-(alquilo C₁₋₄); o

R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y está sin sustituir o sustituido con -alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -SO₂ o -alquencilcarbonilo C₂₋₄; y

(iii) fenilo o heteroarilo de 5-9 miembros-alquilo C₀₋₆; en donde dicho radical heteroarilo está sin sustituir o sustituido por -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, amino, -alquilamino C₁₋₄ o -dialquilamino C₁₋₄; y dicho radical heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, -cianoalquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -alquiltiol C₁₋₆, -(CR^aR^b)₁₋₄-NR¹⁷R¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄NR¹⁷-C(O)-OR¹⁸, -(CR^aR^b)₁₋₄-OR¹⁹, -cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

en donde dicho cicloalquilo C₃₋₈, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido independientemente con 1-2 R²⁰; y siempre que al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno;

alternativamente, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰ junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo benzofusionado de 9-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho carbociclo o heterociclo benzofusionado está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₄;

R^a, R^b, R^{10a} y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆;

alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸ junto con N en el resto -NR¹⁷R¹⁸ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₄;

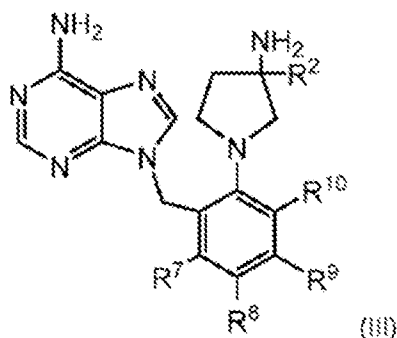
R¹⁹ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R²⁰ es -alquilo C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₆; o dos R²⁰ juntos forman un anillo de 5-6 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

n es 0 o 1; y

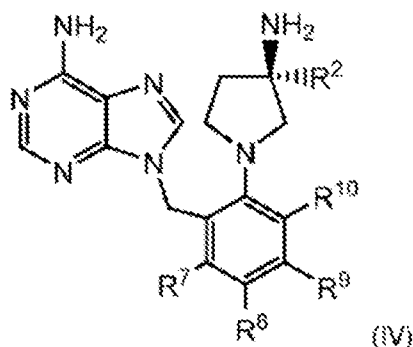
p, q, r y s son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

3. El compuesto de Fórmula (II) de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (III):



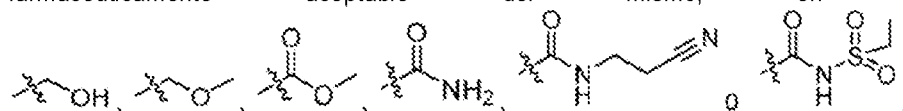
o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de Fórmula (III) de la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (IV):

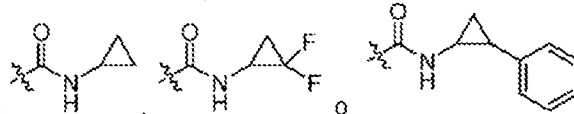


o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R² es

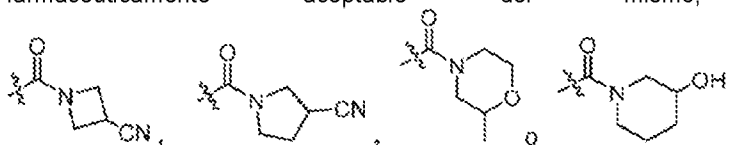


6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal

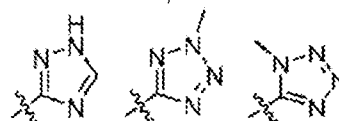


farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^2 es

5 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^2 es



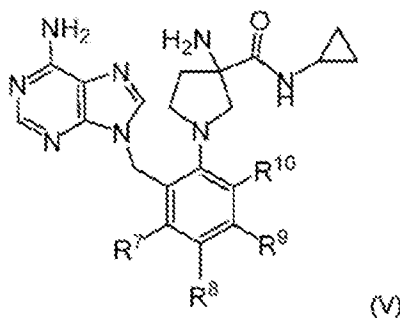
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal



10 farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^2 es $1H$ -tetrazolilo, $2H$ -tetrazolilo, piridilo, trifluorometilpiridilo o fenilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (V):

15



20 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde al menos dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no son hidrógeno.

20

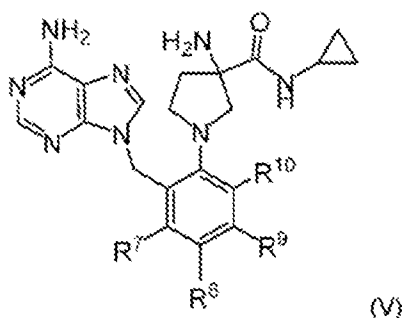
11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, halo, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} , -hidroxialquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , $-(CR^aR^b)_{1-4}-NR^{17}R^{18}$, o $-(CR^aR^b)_{1-4}-OR^{19}$; siempre que al menos dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no sean hidrógeno;

25

R^a , R^b y R^{17} son independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-4} ;
 R^{18} es hidrógeno, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} o -cicloalquilo C_{3-6} ;
 alternativamente, R^{17} y R^{18} junto con N en el resto $-NR^{17}R^{18}$ forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1-2 halo o -alquilo C_{1-4} ; y
 R^{19} es hidrógeno, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho heterociclo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros comprende independientemente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

30

35 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (V):



en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, halo, -haloalquilo C_{1-6} , siempre que al menos dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no sean hidrógeno.

- 5 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-ciano-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etinil-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-ciclopropil-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-vinilfenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etil-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-metil-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etil-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(4-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-2,2-difluorobenzol[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3'-ciclohexil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-1-(4-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-etil-4-fluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)metanol, (*R*)-3-amino-1-(6-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-6-metoxifenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 9-(6-(3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(6-(3-amino-3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-vinilbencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9*H*-purin-6-amina, (*S*)-9-(6-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(6-(3-amino-3-(2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-ciclobutilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, (*R*)-2-((3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)metoxi)-*N*-ciclopropilacetamida, 3-amino-1-(5-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-6-bromobenzol[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-9-(2-(3-amino-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)propanoato de etilo, (*R*)-5-(2-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)etil)-*N*-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina, (*R*)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)-*N*-etilpropanamida, 3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-il)propanamida, (*R*)-3-(3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)-*N*-etilpropanamida, (*R*)-9-(2-(3-(2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-9-(2-(3-(2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil)-3-aminopirrolidin-1-il)-4-cloro-6-etilbencil)-9*H*-purin-6-amina, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(5-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-6-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5,6-diclorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-4,5,6-triclorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(piperidin-1-il)metil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropilpirrolidin-3-

carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoroazetidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((3-fluoroazetidina-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((4,4-difluoropiperidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((4-fluoropiperidina-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (3R)-1-(3-((8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluorofenil)-3-amino-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((ciclopropil(etil)amino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(pirrolidina-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(azetidina-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-dimetilpirrolidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((3-metilazetidina-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((diethylamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((S)-3-fluoropirrolidina-1-il)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((3,3-difluoropiperidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(azetidina-1-il)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluorobencil)carbamato de metilo, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-etilfenil)pirrolidina-3-il(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (3R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-((metoxi-d₃)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((metoxi-d₃)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-9-(2-(3-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidina-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina, (R)-9-(3-(3-amino-3-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidina-1-il)-5-cloro-3'-ciclohexil-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)-9H-purin-6-amina, (R)-9-(6-(3-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-il)-2,3-diclorobencil)-9H-purin-6-amina, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-((difluorometoxi)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-N-(2-cianoetil)pirrolidina-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5,6-dicloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-9-(2-(3-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)pirrolidina-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina, (R)-9-(2-(3-amino-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pirrolidina-1-il)-6-bromo-4-clorobencil)-9H-purin-6-amina, (R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-etil-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiofen-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridina-3-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-ciclopropilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(tiazol-4-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(piridina-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etil-5-(pirazina-2-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-ciano-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-fluoro-5-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-cianofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,5-dicloro-3-(morfolinometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (S)-3-amino-1-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)metil)naftalen-2-il)pirrolidina-3-il)metanol, (S)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidina-3-il)metanol, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidina-3-il)metanol, (R)-9-((2-(3-amino-3-

(metoximetil)pirrolidin-1-il)naftalen-1-il)metil)-9H-purin-6-amina, (R)-3-amino-1-(6-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-bromo-4-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(6-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-5-iodo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(7-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)benzofuran-6-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-(etiltio)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(7-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(5-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1*r*,3*R*)-3-(metiltio)ciclobutil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piridazin-3-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-N-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida, (3*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2,2-difluorociclopropil)metil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((*R*)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)pirrolidin-3-carboxamida, (3*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)metanona, (3*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirrolidin-3-carboxamida, (3*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-metoxiespiro[2.3]hexan-1-il)pirrolidin-3-carboxamida, ((*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((*S*)-2-metilmorfolino)metanona, (R)-1-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)azetadina-3-carbonitrilo, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((2-aminopirimidin-4-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)(6,7-dihidroisoxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)metanona, ((*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((*R*)-2-metilmorfolino)metanona, (R)-2-(4-(3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)acetoneitrilo, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)(6,7-dihidropirazol[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)metanona, ((*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)((*R*)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(3-oxo-3-(propilamino)propil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-((1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxamida, 1-((*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo, ácido (*S*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-6-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilico, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4,6-diclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3,4-diclorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(2-(fenilsulfonil)etil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(2-(etilsulfonil)etil)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona, 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3,4-dicloro-6-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)pirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)pirrolidin-3-il)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona, (R)-9-(6-(3-amino-3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-iodobencil)-9H-purin-6-amina, 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-6-metilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclopentil-4-fluorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)-N-(etil-*d*₅)pirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-etilfenil)-N-isopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4,6-dicloro-3-(metoximetil)fenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-vinilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, 3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-clorofenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-cloro-3-etilfenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (S)-3-amino-1-(1-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)naftalen-2-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(1-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromonaftalen-2-il)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bromo-4-metoxifenil)-N-ciclopropilpirrolidin-3-carboxamida, (R)-3-amino-1-(2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-etilfenil)-N-

ciclopentilpirrolidin-3-carboxamida, (*R*)-3-amino-1-(2-((6-amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bromo-5-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 10 15. Una combinación, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 15 16. La combinación de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho uno o más agentes terapéuticamente activos son agentes anticancerígenos, analgésicos o antiinflamatorios.
- 20 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por la inhibición de la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1).
- 25 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable por la inhibición de MLL1 se selecciona entre tumores sólidos, leucemia, mieloma, linfoma e hipertensión.
- 30 19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o condición que se beneficia de o es tratable mediante la inhibición de MLL1 es cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, tumor de vaina nerviosa periférica, osteosarcoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, leucemia, linfoma no Hodgkin o hipertensión arterial pulmonar.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para su uso en la fabricación de un medicamento para una enfermedad o condición que se beneficia de o sea tratable por la inhibición de la leucemia de linaje mixto 1 (MLL1).