

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 457**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2020 PCT/IB2020/055401**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2020 WO20250123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2020 E 20742922 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2023 EP 3980417**

54 Título: **Inhibidores de PRMT5**

30 Prioridad:

**10.06.2019 IN 201921022971**

**10.06.2019 IN 201921022972**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.04.2024**

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)**  
**Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express**  
**Highway, Santacruz (East), Maharashtra**  
**Mumbai 400 055, IN**

72 Inventor/es:

**NAIR, PRATHAP, SREEDHARAN;**  
**GUDE, GANESH, BHAUSAHEB;**  
**TRYAMBAKE, MAHADEO, BHASKAR;**  
**PAWAR, CHETAN, SANJAY;**  
**LAGAD, DIPAK, RAYCHAND;**  
**KULKARNI, CHAITANYA, PRABHAKAR;**  
**SINDKHEDKAR, MILIND, DATTATRAYA;**  
**PALLE, VENKATA P. y**  
**KAMBOJ, RAJENDER KUMAR**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 967 457 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 PRMT5

## 5 Campo de la invención

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

10

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisionales de la India n.º IN201921022971, presentada el 10 de junio de 2019 e IN201921022972, presentada el 10 de junio de 2019.

15

Antecedentes de la invención

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

20

Una familia de 9 enzimas, llamadas *Proteínas arginina N-metil transferasas* (PRMT), es responsable de la metilación del grupo guanidinio de la arginina. El grupo guanidinio de la arginina tiene 2 átomos de nitrógeno terminales que se experimentan monometilación o dimetilación. Dependiendo del tipo de dimetilación, las enzimas se clasifican además como de tipo I o de tipo II. Las PRMT de tipo I catalizan la monometilación o la dimetilación asimétrica, mientras que las enzimas de tipo II catalizan la dimetilación simétrica. Algunos de los sustratos que experimentan metilación son histonas, ribonucleoproteínas Sm, MRE11 y proteína 1 de unión a p53.

25

La metilación de las cadenas laterales de arginina tiene un papel importante que desempeñar en diversas funciones celulares que incluyen la activación de la transcripción, así como la represión de la transcripción, la traducción de ARNm, el corte y empalme de pre-ARNm, el tráfico de proteínas y la transducción de señales. También se produce en innumerables sustratos. La actividad enzimática de las PRMT, por tanto, afecta a procesos celulares como la proliferación celular, la reparación del ADN dañado, así como el ciclo celular y la muerte celular. Se ha demostrado que la hipermetilación mediada por enzimas PRMT conduce a determinadas enfermedades tales como el cáncer (*Nature Reviews Cancer* 2013, 13, pág. 37; *Cellular and Molecular Life Sciences* 2015, 72, pág. 2041; *Trends in Biochemical Sciences* 2011, 36, p633).

30

35

En la actualidad, la enzima de tipo II más estudiada es PRMT5, que está conservada en todos los organismos eucariotas. La sobreexpresión de PRMT5 está relacionada con la carcinogénesis y la disminución de la supervivencia del paciente en varias neoplasias malignas humanas (*Cell Mol Life Sci.*, 2015, 72, pág. 2041). La PRMT5 interactúa directamente con proteínas que suelen tener una regulación alterada o estar mutadas en los cánceres, por tanto, un supuesto oncogén (*Mol Cell Biol*, 2008, 28, pág. 6262). La represión de la transcripción mediada por PRMT5 de genes supresores de tumores como p53, RB-1, ST7, o la regulación al alza de la Ciclina D1, CDK4, CDK6, eLF4E, MITF, FGFR3, se asocia con la oncogénesis tanto en tumores sólidos como en neoplasias malignas hemáticas. La PRMT5 se encuentra en el núcleo, así como en el citoplasma, y su sobreexpresión se ha relacionado con una amplia selección de cánceres que incluyen, pero sin limitación, glioblastoma multiforme (*Oncogene*, 2017, 36, pág. 263), cáncer de próstata (*Oncogene*, 2017, 36, pág. 1223) y cáncer de páncreas (*Science*, 2016, 351, pág. 1214), linfoma de células del manto (*Nature Chemical Biology*, 2015, 11, pág. 432), linfomas no hodgkinianos y linfoma difuso de linfocitos B grandes (*Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288, p35534), leucemia mieloide aguda (*Leukemia*, 2018, 32, pág. 499), leucemia linfoblástica aguda (*AAO; Cancer Research* 2017;77 (Supl. 13): n.º de resumen 1128), mieloma múltiple (*Leukemia*, 2018, 32, pág. 996), cáncer de pulmón no microcítico (*The Biochemical Journal*, 2012, 446, pág. 235), cáncer de pulmón microcítico (*AAO; Cancer Research* 2017;77(Supl. 13) n.º de resumen DDT02-04), cáncer de mama (*Cell Reports*, 2017, 21, pág. 3498), cáncer de mama triple negativo (*AAO; Cancer Res* 2015;75 (Supl. 15): n.º de resumen 4786), cáncer gástrico (*International Journal of Oncology*, 2016, 49, pág. 1195), cáncer colorrectal (*Oncotarget*, 2015, 6, pág. 22799), cáncer de ovario (*J Histochem Cytochem* 2013, 61, pág. 206), cáncer de vejiga (*Clinical Cancer Research*, 2018, CCR-18-1270), cáncer hepatocelular (*Oncology Reports*, 2018, 40, p536), melanoma (*PLoS One*, 2013, 8, e74710; *J Clin Invest.* 2018, 128, p517), sarcoma (*Oncology Letters*, 2018, 16, pág. 2161), carcinoma epidermoide orofaríngeo (*Oncotarget*, 2017, 8, pág. 14847), leucemia mielógena crónica (*J Clin Invest*, 2016, 126, pág. 3961), carcinoma espinocelular (*Carcinogenesis*, 2017, 38, pág. 827), carcinoma nasofaríngeo (*Oncology Reports*, 2016, 35, pág. 1703), neuroblastoma (*Molecular Oncology*, 2015, 9, pág. 617), carcinoma endometrial (*Gynecol Oncol.*, 2016, 140, pág. 145), cáncer cervical (*Pharmazie*, 2018, 73, pág. 269). Estos hallazgos han conducido a investigaciones adicionales que muestran que la inhibición de PRMT5 reduce la proliferación celular (*Molecular and Cellular Biology* 2008, 28, pág. 6262, *The Journal of Biological Chemistry* 2013, 288, p35534).

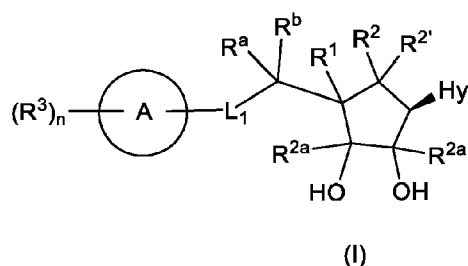
65

Los inhibidores de las arginina metiltransferasas fueron desvelados por primera vez en 2004 por Cheng *et al.* en

*Journal of Biological Chemistry* - Vol. 279 (23), pág. 23892. Desde entonces, se han desvelado otros diversos compuestos y sustancias que tienen una mayor selectividad hacia las arginina metil transferasas de tipo I o de tipo II. Otras publicaciones que desvelan moléculas pequeñas como inhibidores en relación con PRMT5 son: WO2011077133, WO2011079236, WO2014100695, WO2014100716, WO2014100719, WO2014100730, WO2014100734, WO2014128465, WO2014145214, WO2015200677, WO2015200680, WO2015198229, WO2016022605, WO2016034671, WO2016034673, WO2016034675, WO2016038550, WO2016135582, WO2016145150, WO2016178870, WO2017032840, WO2018160824, WO2018152501, WO2018085818, WO2018065365 y *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2015, 6, pág. 408. El documento WO 2019/116302 (técnica anterior según el artículo 54(3) EPC) describe compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos como inhibidores de PRMT5.

Sumario de la invención

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

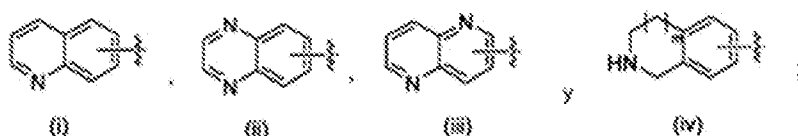


en donde,

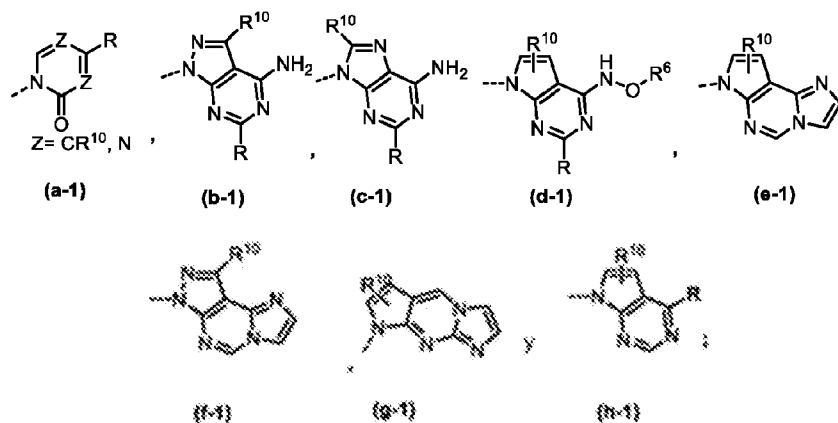
L<sub>1</sub> se selecciona de un enlace, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>a</sup>-, S y O;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),



R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo;

Z se selecciona de CR<sup>10</sup> y N;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace para formar un -C=C-; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano;

5 R<sup>2'</sup> y R<sup>2a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

10 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

20 R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

20 R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

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

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

30 cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

35 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

35 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

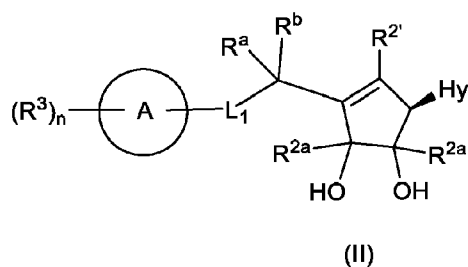
40 cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

45 cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

45 R<sup>7a</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;

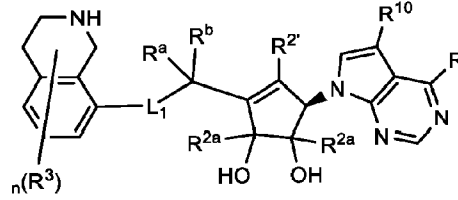
50 cada R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y R<sup>9a</sup> se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

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



55 en donde, el anillo A, Hy, L<sub>1</sub>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se definen anteriormente en el presente documento.

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



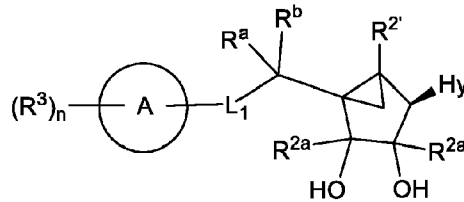
(IIa)

5

en donde,

L<sub>1</sub>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>3</sup>, R, R<sup>10</sup> y n son como se definen anteriormente en el presente documento.

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



(III)

15

en donde,

el anillo A, Hy, L<sub>1</sub>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se definen anteriormente en el presente documento.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo sustituido y no sustituido y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

20

En una determinada realización, R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CH(F)<sub>2</sub>.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, L<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>2</sub>- o -NH-

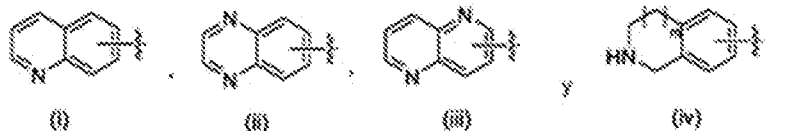
25

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente hidrógeno o metilo.

En una determinada realización, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>2a</sup> son hidrógeno.

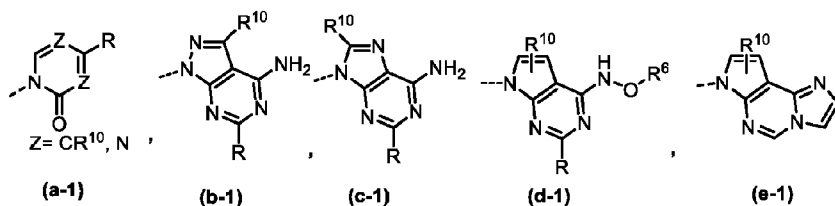
30

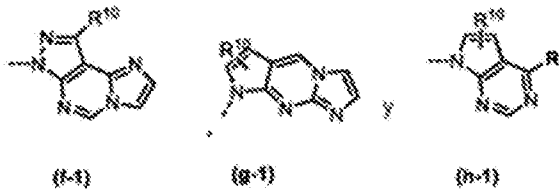
De acuerdo con una realización de la invención, el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



35

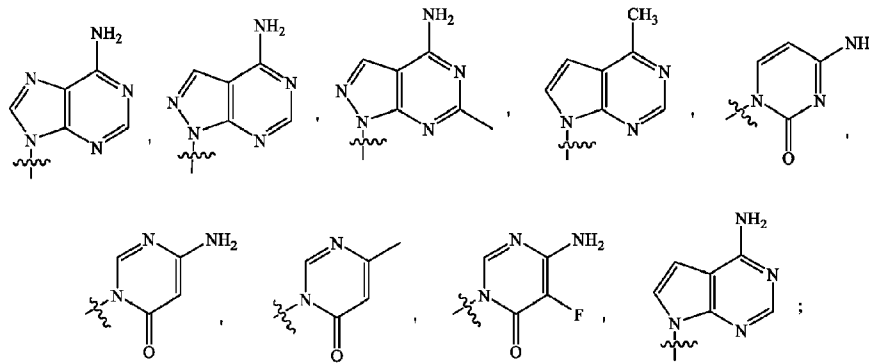
De acuerdo con una realización de la invención, Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),





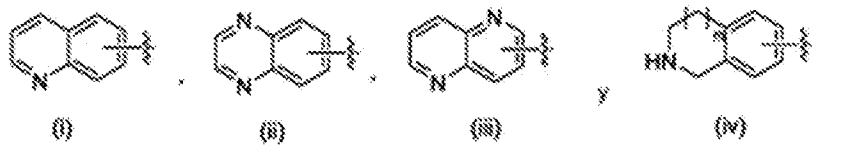
De acuerdo con una realización de la invención, R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, -F y metilo.

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



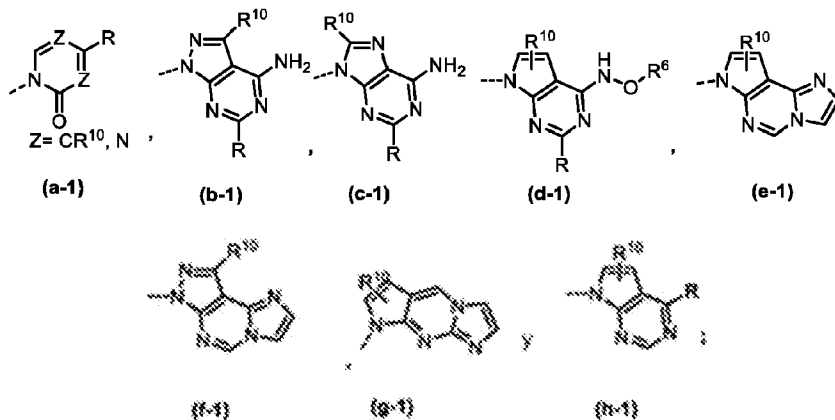
10 En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>z</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente hidrógeno o metilo; L<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>2</sub>- o -NH-; el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,

15



20 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo sustituido y no sustituido y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy se seleccione de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),

20



25

30 en donde R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; Z se selecciona de CR<sup>10</sup> y N; R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; "n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos; "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos incluidos.

30

Los ejemplos 1 a 30 dados en el presente documento son compuestos representativos.

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

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

10 En otro aspecto de la invención, se proporcionan un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5, en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o condición es el cáncer.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5 seleccionados del grupo que consiste en glioblastoma multiforme, cáncer de próstata y cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no hodgkinianos y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma epidermoide orofaríngeo, leucemia mielógena crónica, carcinoma espinocelular, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma endometrial y cáncer cervicouterino.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

30 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);

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

35 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 3);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diol (Compuesto 4);

40 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);

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

45 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 7);

50 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 8);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 9);

55 (1S,2R, SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);

(1S,2R, SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 11);

60 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 12);

65 (1S,2R, SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);

- (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14);
- 5 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15);
- 4-amino-1-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 16);
- 10 6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 17);
- 3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 18);
- 15 6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 19);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 20);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 21);
- 25 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22A y B);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A y B);
- 30 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(6-Amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 24);
- (1S,2R,5R)-5-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 25);
- 35 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 26);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 27);
- 40 (1S,2R,SR)-3-(2-(2-Amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 28);
- 45 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 29); y
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-(metoxiamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 30).
- 50
- En otra realización de la invención, el compuesto, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente son:
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);
- 55 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6);
- 60 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);
- 65 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-

8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14);

(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15);

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

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

## 15 Descripción detallada de la invención

Salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados proporcionados más adelante.

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

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

25 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, no contiene insaturación, tiene de uno a seis átomos de carbono, y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cuyos grupos representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y similares. A menos que se establezca o se cite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). De manera adecuada, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno, o con una combinación de diferentes átomos de halógeno. De manera adecuada, un polihaloalquilo está sustituido con hasta 12 átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y similares. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno. A menos que se establezca o se cite lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo y similares.

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

55 La expresión "anillo heterocíclico" o "anillo heterociclilo" o "heterociclilo", salvo que se indique lo contrario, se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros no aromático sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, puente o espiri y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación. Adicionalmente, opcionalmente el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado, el anillo heterocíclico o heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos, y uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico o heterociclilo pueden estar interrumpidos con -CF<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O)-, S(O)<sub>2</sub>, etc. Adicionalmente, el anillo heterocíclico también puede estar condensado con un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azetidino, benzopirano, cromano, decahidroisoquinolilo, indolino, isoindolino, isocromano, isotiazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo,

tetrahidropirano, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfonaindolina, benzodioxol, tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzopirano y similares. El anillo heterocíclico puede estar unido por cualquier átomo del anillo heterocíclico que dé como resultado la creación de una estructura estable.

5 El término "heteroarilo", salvo que se indique lo contrario, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El anillo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo del anillo heteroarilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de un anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizínilo, acridinilo, fenazinilo, ftalazinilo y similares.

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

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

30 El término "tratar" o "tratamiento" de una patología, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la patología, el trastorno o la afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o ser predispuesto a la patología, el trastorno o la afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la patología, trastorno o afección; (b) inhibir la patología, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; c) reducir la enfermedad, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos o (d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología, trastorno o afección, o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

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

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

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

#### 50 Sales farmacéuticamente aceptables

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

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

Composiciones farmacéuticas

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgadas en el presente documento. En particular, composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) descrito en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluyen el o los compuestos descritos en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir PRMT5 para tratar las enfermedades descritas en el presente documento cuando se administran a un sujeto.

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

Los ejemplos de portadores o excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferiores de celulosa, ácido salicílico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

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

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

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

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero sin limitación, oral, inhalación oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, de liberación prolongada, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una solución oftálmica) o tópica (tal como con una pomada tópica).

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

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

Para la administración a pacientes, la dosis diaria total de los compuestos de la invención depende, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total más alta, que una intravenosa (directa en la sangre). La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse de 0,1 mg a 1000 mg mediante la administración oral y de 1 µg a 5000 µg mediante inhalación en

función de la potencia del componente activo o del modo de administración.

Los expertos en la materia pertinente pueden determinar dosis adecuadas de los compuestos para usar en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos descritos en el presente documento. En general, las dosis terapéuticas se identifican a través de un estudio de intervalo de dosis en un sujeto basándose en la evidencia preliminar derivada de los estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados para el paciente. Por ejemplo, la dosis diaria del inhibidor de PRMT5 puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30,0 mg/kg mediante administración oral. Los expertos en la materia también pueden usar y ajustar el modo de administración, las formas farmacéuticas, y los excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos adecuados.

#### Compuestos para su uso en métodos de tratamiento

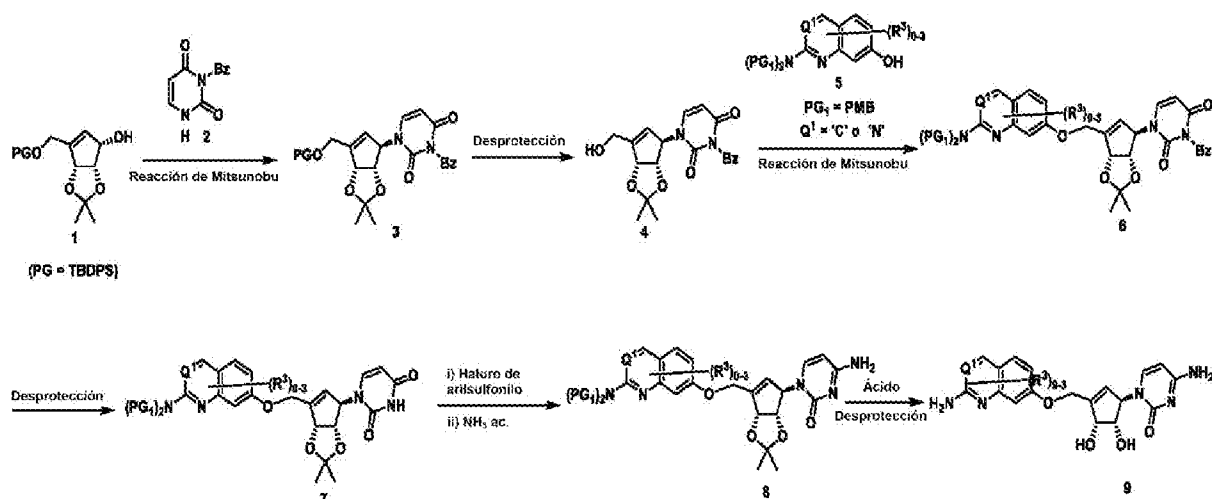
La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa) y (III) y composiciones farmacéuticas del mismo para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5, en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o afección es cáncer.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, (II), (IIa) y (III) y composiciones farmacéuticas del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5 seleccionados del grupo que consiste en glioblastoma multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no hodgkinianos y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma epidermoide orofaríngeo, leucemia mielógena crónica, carcinoma espinocelular, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma endometrial y cáncer cervicouterino.

#### Métodos generales de preparación

El compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento se puede preparar mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, el compuesto de la fórmula descrita en el presente documento se puede preparar siguiendo la secuencia de reacción que se representa en los esquemas proporcionados a continuación. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan bases específicas, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., se entiende que también pueden usarse otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica. Pueden usarse variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la reacción, como se conoce en la técnica. También se incluyen todos los isómeros del compuesto de fórmula descrito en estos esquemas, a menos que se especifique lo contrario.

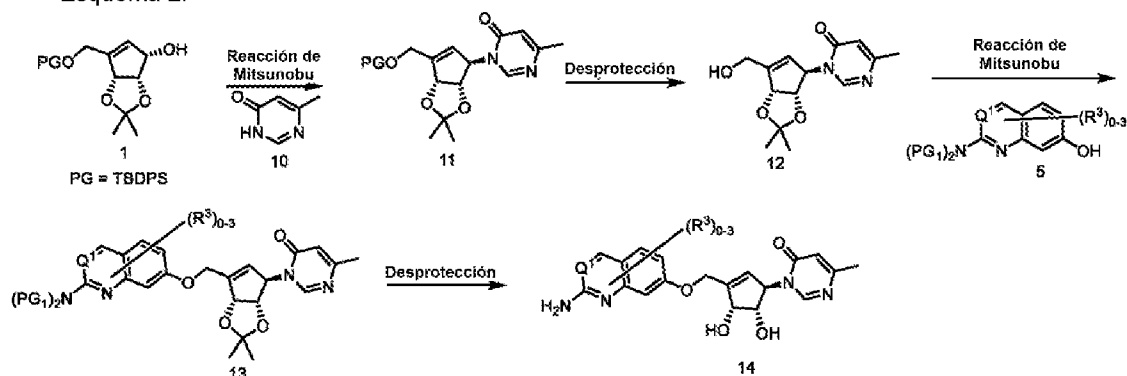
Esquema 1:



El esquema 1 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 9. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1, que se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11: 371-387 con el compuesto de fórmula 2 usando distintos reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD (azodicarboxilato de dietilo) o DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> (trifenilfosfina), proporciona el compuesto de fórmula 3. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF (tetrahidrofurano), MeTHF (metiltetrahidrofurano), dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 4 se forma después del tratamiento del compuesto

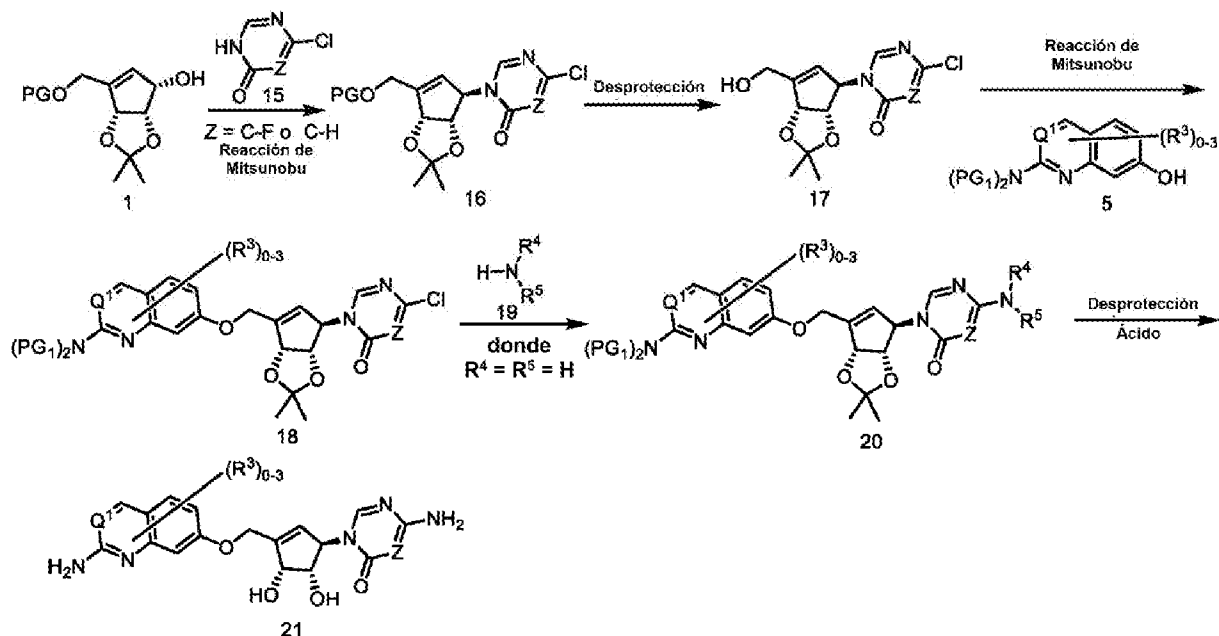
de fórmula 3 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, fluoruro de amonio, TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 4 con el compuesto de fórmula 5 (PG<sub>1</sub> es un grupo protector tal como, pero sin limitación, p-metoxibencilo) usando distintos reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub>, proporciona el compuesto de fórmula 6. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La desprotección del grupo benzoilo del compuesto de fórmula 6 se puede realizar con reactivos como, pero sin limitación, NH<sub>3</sub>(amoníaco), proporciona el compuesto de fórmula 7. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes alcohólicos tales como MeOH (metanol), EtOH (etanol) o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La activación del compuesto de fórmula 7 con diversos haluros de arilsulfonilo tales como, pero sin limitación, cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en presencia de una base tal como, pero sin limitación, DMAP (4-dimetilaminopiridina), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), NEt<sub>3</sub> (triethylamina), seguida de desplazamiento con NH<sub>3</sub> puede proporcionar el compuesto de fórmula 8. La desprotección del compuesto de fórmula 8 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA (ácido trifluoroacético) proporciona el compuesto de fórmula 9. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa (cromatografía líquida de alta resolución) o SFC (cromatografía de fluidos supercríticos).

Esquema 2:



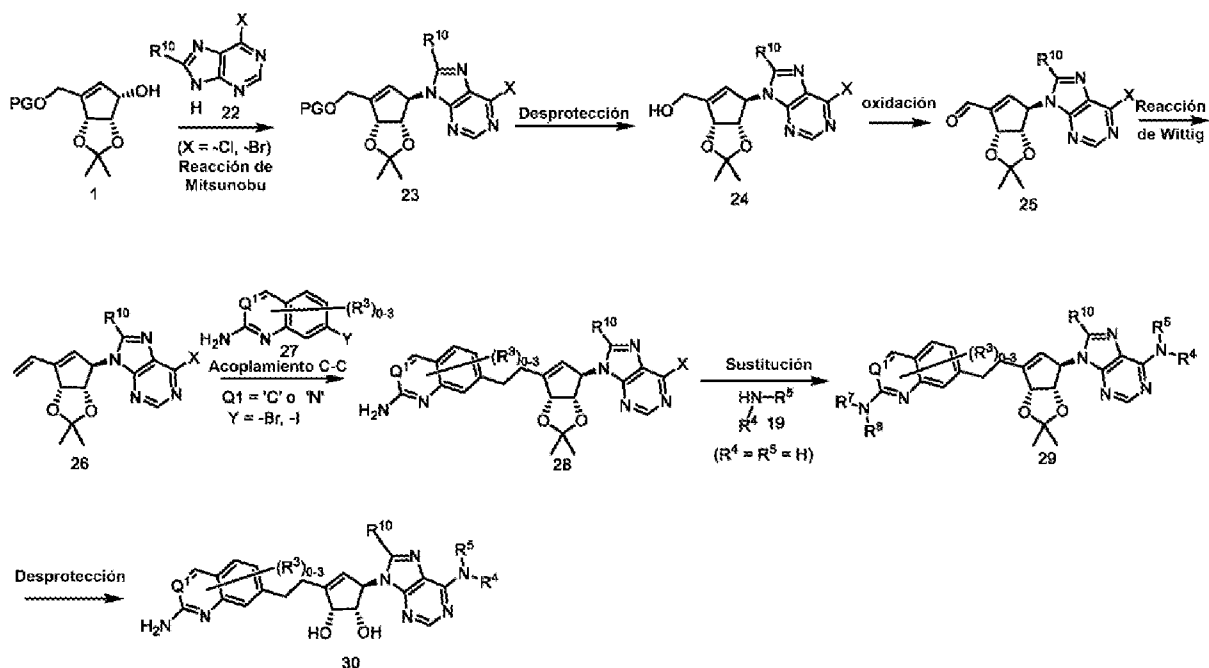
El esquema 2 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 14. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 10 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 11. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 12 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 11 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, fluoruro de amonio, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 12 con el compuesto de fórmula 5 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 13. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 13 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 14. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 3:



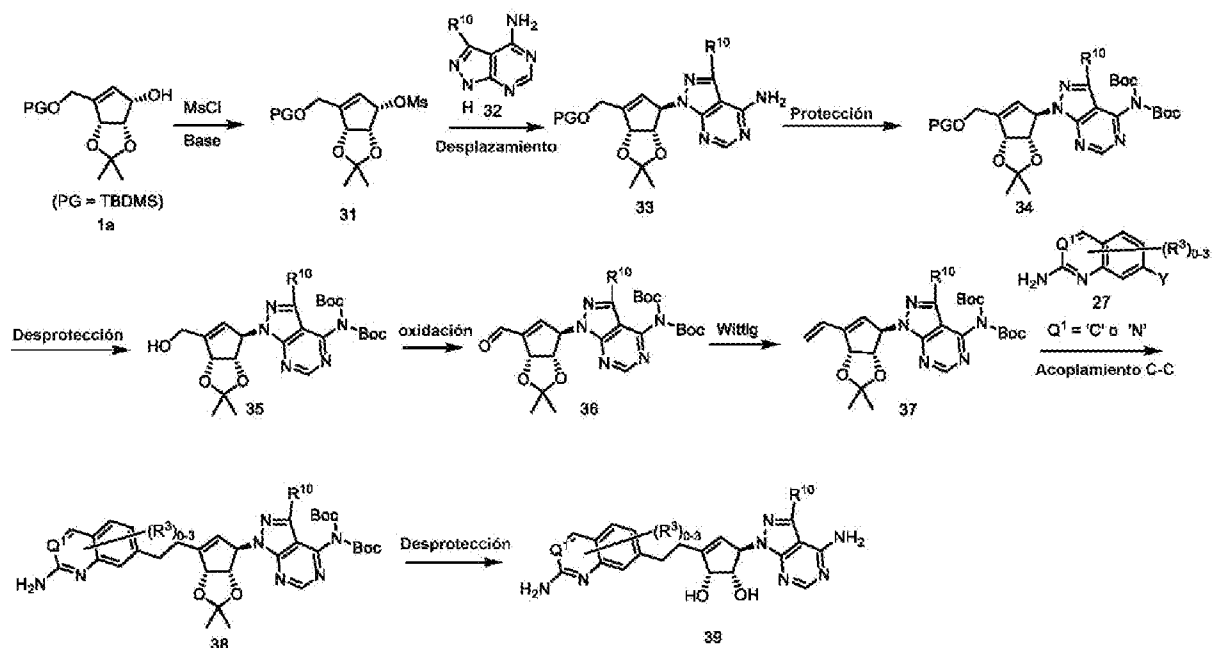
El esquema 3 ilustra la síntesis de compuesto de fórmula 21. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 15 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 16. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 17 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 16 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, fluoruro de amonio, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 17 con compuesto el de fórmula 5 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 18. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 18 después de tratamiento con NH<sub>3</sub> ac. puede proporcionar el compuesto de fórmula 20. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del compuesto de fórmula 20 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 21. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 4:



El esquema 4 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 30. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 22 (X = -Cl, -Br) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 23. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 24 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 23 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 24 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 25. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación, KO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS, cuando se tratan con el compuesto de fórmula 25 proporcionan el compuesto de fórmula 26. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 28 se puede sintetizar por hidroborcación del compuesto de fórmula 26 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosfocloroxloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH<sub>2</sub> o *J.Med.Chem.*, 2017, 60 (9), 3958-3978). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 28 (donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define anteriormente en el presente documento) después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 proporciona el compuesto de fórmula 29. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 29 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 30. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

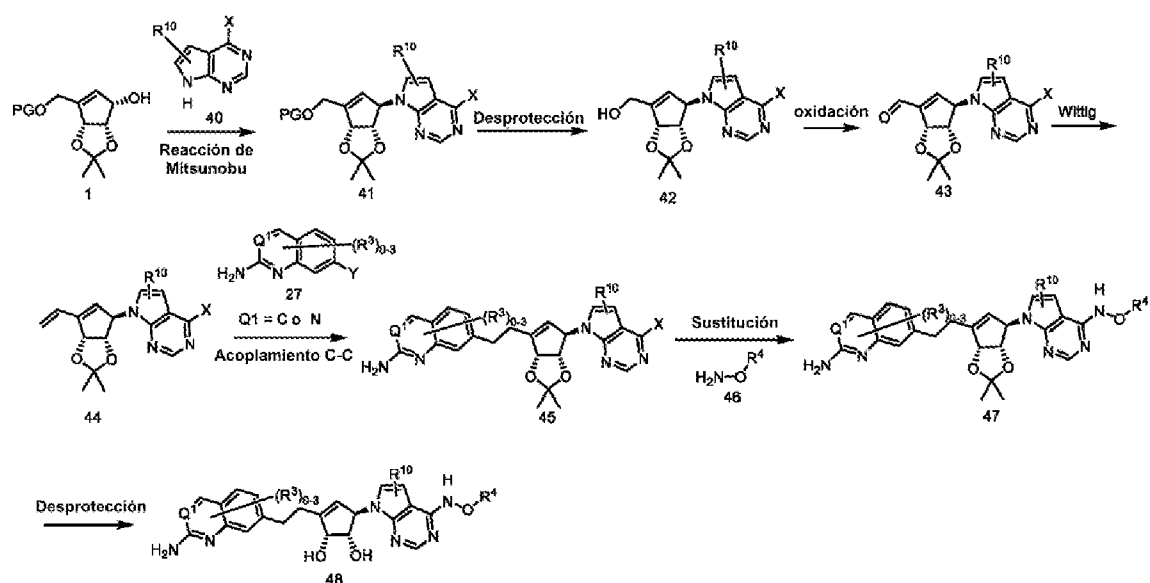
Esquema 5:



El esquema 5 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 39. El compuesto de fórmula 1 se puede tratar con diferentes cloruros de sulfonilo tales como, pero sin limitación, MsCl, TsCl, etc., en presencia de base tal como, pero sin limitación,  $\text{NEt}_3$ , DIPEA, etc., proporciona el compuesto de fórmula 31. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  o disolventes similares a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 33 se puede sintetizar por sustitución nucleófila del compuesto de fórmula 31 con el compuesto de fórmula 32 en presencia de base tal como, pero sin limitación, NaH, LiH, etc. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes tales como DMF, DMAc, NMP o disolventes similares a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 34 se prepara tratándolo con anhídrido tal como, pero sin limitación,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , en presencia de base tal como, pero sin limitación,  $\text{NEt}_3$ , DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares. El compuesto de fórmula 35 se forma tras el tratamiento del compuesto de fórmula 34 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . La oxidación del compuesto de fórmula 35 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 36. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  o disolventes similares a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación,  $\text{KO}^i\text{Bu}$ ,  $\text{NaO}^i\text{Bu}$ , LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se tratan con el compuesto de fórmula 36 proporcionan el compuesto de fórmula 37. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 38 se puede sintetizar después del tratamiento del compuesto de fórmula 37 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 ( $\text{Y} = -\text{Br}, -\text{I}$ ), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosfocloroxloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH<sub>2</sub> o *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (9), 3958-3978). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ . La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 38 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl/MeOH o TFA, proporciona el compuesto de fórmula 39. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o HPLC o SFC quiral.

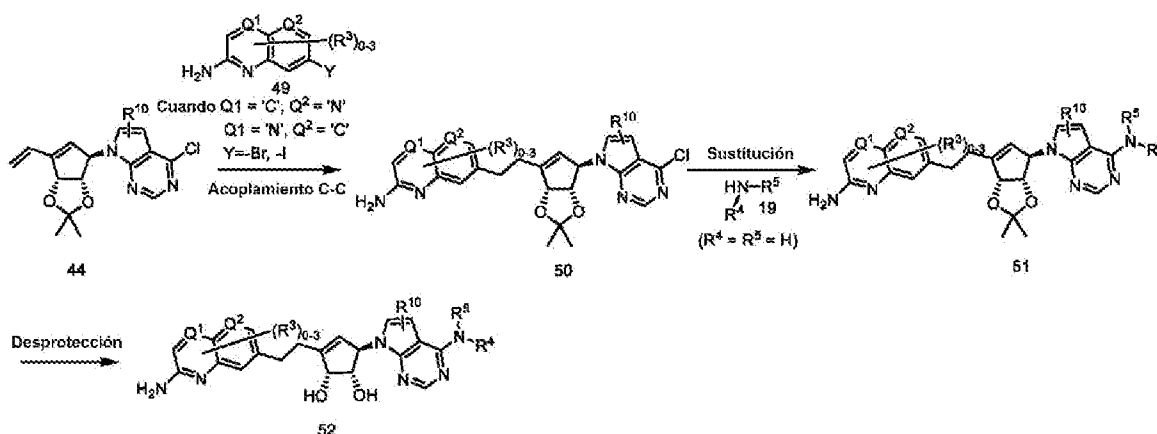
35

Esquema 6:



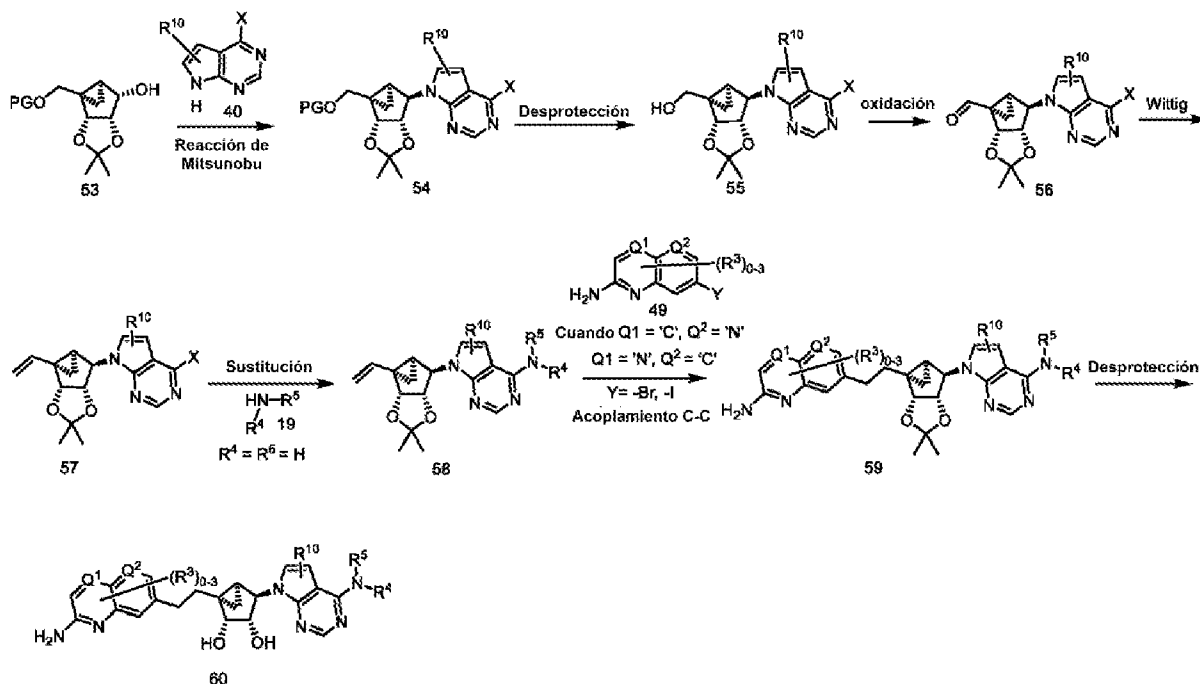
El esquema 6 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 48. El compuesto de fórmula 1 (donde PG = grupo protector tal como TBDPS), se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11: 371-387. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 40 (X = -Cl, -Br) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 41. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 42 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 41 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF, fluoruro de amonio. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 42 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 43. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación, KO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS, cuando se tratan con el compuesto de fórmula 43 proporcionan el compuesto de fórmula 44. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 45 se puede sintetizar por hidroborcación del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I), que se sintetizó siguiendo el procedimiento publicado en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosfocloroxloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH<sub>2</sub> o *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (9), 3958-3978). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 45 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 46 (donde R<sup>4</sup> es hidrógeno) proporciona el compuesto de fórmula 47. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 47 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 48. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 7:



El esquema 7 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 52. El compuesto de fórmula 50 se puede sintetizar por hidroborcación del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $Cs_2CO_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $Pd(dppf)Cl_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 49 ( $Y = -Br, -I$ ). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 50 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 proporciona el compuesto de fórmula 51. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 51 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl (ácido clorhídrico) o TFA proporciona el compuesto de fórmula 52. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

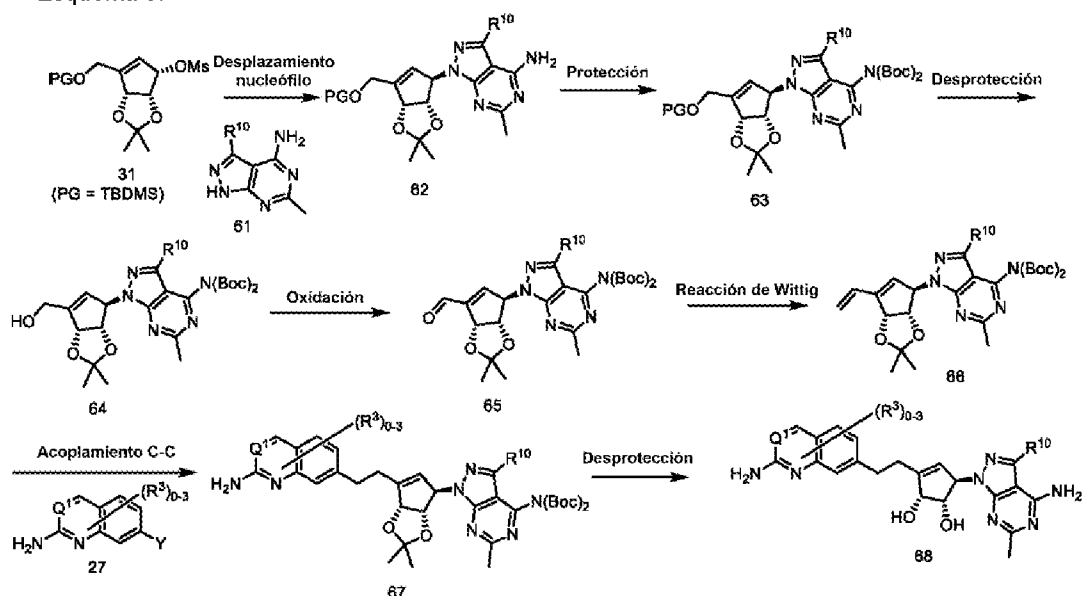
Esquema 8:



El esquema 8 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 60. El compuesto de fórmula 53 (donde PG = grupo protector tal como, pero sin limitación, TBDPS) se prepara siguiendo un procedimiento descrito en Purinergic Signalling (2015) 11:371-387. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 53 con el compuesto de fórmula 40 ( $X = -Cl, -Br$ ) usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina, tal como, pero sin limitación,  $PPh_3$  proporciona el compuesto de fórmula 54. El compuesto de fórmula 55 se forma tras el tratamiento del compuesto de fórmula 54 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 55 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 56.

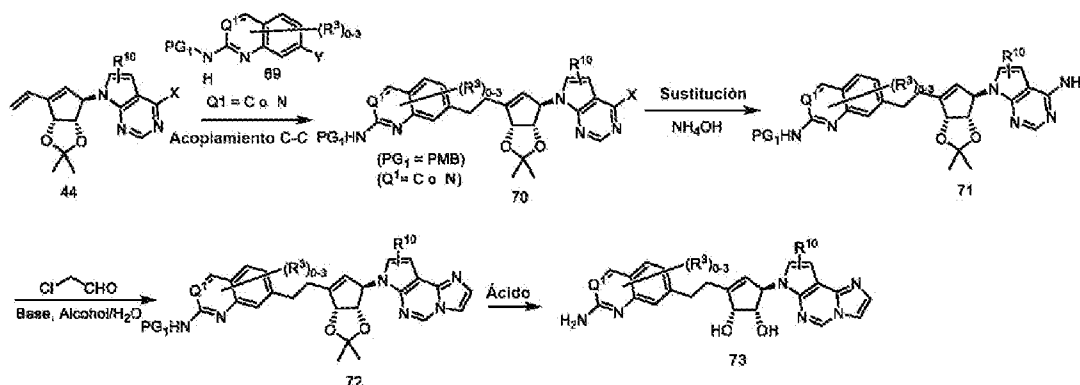
56. Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación, KO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se tratan con el compuesto de fórmula 56 proporcionan el compuesto de fórmula 57. El compuesto de fórmula 57 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 (donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno) proporciona el compuesto de fórmula 58. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 59 se puede sintetizar por hidrobioración del compuesto de fórmula 58 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o carbonato de cesio, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd-118 y el compuesto de fórmula 49 (Y = -Br, -I). La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 59 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 60. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 9:



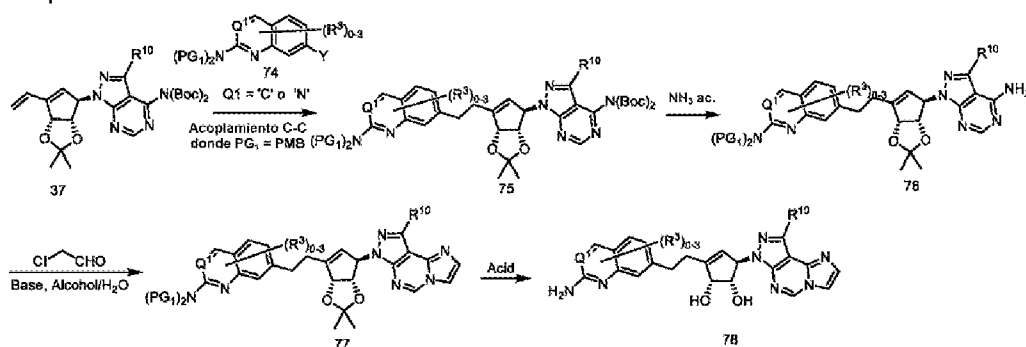
El esquema 9 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 68. El compuesto de fórmula 62 se puede sintetizar por sustitución nucleófila del compuesto de fórmula 31 con el compuesto de fórmula 61 en presencia de una base tal como, pero sin limitación, NaH, LiH, etc. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes tales como DMF, DMAc, NMP o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 63 se prepara tratando el compuesto de fórmula 62 con anhídrido tal como, pero sin limitación, (Boc)<sub>2</sub>O en presencia de una base tal como, pero sin limitación, NEt<sub>3</sub>, DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares. El compuesto de fórmula 64 se forma tras el tratamiento del compuesto de fórmula 63 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 64 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodinano de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 65. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación, KO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se tratan con el compuesto de fórmula 65 proporcionan el compuesto de fórmula 66. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 67 se puede sintetizar después del tratamiento del compuesto de fórmula 66 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd-118 y el compuesto de fórmula 27 (Y = -Br, -I) que se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2012002577 A1, seguido de la formación de N-óxido, cloración con fosfocloroxicloruro y sustitución nucleófila con PMB-NH<sub>2</sub> o *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (9), 3958-3978). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 67 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl/MeOH o TFA proporciona el compuesto de fórmula 68. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 10:



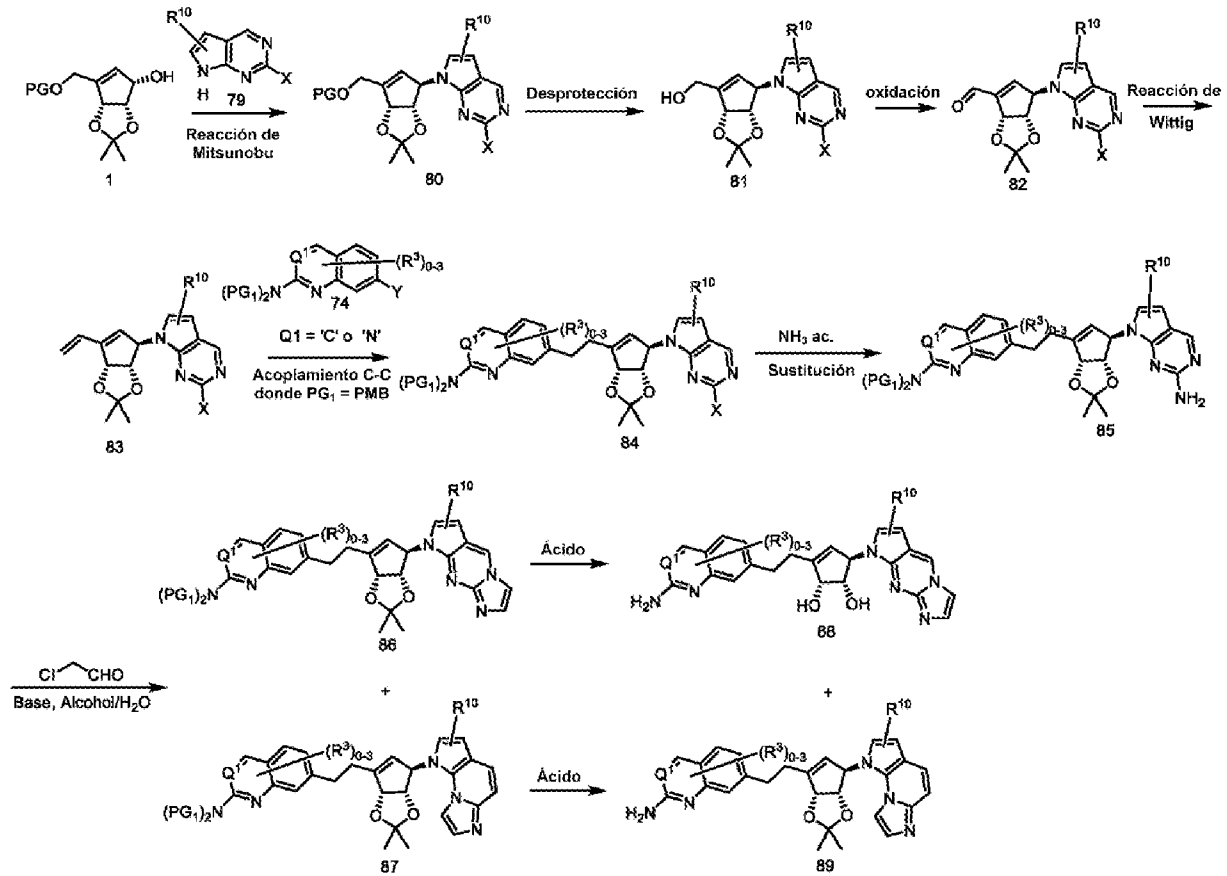
- 5 El esquema 10 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 73. El compuesto de fórmula 70 se puede sintetizar por hidrobromación del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 69 ( $Y = -\text{Br}, -\text{I}$ ), que se sintetizó siguiendo el procedimiento similar al descrito en Journal of the American Chemical Society, 1949, vol. 71, págs. 6-10. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 70, después del tratamiento con  $\text{NH}_3$  ac., proporciona el compuesto de fórmula 71. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $120^\circ\text{C}$  a  $170^\circ\text{C}$  en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 71 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero sin limitación, cloroacetaldehído en presencia de una base tal como, pero sin limitación,  $\text{NaHCO}_3$  puede proporcionar el compuesto de fórmula 72. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $50^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ . La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 72 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 73. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 11:



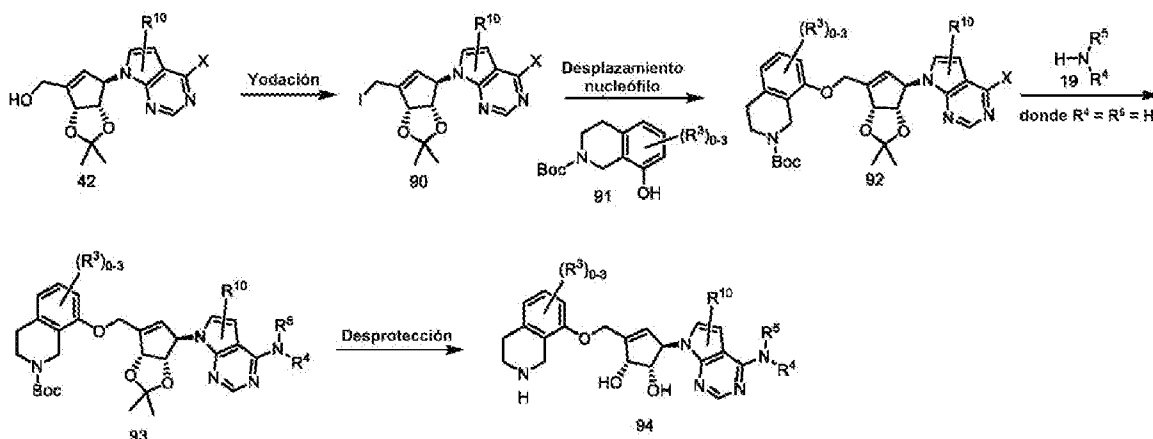
- 25 El esquema 11 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 78. El compuesto de fórmula 75 se puede sintetizar por hidrobromación del compuesto de fórmula 37 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 74 ( $Y = \text{Br}, -\text{I}$ ;  $\text{PG}_1$  es un grupo protector tal como p-metoxibencilo). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 75 después del tratamiento con  $\text{NH}_3$  ac. puede proporcionar el compuesto de fórmula 76. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de  $120^\circ\text{C}$  a  $170^\circ\text{C}$  en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 76 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero sin limitación, cloroacetaldehído puede proporcionar el compuesto de fórmula 77. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $50^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ . La desprotección del acetónido del compuesto de fórmula 77 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 78. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 12:



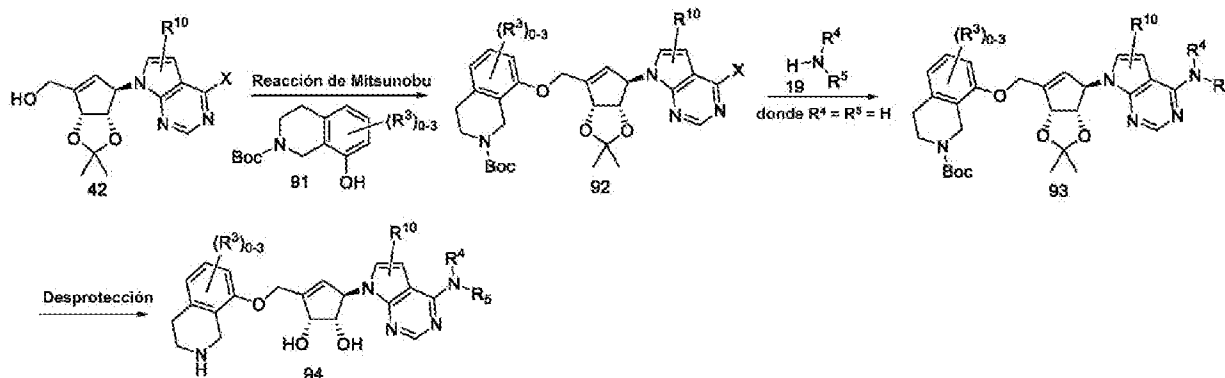
- 5 El esquema 12 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula 88 y 89. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 1 con el compuesto de fórmula 79 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación,  $PPh_3$  proporciona el compuesto de fórmula 80. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 81 se forma después del tratamiento del compuesto de fórmula 80 con iones fluoruro tales como, pero sin limitación, TBAF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 81 con diferentes agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, perodinanato de Dess-Martin, puede proporcionar el compuesto de fórmula 82. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C. Los reactivos tales como, pero sin limitación, bromuro de metiltrifenilfosonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación,  $KO^tBu$ ,  $NaO^tBu$ , LiHMDS, NaHMDS o KHMDS cuando se tratan con el compuesto de fórmula 82, pueden proporcionar el compuesto de fórmula 83. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 84 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 83 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $Cs_2CO_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $Pd(dppf)Cl_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 74 ( $Y = Br, -I$ ;  $PG_1$  es un grupo protector tal como p-metoxibencilo). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como por ejemplo THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 84 después del tratamiento con  $NH_3$  ac. puede proporcionar compuesto de fórmula 85. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. La ciclación del compuesto de fórmula 85 con un 2-halo-acetaldehído tal como, pero sin limitación, cloroacetaldehído puede proporcionar una mezcla del compuesto de fórmula 86 y el compuesto de fórmula 87. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH,  $H_2O$  y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 50 °C a 80 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 86 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 88. Adicionalmente, la desprotección del compuesto de fórmula 87 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 89. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

Esquema 13:



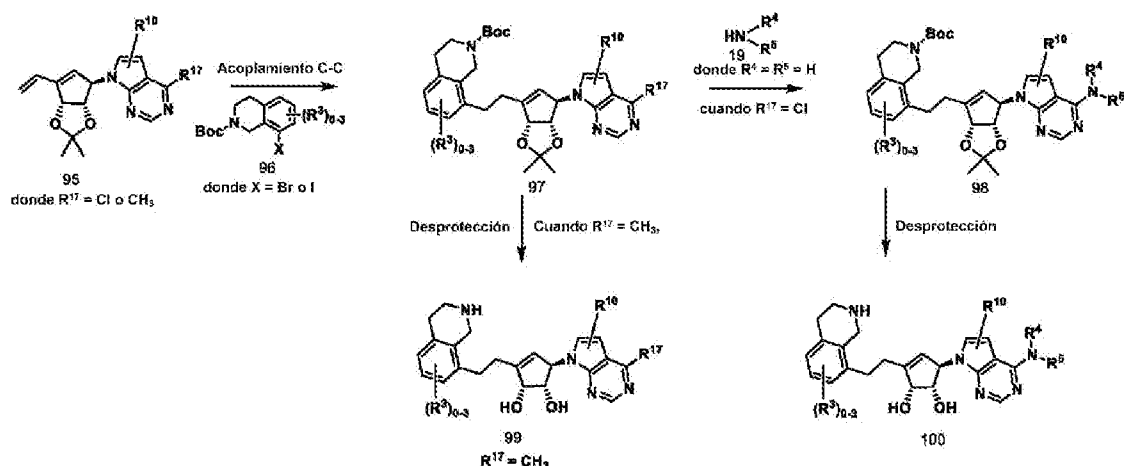
5 El esquema 13 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 94. La yodación del compuesto de fórmula 42 con bases tales como, pero sin limitación, imidazol en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 90. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El desplazamiento nucleófilo del compuesto de fórmula 90 con el compuesto de fórmula 91 en presencia de bases tales como, pero sin limitación, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 92. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMAc o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 92 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede proporcionar el compuesto de fórmula 93. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. Adicionalmente, la desprotección del compuesto de fórmula 93 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 94. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 14:



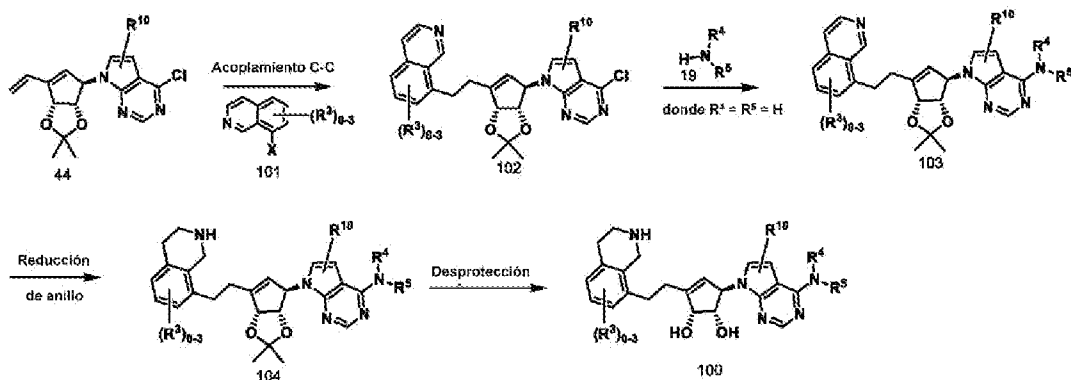
25 El esquema 14 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 94. La reacción de Mitsunobu del compuesto de fórmula 42 con el compuesto de fórmula 91 usando diferentes reactivos azo dicarboxilato tales como, pero sin limitación, DEAD o DIAD en presencia de fosfina tal como, pero sin limitación, PPh<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 92. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 92 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 93. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. Adicionalmente, la desprotección del compuesto de fórmula 93 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 94. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 15:



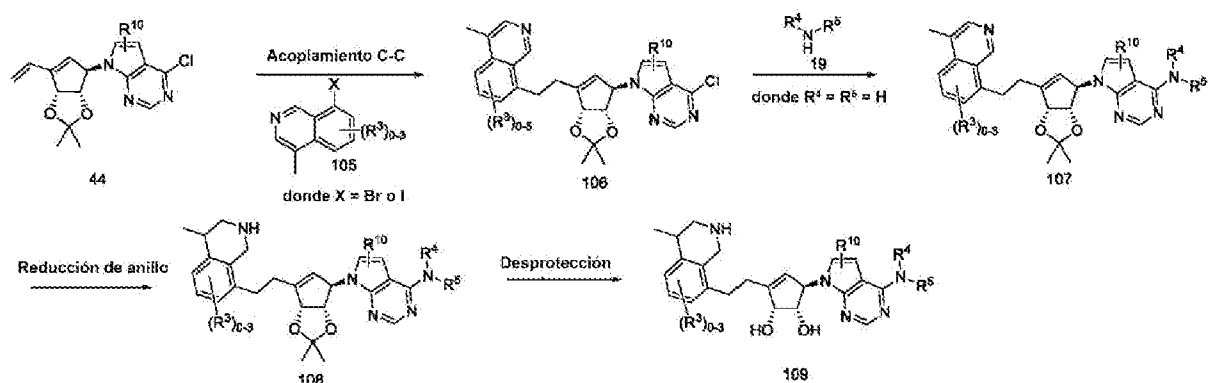
El esquema 15 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 100. El compuesto de fórmula 97 se puede sintetizar por hidroborcación del compuesto de fórmula 95 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 96 ( $Y = \text{Br}, -$ ). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 97 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 98. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. Adicionalmente, la desprotección del compuesto de fórmula 97 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 99. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. La desprotección del compuesto de fórmula 98 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 100. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 16:



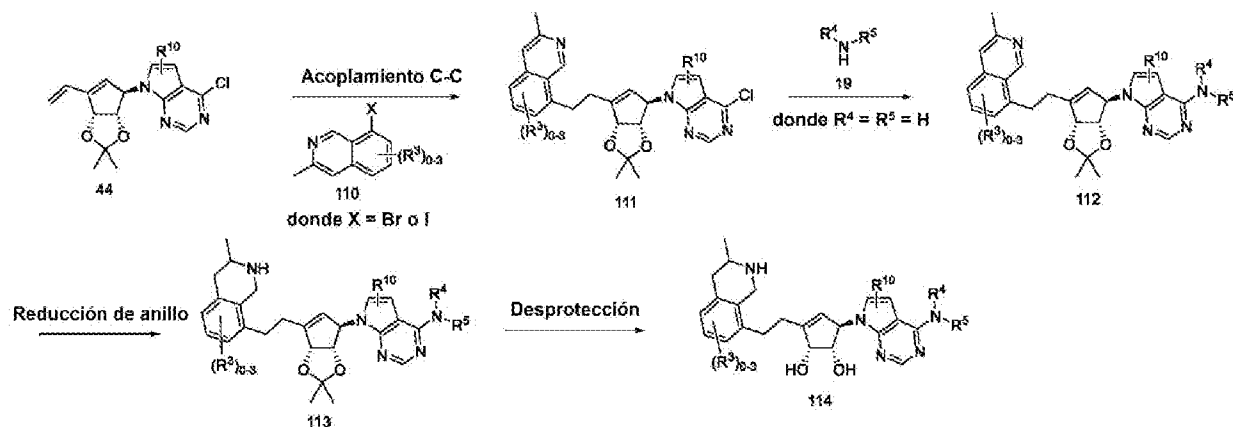
El esquema 16 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 100. El compuesto de fórmula 102 se puede sintetizar por hidroborcación del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 101 ( $Y = \text{Br}, -$ ). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula 102 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede proporcionar el compuesto de fórmula 103. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano, a temperaturas que varían de 120 °C a 170 °C en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 103 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero sin limitación,  $\text{NaBH}_4$  proporciona el compuesto de fórmula 104. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. Además, la desprotección del compuesto de fórmula 104 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 100. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 50 °C. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema 17:



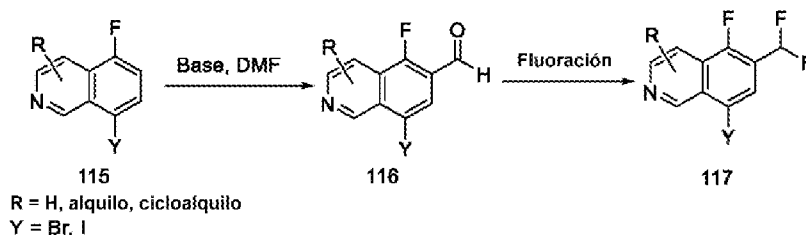
5 El esquema 17 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 109. El compuesto de fórmula 106 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 105 ( $\text{Y} = \text{Br}, -$ ). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 106 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 107. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de  $120^\circ\text{C}$  a  $170^\circ\text{C}$  en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 107 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero sin limitación,  $\text{NaBH}_4$  proporciona el compuesto de fórmula 108. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Además, la desprotección del compuesto de fórmula 108 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 109. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

20 Esquema 18:



25 El esquema 18 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 114. El compuesto de fórmula 111 se puede sintetizar por hidroboración del compuesto de fórmula 44 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, 9-BBN, seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, fosfato de tripotasio o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o Pd-118 y el compuesto de fórmula 110 ( $\text{Y} = \text{Br}, -$ ). Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ . El compuesto de fórmula 111 después del tratamiento con el compuesto de fórmula 19 puede dar el compuesto de fórmula 112. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como, por ejemplo, dioxano a temperaturas que varían de  $120^\circ\text{C}$  a  $170^\circ\text{C}$  en una bomba de acero. El compuesto de fórmula 112 después del tratamiento con agentes reductores tales como, pero sin limitación,  $\text{NaBH}_4$  proporciona el compuesto de fórmula 113. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Además, la desprotección del compuesto de fórmula 113 con ácidos tales como, pero sin limitación, HCl o TFA proporciona el compuesto de fórmula 114. Típicamente, estas reacciones se realizan a temperaturas que varían de  $25^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

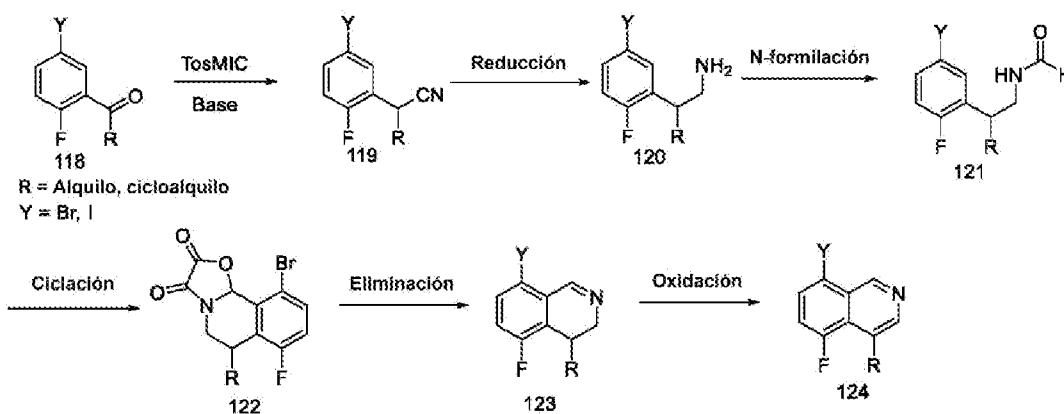
Esquema 19:



5 El esquema 19 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 117. La reacción de formilación del compuesto de fórmula 115 con un agente de formilación, tal como, pero sin limitación, DMF en presencia de una base impedida tal como, pero sin limitación, LDA proporciona el compuesto de fórmula 116. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de -78 °C a 0 °C. El compuesto de fórmula 116 después del tratamiento con agentes de fluoración nucleófilos tales como, pero sin limitación, DAST puede proporcionar el compuesto de fórmula 117. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a

10 cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

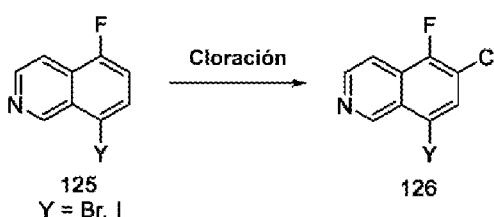
Esquema 20:



15 El esquema 20 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 124. El compuesto de fórmula 118 después del tratamiento con reactivos tales como, pero sin limitación, TosMIC en presencia de una base tal como, pero sin limitación, KO<sup>t</sup>Bu o NaO<sup>t</sup>Bu puede dar el compuesto de fórmula 119. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en una mezcla de disolventes tales como, pero sin limitación, <sup>t</sup>BuOH y DME o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 119 se puede convertir en el compuesto de fórmula 120 usando reactivos de borano tales como, pero sin limitación, BH<sub>3</sub>.DMS o BH<sub>3</sub>.THF. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 70 °C. La reacción del compuesto de fórmula 120 con reactivos tales como, pero sin limitación, formiato de etilo proporciona el compuesto de fórmula 121. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas que varían de 0 °C a 60 °C. El compuesto de fórmula 121 después del tratamiento con reactivos tales como, pero sin limitación, cloruro de oxalilo en presencia de un ácido de Lewis tal como, pero sin limitación, FeCl<sub>3</sub> puede proporcionar el compuesto de fórmula 122. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La posterior reacción en condiciones ácidas a temperaturas que varían de 0 °C a 65 °C proporciona el compuesto de fórmula 123. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como metanol, etanol o disolventes similares. El compuesto de fórmula 123 después del tratamiento con reactivos tales como, pero sin limitación, MnO<sub>2</sub> puede proporcionar el compuesto de fórmula 124. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C.

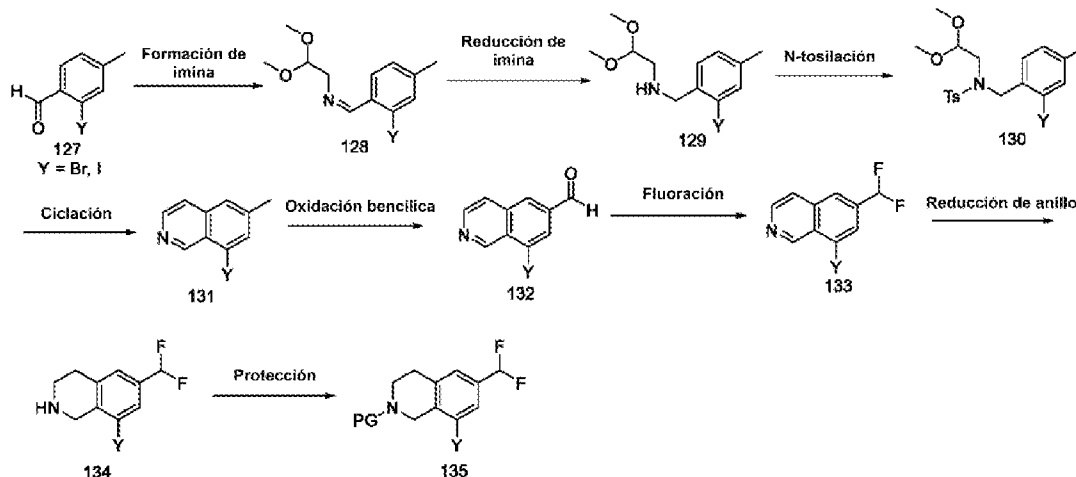
35

Esquema 21:



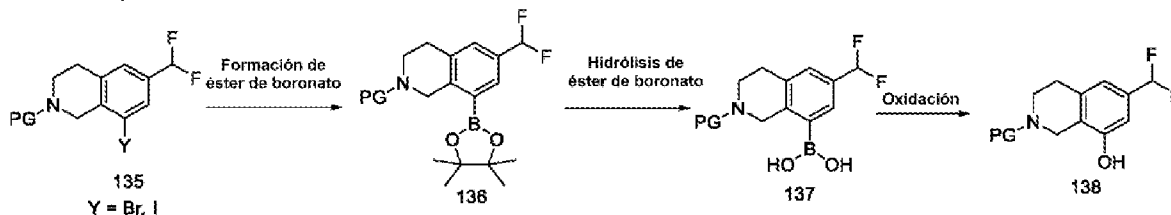
El esquema 21 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 126. La reacción de cloración del compuesto de fórmula 125 con agentes de cloración tales como, pero sin limitación, percloroetano en presencia de una base impedida tal como, pero sin limitación, LDA proporciona el compuesto de fórmula 126. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de -78 °C a 0 °C.

Esquema 22:



El esquema 22 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 135. El tratamiento del compuesto de fórmula 127 con dimetilacetal aminoaldehído proporciona el compuesto de fórmula 128. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 130 °C. La reducción de la imina de fórmula 128 con un agente reductor tal como, pero sin limitación, NaBH<sub>4</sub> proporciona el compuesto de fórmula 129. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 129 con reactivos tales como, pero sin limitación, cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero sin limitación, piridina proporciona el compuesto de fórmula 130. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 130 con ácidos de Lewis tales como, pero sin limitación, AlCl<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 131. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La oxidación del compuesto de fórmula 131 con agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, SeO<sub>2</sub> proporciona el compuesto de fórmula 132. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes hidrocarburo tales como o-diclorobenceno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de 150 °C a 180 °C. El compuesto de fórmula 132 después del tratamiento con agentes de fluoración nucleófilos tales como, pero sin limitación, DAST pueden proporcionar el compuesto de fórmula 133. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 133 después del tratamiento con agentes de reducción tales como, pero sin limitación, NaBH<sub>4</sub> proporciona el compuesto de fórmula 134. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 135 se prepara tratando el compuesto de fórmula 134 con anhídrido tal como, pero sin limitación, (Boc)<sub>2</sub>O en presencia de base tal como, pero sin limitación, NEt<sub>3</sub>, DIPEA, DMAP, etc., a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

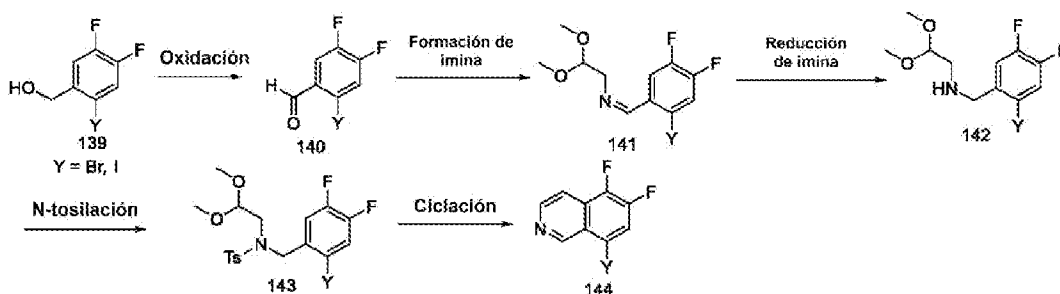
Esquema 23:



El esquema 23 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 138. El compuesto de fórmula 136 se puede sintetizar tratando el compuesto de fórmula 135 con boranos adecuados tales como, pero sin limitación, bispinacolato diboro seguido de la adición de una base inorgánica tal como, pero sin limitación, acetato de potasio, en presencia de catalizador de Pd tal como, pero sin limitación, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Típicamente, estas reacciones se llevan a

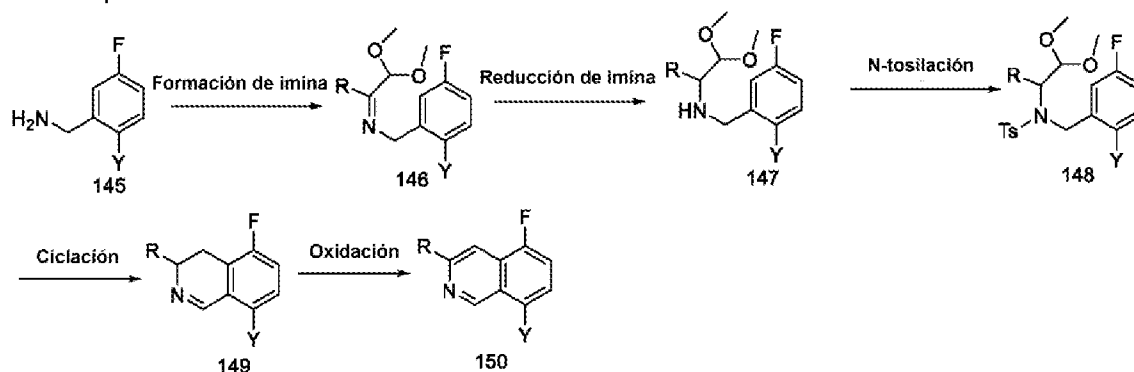
5 cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares y se llevan a cabo a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C. El compuesto de fórmula 136 se puede convertir en el compuesto de fórmula 137 usando agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, peryodato de sodio. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes tales como acetona o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 137 se puede convertir en el compuesto de fórmula 138 tratándolo con agentes tales como, pero sin limitación, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ácido cítrico. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

Esquema 24:



10 El esquema 24 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 144. El compuesto de fórmula 139 se puede convertir en el compuesto de fórmula 140 usando agentes de oxidación tales como, pero sin limitación, PCC. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El tratamiento del compuesto de fórmula 140 con reactivos tales como, pero sin limitación, dimetilacetal aminoaldehído proporciona el compuesto de fórmula 141. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 130 °C. La reducción de la imina de fórmula 141 con un agente de reducción tal como, pero sin limitación, NaBH<sub>4</sub> proporciona el compuesto de fórmula 142. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 142 con reactivos tales como, pero sin limitación, cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero sin limitación, piridina proporciona el compuesto de fórmula 143. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 143 con ácidos de Lewis tales como, pero sin limitación, AlCl<sub>3</sub> proporciona el compuesto de fórmula 144. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C.

Esquema 25:



30 Y = Br, I; R = Alquilo, cicloalquilo

35 El esquema 25 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula 150. El tratamiento del compuesto de fórmula 145 con un reactivo tal como, pero sin limitación, 1,1-dimetoxipropán-2-ona proporciona el compuesto de fórmula 146. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes de hidrocarburo tales como tolueno o xileno o disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares. La reducción del compuesto de fórmula 146 con un agente de reducción tal como, pero sin limitación, NaBH<sub>4</sub> proporciona el compuesto de fórmula 147. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes próticos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La tosilación del compuesto de fórmula 147 con reactivos tales como, pero sin limitación, cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero sin limitación, piridina proporciona el compuesto de fórmula 148. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. La ciclación del compuesto de fórmula 148 con ácidos de Lewis tales como, pero sin limitación, AlCl<sub>3</sub> proporciona el

compuesto de fórmula 149. Típicamente, estas reacciones se pueden llevar a cabo en disolventes halogenados tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  o disolventes similares a temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C. El compuesto de fórmula 149 después del tratamiento con reactivos tales como, pero sin limitación,  $\text{MnO}_2$  puede proporcionar el compuesto de fórmula 150. Típicamente, estas reacciones se llevan a cabo en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolventes similares a temperaturas que varían de 25 °C a 100 °C.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

#### Abreviaturas

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

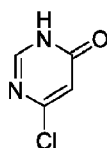
- AcOH = ácido acético
- ac. = acuoso
- 15  $\text{AlCl}_3$  = cloruro de aluminio
- aprox. = aproximadamente
- $\text{NH}_4\text{Cl}$  = cloruro de amonio
- $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  = complejo de borano y dimetilsulfuro
- $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  = complejo de borano y tetrahidrofurano
- 20 9-BBN = 9-borabicyclononano
- BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
- Boc = *tert*-butoxicarbonilo
- $(\text{Boc})_2\text{O}$  = dicarbonato de di-*tert*-butilo
- t-Bu o tBu = *tert*-butilo
- 25 t-BuOH = alcohol *tert*-butílico
- $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  = carbonato de cesio
- $\text{CHCl}_3$  = cloroformo
- $\text{CDCl}_3$  = cloroformo deuterado
- DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
- 30 dba = dibencilidenacetona
- DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o DCM = diclorometano
- DMP = peryodinano de Dess Martin
- DEAD = azodicarboxilato de dietilo
- 35 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
- DIPEA = diisopropiletilamina
- DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- DMF = *N,N*-Dimetilformamida
- DMAC = *N,N*-dimetilacetamida
- 40 DME = 1,2-dimetoxietano
- DMS = dimetilsulfuro
- DMSO = dimetilsulfóxido
- $\text{DMSO-d}_6$  = dimetilsulfóxido deuterado
- Et = etilo
- 45 EtOH = etanol
- EtOAc = acetato de etilo
- $\text{FeCl}_3$  = cloruro de hierro (III)
- GCMS = cromatografía de gases-espectrometría de masas
- g = gramo
- 50 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
- HCl = ácido clorhídrico
- $\text{H}_2\text{O}$  = agua
- $\text{H}_2\text{O}_2$  = peróxido de hidrógeno
- $\text{H}_2\text{SO}_4$  = ácido sulfúrico
- 55  $\text{K}_2\text{CO}_3$  = carbonato de potasio
- KOH = hidróxido de potasio
- $\text{KO}^i\text{Bu}$  = *tert*-butóxido de potasio
- $\text{K}_3\text{PO}_4$  = fosfato de potasio
- KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
- 60 LiH = hidruro de litio
- LDA = diisopropilamida de litio
- LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio
- LCMS = cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (*Liquid chromatography mass spectrometry*)
- m-CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
- 65 mg = miligramo
- Me = metilo

- MeOH = Metanol  
 MeOD = metanol deuterado  
 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano  
 TM = tamices moleculares  
 5 MsCl = cloruro de metanosulfonilo  
 MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio  
 MnO<sub>2</sub> = óxido de manganeso (IV)  
 m/z = relación masa-carga  
 NaH = hidruro de sodio  
 10 NaBH<sub>4</sub> = borohidruro de sodio  
 NaO<sup>t</sup>Bu = *tert*-butóxido de sodio  
 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato de sodio  
 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = tiosulfato de sodio  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> = sulfito de sodio  
 15 NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio  
 NMP = N-metil-2-pirrolidona  
 NBS = *N*-Bromosuccinimida  
 NCS = *N*-clorosuccinimida  
 NIS = *N*-yodosuccinimida  
 20 NMO = *N*-óxido de *N*-metilmorfolina  
 RMN = resonancia magnética nuclear  
 N<sub>2</sub> = nitrógeno  
 Ph = fenilo  
 PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina  
 25 PDC = diclorocromiato de piridinio  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> = acetato de paladio  
 Pd/C = paladio sobre carbono  
 Pd-118 = [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)  
 30 POCl<sub>3</sub> = oxicloruro de fósforo  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf) = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)  
 PCC = clorocromato de piridinio  
 PMB = *p*-metoxibencilo  
 35 PTSA = ácido *p*-toluenosulfónico  
 Tr = tiempo de retención  
 ta = temperatura ambiente  
 sat. = saturado  
 SFC = cromatografía de fluidos supercríticos (*Supercritical fluid chromatography*)  
 40 SeO<sub>2</sub> = dióxido de selenio  
 TLC = cromatografía en capa fina (*Thin layer chromatography*)  
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio  
 TsCl = cloruro de *p*-toluenosulfonilo  
 TBDMS = *tert*-butildimetilsililo  
 45 TBDPS = *tert*-butildifenilsililo  
 Et<sub>3</sub>N o NEt<sub>3</sub> o TEA = trietilamina  
 TFA = Ácido trifluoroacético  
*p*-TsOH = ácido *p*-toluenosulfónico

50 Parte experimental

#### COMPUESTOS INTERMEDIOS

55 6-cloropirimidin-4(3H)-ona



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

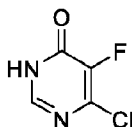
60 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina



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

5

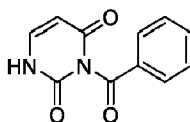
6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona



Una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (3,20 g, 19,17 mmol), HCl (14,31 ml, 165 mmol), agua (15 ml) en dioxano (15 ml) se calentó a 70 °C durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a ta y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,2 g, 42,2 %) del compuesto del título. GCMS m/z = 148,11 (M<sup>+</sup>, 70 %).

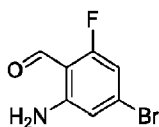
15

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



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

2-Amino-4-bromo-6-fluorobenzaldehído



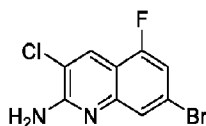
25

A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído (preparada siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO 2015/054572 A1; 4,15 g, 16,73 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (20 ml) se le añadió polvo de hierro (2,80 g, 50,2 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (bicarbonato de sodio, 100 ml). La emulsión resultante se filtró a través de celite. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (sulfato de sodio). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,36 g, 92 %) en forma de un sólido de color verde claro que se usó para la etapa siguiente sin purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 2H), 6,84 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 11,1, 1,8 Hz, 1H).

30

35

7-Bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina



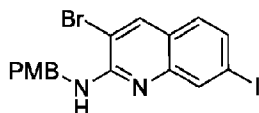
40

A una solución en agitación de 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzaldehído (9,48 g, 43,5 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) se le añadió DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) (19,66 ml, 130 mmol) y cloruro de litio (3,69 g, 87 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de (cloro(ciano)metil)fosfonato de dietilo (9,2 g, 43,5 mmol) en 50 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (sulfato de sodio). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 11,2 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de

45

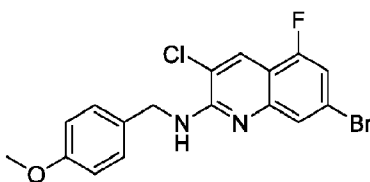
petróleo para proporcionar el compuesto del título (9,48 g, %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 9,5, 1,9$  Hz, 1H), 7,25 (s, 2H); LCMS  $m/z = 275$  ( $M+1$ ; 100 %).

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



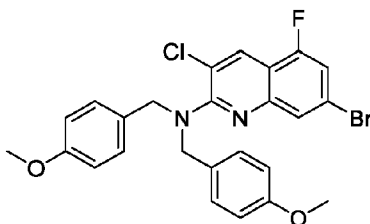
10 El compuesto del título se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2012/037108 A1.

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



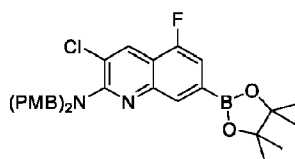
15 El compuesto del título se preparó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2012/037108 A1 usando materiales de partida apropiados. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,96 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,58 (dd,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

20 7-Bromo-3-cloro-5-fluoro-N, N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina



25 A una suspensión en agitación de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (1,5 g, 5,44 mmol) en DMF (dimetilformamida, 25 ml) se le añadió NaH (hidruro de sodio, 0,544 g, 13,61 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (1,854 ml, 13,61 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se desecó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 2,7 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada  $R_f$  con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,76 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 9,4; 1,7$  Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 6,91-6,84 (m, 4H), 4,60 (s, 4H), 3,71 (s, 6H); LCMS  $m/z = 515,68; 517,68$  ( $M+$ ,  $M+2$ ; 100 %).

35 3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina

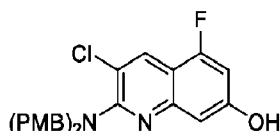


40 Una mezcla de 7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina (2,5 g, 4,85 mmol), bispinacolato diboro (1,477 g, 5,82 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (0,396 g, 0,485 mmol), acetato de potasio (0,809 g, 8,24 mmol) en DMSO (35 ml) se calentó a 80 °C durante 30 min en un baño de aceite precalentado. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se desecó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar

45

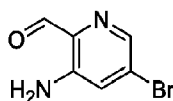
2,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 10%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,95-6,79 (m, 4H), 4,58 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); LCMS m/z = 563,2 (M<sup>+</sup>, 100 %).

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



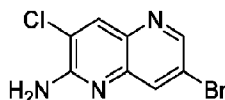
A una solución en agitación de 3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina (3 g, 5,33 mmol) en THF (tetrahidrofurano, 40 ml) se le añadió ácido acético glacial (0,610 ml, 10,66 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente una solución ac. de peróxido de hidrógeno (3,27 ml, 32,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (acetato de etilo, 25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se agitó con sulfito de sodio ac. (25 ml) a 25 °C durante 15 minutos. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 66,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 6,83-6,72 (m, 2H), 4,51 (s, 4H), 3,71 (d, J = 3,0 Hz, 6H); LCMS m/z = 453,1 (M<sup>+</sup>, 100 %).

3-amino-5-bromopicolinaldehído



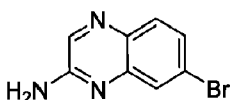
A una solución en agitación de 5-bromo-3-nitropicolinaldehído (preparado siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento US2010/125089; 1 g, 4,33 mmol) en etanol (5 ml) y ácido acético (5 ml) se le añadió polvo de hierro (0,725 g, 12,99 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La emulsión resultante se filtró a través de celite. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (0,21 g, 24,13 %) en forma de un sólido de color verde claro que se usó para la etapa siguiente sin purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H); LCMS m/z = 201,39; 203,39 (M<sup>+</sup>, M+2; 100 %).

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



A una solución en agitación de 3-amino-5-bromopicolinaldehído (0,185 g, 0,922 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DBU (0,096 ml, 0,638 mmol) y cloruro de litio (0,060 g, 1,418 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de (cloro(ciano)metil)fosfonato de dietilo (0,150 g, 0,709 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-50 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 70,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H); LCMS m/z = 257,02, 259,52, 261,90 (M-1, M<sup>+</sup>, M+2; 100 %).

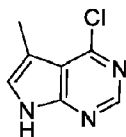
7-bromoquinoxalin-2-amina



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

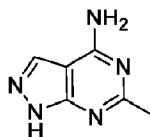
5

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



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

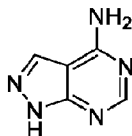
6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



15

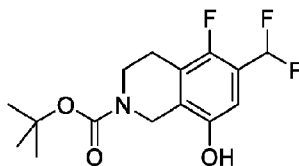
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en el documento WO2017/46737 A1.

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



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

25

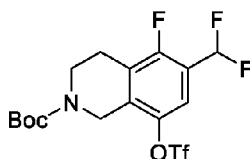
6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

30

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

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

35

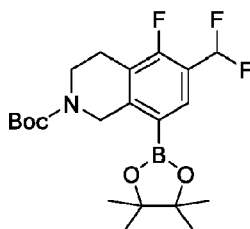


A una solución en agitación de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3,15 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,879 ml, 6,30 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,586 ml, 3,47 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,2 g de un

40

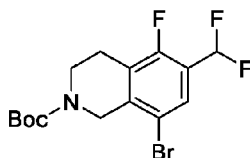
compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 5%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,079 g, 76 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

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



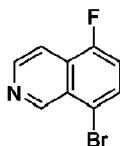
10 Una mezcla de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-((trifluorometil)sulfonyloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,225 mmol), bispinacolato diboro (1,695 g, 6,68 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,861 ml, 13,35 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,163 g, 0,223 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en condiciones ácidas para proporcionar (0,32 g, 33,7 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 52 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96-2,73 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,37 (s, 12H).

20 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



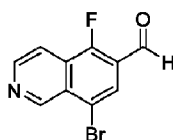
25 Una solución en agitación de 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,32 g, 0,749 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y se le añadió bromuro de cobre (II) (0,502 g, 2,247 mmol) en agua (1 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,25 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 5%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,18 g, 63,2 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

35 8-bromo-5-fluoroisoquinolina



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

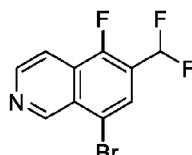
8-bromo-5-fluoroisoquinolin-6-carbaldehído



45

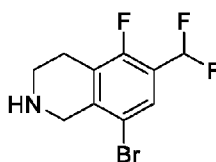
A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisoquinolina (1,7 g, 7,52 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno) (5,64 ml, 11,28 mmol) a 78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió DMF (1,747 ml, 22,56 mmol) a -78 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se inactivó con agua enfriada con hielo y se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 1 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,467 g, 24,44 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 254,14 (M<sup>+</sup>; 90 %).

10 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina



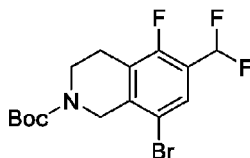
15 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisoquinolin-6-carbaldehído (233 mg, 0,917 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DAST (0,606 ml, 4,59 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (10 ml) y se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> fría (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,8 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,166 g, 65,6 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 276,02 (M<sup>+</sup>; 100 %).

25 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



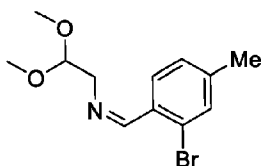
30 A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina (200 mg, 0,724 mmol) en ácido acético (4,6 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (96 mg, 2,54 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (0,2 g, 99 %) del compuesto suficientemente puro, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS m/z = 280,0 (M<sup>+</sup>; 100 %).

35 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



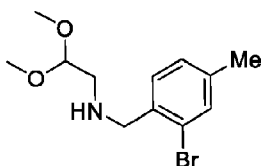
40 A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg, 0,714 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,199 ml, 1,428 mmol) y BOC-anhídrido (0,199 ml, 0,857 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,32 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 9 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,215 g, 79 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 54 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

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



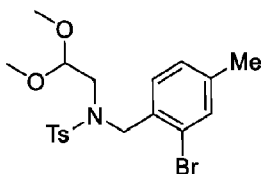
5 Una mezcla en agitación de 2-bromo-4-metilbenzaldehído (73 g, 367 mmol) y 2,2-dimetoxietan-1-amina (47,9 ml, 440 mmol) en tolueno (450 ml) se calentó con un purgador Dean-Stark a 125 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para dar un compuesto en bruto (105 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto en bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,64 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

## 10 N-(2-bromo-4-metilbencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina



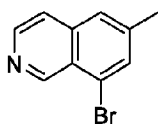
15 A una solución de (E)-1-(2-bromo-4-metilfenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina (105 g, 367 mmol) en etanol (820 ml) se le añadió borohidruro de sodio (20,82 g, 550 mmol) en porciones a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición lenta de 100 ml de acetona. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 102 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 5%) de metanol en diclorometano para proporcionar (83 g, 78 %) del compuesto del título. LCMS *m/z* = 288,27 (M<sup>+</sup>).

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



25 A una solución de N-(2-bromo-4-metilbencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (83 g, 288 mmol) en DCM (1000 ml), se le añadió piridina (116 ml, 1440 mmol) a ta. La solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (93 g, 490 mmol) en DCM (300 ml) se añadió a la solución anterior gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 135 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (120 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 444,17 (M<sup>+</sup>2).

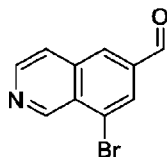
## 35 8-bromo-6-metilisoquinolina



40 A una suspensión en agitación de cloruro de aluminio (217 g, 1628 mmol) en DCM (1400 ml) se le añadió una solución de N-(2-bromo-4-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (120 g, 271 mmol) en DCM (600 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y DCM (500 ml) y se agitó durante 1 h. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 150 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 50 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (50 g, 83 %) del compuesto del título. LCMS *m/z* = 224,0 (M<sup>+</sup>2, 100 %).

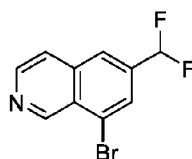
45

## 8-bromoisoquinolin-6-carbaldehído



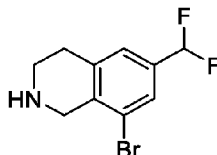
- 5 Una suspensión de dióxido de selenio (28,0 g, 252 mmol) y 8-bromo-6-metilisoquinolina (20 g, 90 mmol) en 1,2-diclorobenceno (120 ml) se calentó a 180 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 25 % en DCM (500 ml) y se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH al 25 % en DCM (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 70 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (5,1 g, 23,99 %) del compuesto del título. GCMS m/z = 235,08 (M+1).

## 8-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina

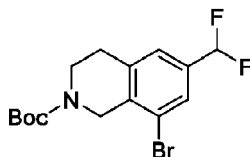


- 15 A una solución en agitación de 8-bromoisoquinolin-6-carbaldehído (5 g, 21,18 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió DAST (28,0 ml, 212 mmol) a 0 °C gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> fría y se agitó durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 4,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (3,3 g, 60,4 %) del compuesto del título. GCMS m/z = 257,08-259,08 (M+, 100 %)

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



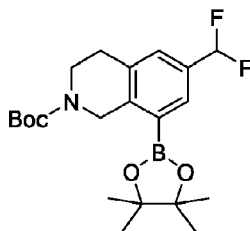
- 30 A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina (3 g, 11,62 mmol) en ácido acético (65 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1,539 g, 40,7 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (3,05 g, 100 %) del compuesto suficientemente puro, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. GCMS m/z = 262,08 (M+, 100 %).

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

- 40 A una solución en agitación de 8-bromo-6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3 g, 11,45 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (3,19 ml, 22,89 mmol) y BOC-anhídrido (3,19 ml, 13,74 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 3,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,9 g, 69,9 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J =

5,9 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

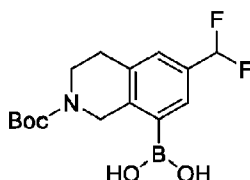
6-(difluorometil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



5

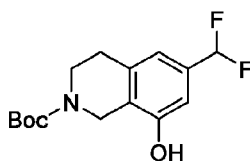
Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,586 g, 0,801 mmol) en una porción a una mezcla desgasificada de 8-bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (5,8 g, 16,01 mmol), bispinacolato diboro (8,13 g, 32,0 mmol) y acetato de potasio (6,29 g, 64,1 mmol) en dioxano (60 ml) a ta y se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 7,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-5 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (6,5 g, 99 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 410,23 (M+1, 100 %).

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



Se añadió peryodato de sodio (10,19 g, 47,6 mmol) a una solución de 6-(difluorometil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,50 g, 15,88 mmol) en una mezcla de disolventes, es decir, agua (11,5 ml, proporción: 1,000) y acetona (57,5 ml, proporción: 5) a ta. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a ta. Se añadió HCl acuoso 1 N (15,88 ml, 15,88 mmol) a ta y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). Se desecó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de metanol en diclorometano para proporcionar (2,3 g, 44,3 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 328,34 (M+).

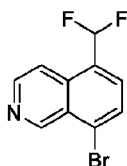
30 6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de ácido (2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)borónico (0,1 g, 0,306 mmol), peróxido de hidrógeno (0,031 ml, 0,306 mmol) y solución al 5 % de ácido cítrico (2,4 ml, 0,301 mmol) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,12 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,083 g, 91 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 300,40 (M+).

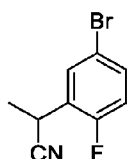
40

## 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina



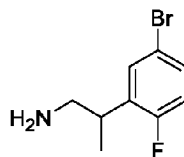
5 A una mezcla en agitación de 5-bromoisoquinolin-8-carbaldehído y 8-bromoisoquinolin-5-carbaldehído (88:12), que se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se presenta en el documento WO2007/79162, 2007, A1; (985 mg, 2,086 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DAST (2,76 ml, 20,86 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 11 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 0,717 g de una mezcla de 5-bromo-8-(difluorometil)isoquinolina y 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina. Esta mezcla se purificó por HPLC quiral preparativa (Chiralpak IG, caudal: 1,00 ml/min, Fase móvil A: HEX\_DEA al 0,1 %, Fase móvil B: IPA-MEOH\_DEA al 0,1 %, A\_B\_80\_20 a 276 nm) para proporcionar el isómero secundario, 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina (0,101 g, Tr = 7,14 min) y el isómero principal, 5-bromo-8-(difluorometil)isoquinolina (0,502 g, Tr = 7,98 min). La elucidación estructural se realizó basándose en la información presentada en el documento WO2007/079162. Isómero secundario: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8; 1,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 54,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 258,14, 259,96 (M<sup>+</sup>, M+2, 100 %). Isómero principal: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (c, J = 1,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,9; 0,9 Hz, 1H), 7,93-7,62 (m, 2H); LCMS m/z = 257,06, 259,77 (100 %).

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



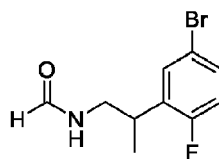
25 A una suspensión en agitación de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona (20 g, 92 mmol) y 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (21,59 g, 111 mmol) en DME (94 ml) se le añadió KO<sup>t</sup>Bu (20,68 g, 184 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 26 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) con elución isocrática de acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (18 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

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



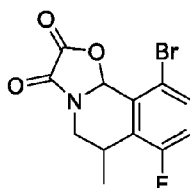
40 A una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanonitrilo (18 g, 79 mmol) en tetrahidrofurano (225 ml) se le añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (22,48 ml, 237 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se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

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



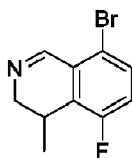
5 Una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-amina (14 g, 60,3 mmol) en formiato de etilo (24,55 ml, 302 mmol) se agitó a 55 °C durante 18 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener (15,5 g, 99 %) de un compuesto en bruto en forma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

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



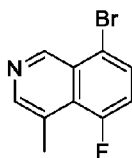
15 A una solución en agitación de N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil)formamida (13,6 g, 52,3 mmol) en DCM (460 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (5,03 ml, 57,5 mmol) a ta en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió cloruro de hierro (III) (10,18 g, 62,7 mmol) en lotes. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar (13,9 g, 85 %) de un compuesto en bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: m/z = 244,27 (M+2, 100 %).

20 8-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina



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

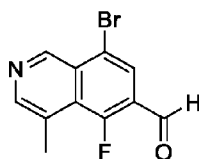
8-bromo-5-fluoro-4-metilisoquinolina



35 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina (8 g, 33,0 mmol) en dioxano (240 ml) se le añadió dióxido de manganeso (43,1 g, 496 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 101 °C durante 48 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>z</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 25 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3 g, 37,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z = 242,27 (M+2, 100 %).

40

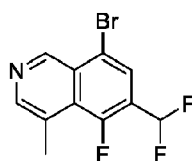
## 8-bromo-5-fluoro-4-metilisquinolin-6-carbaldehído



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

10

## 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisquinolina

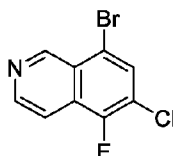


15 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-4-metilisquinolin-6-carbaldehído (3,5 g, 13,06 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió DAST (8,62 ml, 65,3 mmol) a 0 °C gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> dría (50 ml) y se agitó durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 3,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 20 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,8 g, 73,9 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 291,77 (M+1, 100 %).

20

## 8-bromo-6-cloro-5-fluoroisquinolina

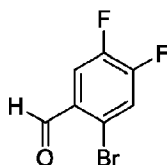
25



30 A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoroisquinolina (2 g, 8,85 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno) (8,52 ml, 13,27 mmol) a 78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió percloroetano (2,51 g, 10,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,22 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,160 g, 7 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 262,0 (M+2, 100 %).

35

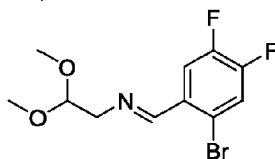
## 2-bromo-4,5-difluorobenzaldehído



40

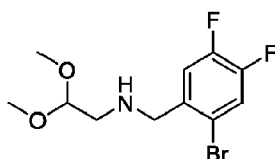
45 Una mezcla de (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol (15 g, 67,3 mmol), PCC (17,40 g, 81 mmol) en DCM (350 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío a 35 °C y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) con elución isocrática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

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



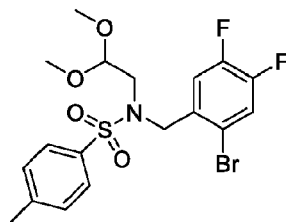
5 Una mezcla en agitación de 2-bromo-4,5-difluorobenzaldehído (10 g, 45,2 mmol) y 2,2-dimetoxietan-1-amina (5,71 g, 54,3 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó con un purgador Dean-Stark a 130 °C durante 4 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto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

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



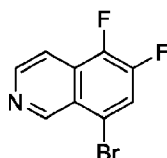
15 A una solución en agitación de (E)-1-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina (13,94 g, 45,2 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió borohidruro de sodio (2,57 g, 67,9 mmol) a ta en porciones y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente acetona (30 ml) a 0 °C. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 5%) de metanol en diclorometano para proporcionar (14 g, 99 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 310,28 (M+, 10 %).

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



25 A una solución en agitación de N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (14 g, 45,1 mmol) en DCM (180 ml) se le añadió piridina (18,26 ml, 226 mmol) a ta. La solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (14,63 g, 77 mmol) en DCM (71 ml) se añadió a la solución anterior gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 20,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (18 g, 86 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 488,0 (M+23, 100 %).

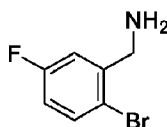
35 8-bromo-5,6-difluoroisoquinolina



40 A una suspensión en agitación de cloruro de aluminio (17,23 g, 129 mmol) en DCM (110 ml) se le añadió una solución de N-(2-bromo-4,5-difluorobencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (10 g, 21,54 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y DCM (250 ml) y se agitó durante 1 h. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 4 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 28,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS:

$m/z = 244,14$  ( $M^+$ , 100 %).

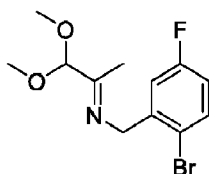
(2-bromo-5-fluorofenil)metanamina



5

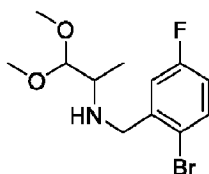
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en Organic Letters, 2018, vol. 20, n.º 2, págs. 441-444.

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



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

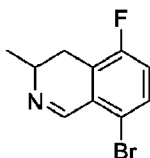
20 N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropan-2-amina



25 A una solución en agitación de (E)-N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropan-2-imina (41 g, 135 mmol) en metanol (700 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (6,12 g, 162 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente acetona (250 ml) en el matraz para inactivar la reacción a 0 °C. Se evaporó el disolvente al vacío para proporcionar 43 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (39 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS:  $m/z = 306,28$  ( $M^+$ , 15 %).

30

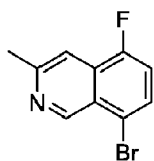
8-bromo-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



35 Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (43,5 ml, 653 mmol) a N-(2-bromo-5-fluorobencil)-1,1-dimetoxipropan-2-amina (20 g, 65,3 mmol) a -10 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a ta. La mezcla resultante se basificó con una solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  fría y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se desecó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 11,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (9 g, 56,9 %) del compuesto del título. LCMS:  $m/z = 242,02$  ( $M^+$ , 100 %).

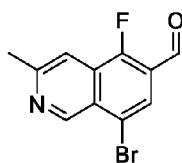
40

8-bromo-5-fluoro-3-metilisquinolina



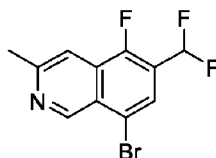
A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (9 g, 37,2 mmol) en dioxano (350 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió dióxido de manganeso (48,5 g, 558 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 101 °C durante 12 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 4,1 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (3,6 g, 40,3 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 240,02 (M<sup>+</sup>, 100 %).

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



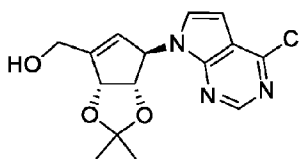
A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metilisoquinolina (3,60 g, 15 mmol) en THF (80 ml) se le añadió LDA (11,25 ml, 22,49 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente DMF (3,48 ml, 45,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,3 g, 32,3 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 268,08 (M<sup>+</sup>, 100 %).

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



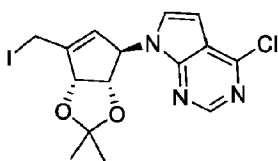
A una solución en agitación de 8-bromo-5-fluoro-3-metilisoquinolin-6-carbaldehído (0,800 g, 2,98 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DAST (1,971 ml, 14,92 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> fría (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 min. Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,82 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (0,65 g, 75 %) del compuesto del título. LCMS: m/z = 290,14 (M<sup>+</sup>, 100 %).

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



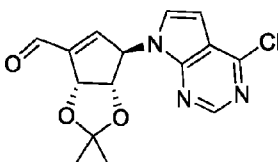
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo de reacción que se describe en Kenneth A. Jacobson *et al.*; "Purinergic Signalling" (2015) 11: 371-387.

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



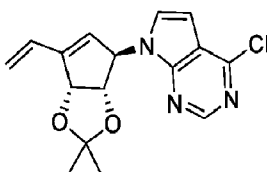
5 A una solución en agitación de imidazol (0,931 g, 13,67 mmol) y trifenilfosfina (2,119 g, 8,08 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió yodo (2,051 g, 8,08 mmol) lentamente. Se añadió una solución de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2 g, 6,22 mmol) en DCM (40 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 2,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 7 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1,91 g, 71,2 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 432,04 (M<sup>+</sup>)

15 (3aS,4R,6aR)-4-(4-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído



20 A una solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,50 g, 7,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,95 g, 9,32 mmol) en porciones y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se desecó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,71 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,97 (dt, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (dt, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 320,2 (M<sup>+</sup>, 100 %).

30 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

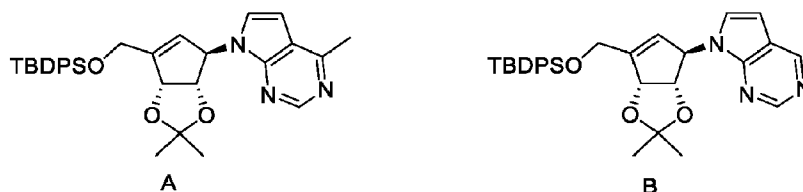


35 A una suspensión enfriada de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (5,03 g, 14,07 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C, se le añadió KHMDs 1 M en THF (14,07 ml, 14,07 mmol) lentamente y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió lentamente una solución de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído (1,8 g, 5,63 mmol) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, dando 2,1 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-7 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 45,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 5,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,81-5,75 (m, 2H), 5,57 (dd, *J* = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,66 (dt, *J* = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 318,09 (M<sup>+</sup>, 100 %).

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

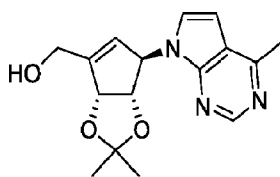
50 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-

pirrolo[2,3-d] pirimidina (B).



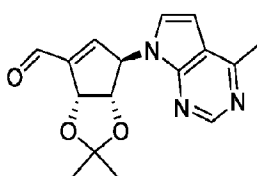
- 5 A una solución desgasificada de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 8,93 mmol) en dioxano (80 ml) y agua (10 ml), se le añadió fosfato de potasio tribásico (4,66 g, 26,8 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino) ferroceno]paladio (II) (0,582 g, 0,893 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (12,48 ml, 89 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml).  
 10 Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 4,3 g de compuesto en bruto. Este residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 20%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título, A (3,2 g, 66 %) y B (0,75 g, 15,98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H de A (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,83 (s, 1H), 7,71 (tt, *J* = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS *m/z* = 540,4 (*M*+1; 100 %); RMN de <sup>1</sup>H de B (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,71 (tt, *J* = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,53-7,35 (m, 6H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 5,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); LCMS *m/z* = 526,44 (*M*+1; 100 %).

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



- 25 A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,20 g, 5,93 mmol) en THF (20 ml), se le añadió lentamente TBAF (8,89 ml, 8,89 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 100 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,90-5,78 (m, 2H), 5,41 (ddd, *J* = 5,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS *m/z* = 302,21 (*M*+1; 100 %).

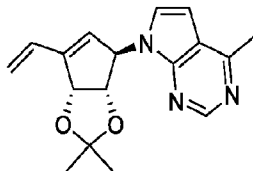
(3aS,4R,6aR)-2,2-Dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído.



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

3,6 Hz, 1H), 6,00 (dt,  $J = 2,7, 1,4$  Hz, 1H), 5,76 (dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz, 1H), 4,87 (dt,  $J = 5,9, 1,1$  Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS  $m/z = 300,15$  ( $M+1$ ; 100 %)

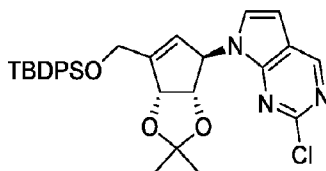
5 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

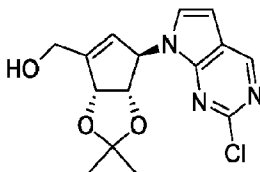
10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 7,01 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,68-6,53 (m, 2H), 5,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 5,56 (dd,  $J = 6,0, 1,4$  Hz, 1H), 5,47 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,65 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS  $m/z = 298,5$  ( $M+1$ ; 100 %).

15 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



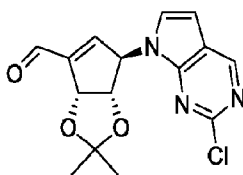
20 A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (sintetizado según Tetrahedron, 2007, vol. 63, n.º 39, págs. 9836-9841, 1,2 g, 2,83 mmol) en THF (15 ml) se le añadió 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,738 g, 4,80 mmol), trifenilfosfina (2,59 g, 9,89 mmol) y DIAD (1,923 ml, 9,89 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 15%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 69,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,70 (ddt,  $J = 6,6, 5,0, 1,5$  Hz, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 6,94 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,84 (dt,  $J = 19,8, 2,2$  Hz, 2H), 5,30 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); LCMS  $m/z = 560,3$  ( $M+$ ; 100 %).

30 (3aR,6R,6aS)-6-(2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



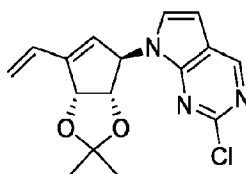
35 A una solución agitada de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 0,893 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió TBAF (1,250 ml, 1,250 mmol) lentamente y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 5,92-5,62 (m, 2H), 5,47 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,69 (dt,  $J = 5,6, 0,9$  Hz, 1H), 4,59-4,37 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS  $m/z = 321,09$  ( $M+$ ; 100 %).

45 (3aR,6R,6aS)-6-(2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído



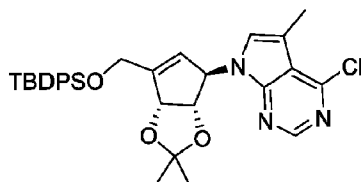
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  9,99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

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



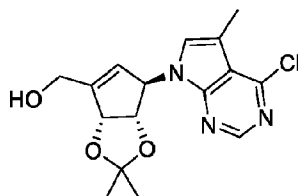
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8,82 (s, 1H),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

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



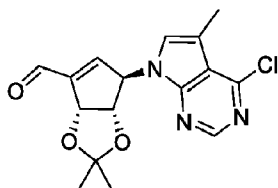
A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (5,0 g, 11,78 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió trifenilfosfina (9,27 g, 35,3 mmol) seguido de la adición lenta de DIAD (6,87 ml, 35,3 mmol) y se agitó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

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



A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (4 g, 6,97 mmol) en THF (50 ml) se le añadió TBAF (8,36 ml, 8,36 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se calentó la reacción a  $t_a$  y se agitó durante 16 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 2,7 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (del 0 al 70 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS:  $m/z = 336,1$  ( $M^+$ , 100 %).

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

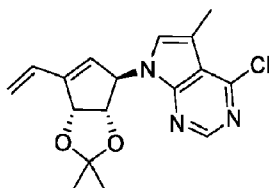


5

A la solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,1 g, 6,25 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,18 g, 7,50 mmol) en porciones a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una mezcla saturada 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> y tiosulfato de sodio (100 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,8 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 71,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 5,97-5,96 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 6,0, 1,4 Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 2,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

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

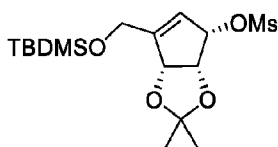
20



A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,712 g, 4,79 mmol) en THF (50 ml) se le añadió KHMDS (4,79 ml, 4,79 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Una solución de (3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído (1,0 g, 3,00 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente y se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 1,3 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 10 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 70,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 17,6; 10,8 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,66-5,55 (m, 2H), 5,42 (dd, *J* = 10,8; 1,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

35

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

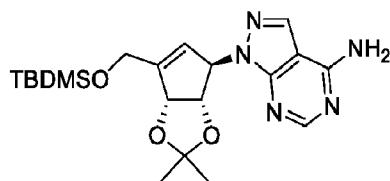


40

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

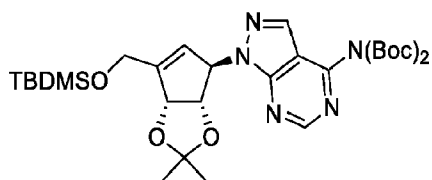
1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

45



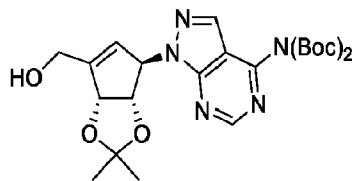
5 A una suspensión en agitación de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,785 g, 13,21 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (0,581 g, 14,53 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Una solución de metanosulfonato de (3aR,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (5,00 g, 13,21 mmol) en DMF (25 ml) se añadió lentamente a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con etil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La capa orgánica se separó, se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, dando 3,5 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe<sup>®</sup> Rf con elución en gradiente (0-60 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 38,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,43 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (d, J = 3,6 Hz, 6H); LCMS m/z = 417,23 (M<sup>+</sup>; 100 %).

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



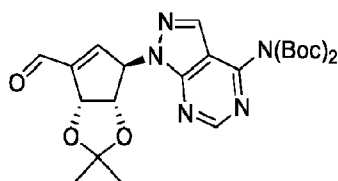
20 A una solución en agitación de 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,1 g, 5,03 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trietilamina (2,103 ml, 15,09 mmol), DMAP (0,061 g, 0,503 mmol) a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

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



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

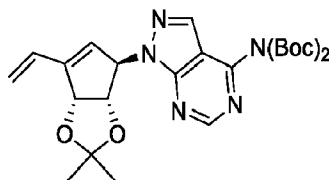
40 (*tert*-Butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-formil-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo)carbamato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de

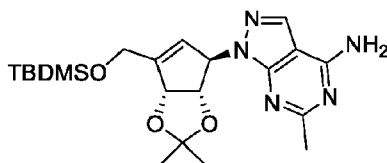
(3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído. LCMS m/z = 502,44 (M+; 20 %).

5 (tert-Butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de tert-butilo



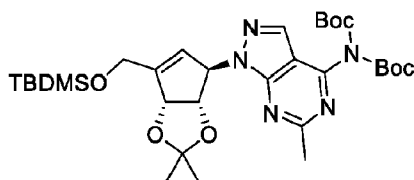
10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. LCMS m/z = 500,49 (M+; 20 %).

15 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



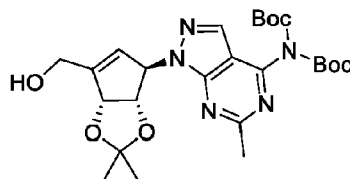
20 A una solución en agitación de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,788 g, 5,28 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (0,317 g, 7,92 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Una solución de metanosulfonato de (3aR,4S,6aR)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo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

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



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

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

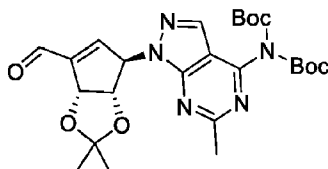


45 A una solución en agitación de (tert-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de tert-butilo (2,0 g) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (4,43 ml, 4,43 mmol) lentamente y se agitó a ta durante 15 h. Los volátiles se

evaporaron al vacío para dar 1,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 67,1 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 518,07 (M+1).

5

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



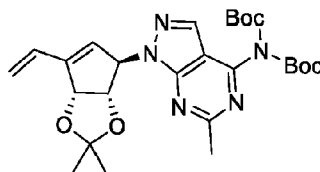
10

A una solución en agitación de (*terc*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,10 g) en DCM (25 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,61 g, 8,50 mmol) en porciones a *ta* y se agitó durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a *ta* y se agitó durante 3 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 1,2 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 515,57 (M+).

15

20

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



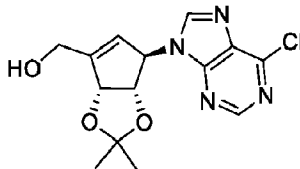
25

A una solución en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,039 g, 2,91 mmol) en THF (3 ml) se le añadió KHMDS (2,91 ml, 2,91 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó durante 3 min. Una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-6-formil-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,75 g) en THF (3 ml) se añadió lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,6 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® Rf con elución en gradiente (del 0 al 10%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 62,9 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 514,30 (M+1).

30

35

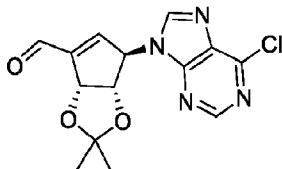
((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-il)metanol



40

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

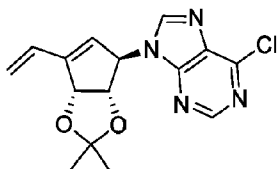
(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(6-Cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-carbaldehído



45

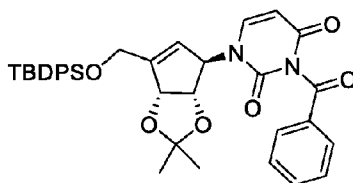
A una solución en agitación de ((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol (2,1 g, 6,51 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,31 g, 7,81 mmol) en porciones y se agitó durante 16 h.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

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



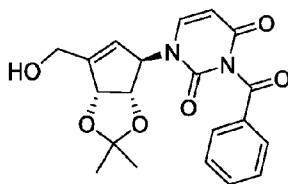
A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,278 g, 0,779 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se le añadió KHMDS 1 M (0,779 ml, 0,779 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción a de -10 °C a -15 °C y se añadió lentamente una solución de (3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído (0,1 g, 0,312 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 10 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 0,31 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó por combiflash con elución en gradiente (0-15 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 21,13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 17,6; 10,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 17,5; 1,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 5,9; 1,1 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS m/z = 319,4 (M+, 20 %)

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



A una suspensión en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (1 g, 2,355 mmol), trifenilfosfina (1,544 g, 5,89 mmol) y 3-benzoilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,018 g, 4,71 mmol) en THF seco (20 ml), se le añadió una solución de DEAD (0,932 ml, 5,89 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h y después el disolvente se eliminó al vacío. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-40 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 40,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,73-7,57 (m, 6H), 7,56-7,38 (m, 7H), 5,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 5,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (s, 9H). LCMS m/z = 623,09 (M+, 50 %).

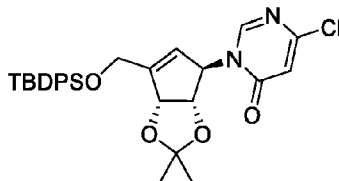
3-Benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



A una solución en agitación de 3-benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,250 g, 0,401 mmol) en metanol (3 ml), se le añadió fluoruro de amonio (0,074 g, 2,007 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de la finalización

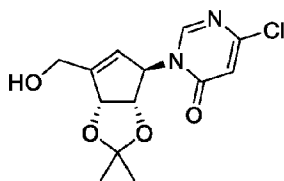
de la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (0-2 %) de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-8,00 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 5,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 5,1; 2,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LCMS m/z = 385,2 (M+1; 70 %).

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



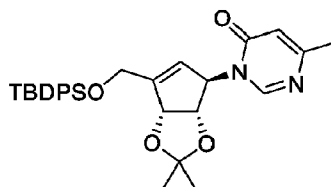
15 A una suspensión en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (5,0 g, 11,78 mmol), trifenilfosfina (9,27 g, 35,3 mmol) y 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (2,61 g, 20,02 mmol) en THF seco (180 ml) se le añadió DIAD (6,87 ml, 35,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h y después el disolvente se eliminó al vacío. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 20%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (5,22 g, 83 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 539,20 (M+2).

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



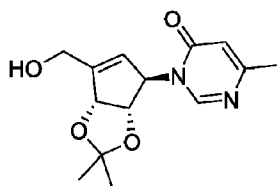
25 A una solución de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona (5,2 g, 9,68 mmol) en THF (50 ml) se le añadió TBAF (13,55 ml, 13,55 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 55 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,3 g, 80 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 299,27 (M+1).

35 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



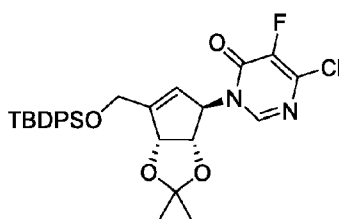
40 A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2,00 g, 4,71 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió 6-metilpirimidin-4(3H)-ona (0,545 g, 4,95 mmol), trifenilfosfina (3,09 g, 11,78 mmol) y la adición lenta de DEAD (1,864 ml, 11,78 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 30 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 60,8 %). LCMS 517,2 (M+)

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



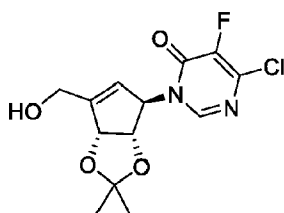
5 A una solución en agitación de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (1,42 g, 2,75 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TBAF (4,40 ml, 4,40 mmol) lentamente y se agitó a ta durante 3 h. Los volátiles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

10 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona



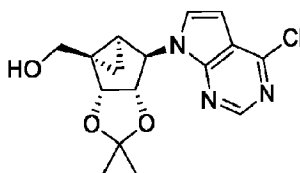
15 A una solución en agitación de (3aS,4S,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2,00 g, 4,71 mmol) en tolueno (50 ml) a 0 °C se le añadió 6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (0,735 g, 4,95 mmol), trifenilfosfina (3,09 g, 11,78 mmol) seguido de la adición lenta de DEAD (1,864 ml, 11,78 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante 2,5 h. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 2,5 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna redise<sup>®</sup> R<sub>ε</sub> con elución en gradiente (del 0 al 15%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2,1 g, 80 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,43 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 5,8; 1,4 Hz, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 1,37 (d, J = 15,4 Hz, 6H), 1,10 (s, 9H).

25 6-cloro-5-fluoro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



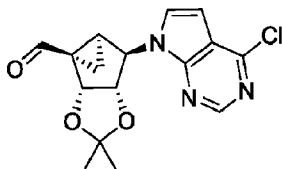
30 A una solución en agitación de 3-((3aS,4R,6aR)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (2,10 g, 3,78 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TBAF (6,05 ml, 6,05 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó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

40 ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)-2,2-dimetilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d] [1,3]dioxol-3b-il)metanol



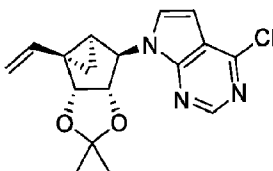
El compuesto del título se preparó mediante un protocolo de reacción análogo al descrito en el documento WO2006/091905 A1.

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



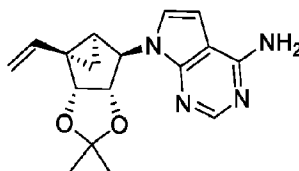
- 10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo un protocolo de reacción análogo al descrito en la preparación de (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$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

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



- 20 A una suspensión en agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (24,62 g, 68,9 mmol) en THF (200 ml), se le añadió KHMDS 1 M en THF (68,9 ml, 68,9 mmol) a 25 °C y se agitó durante 10 min. La suspensión de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C y una solución de (3aR,3bS,4aS, 5R,5aS)-5-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-carbaldehído (9,2 g, 27,6 mmol) en THF (80 ml) se  
25 añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y se desecó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 11 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup>  $R_e$  con elución en gradiente (del 0 al 20%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (7 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,86 (dd,  $J = 17,3, 10,6$  Hz, 1H), 5,39-5,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,18 (dd,  $J = 10,6, 0,9$  Hz, 1H), 4,59 (dd,  $J = 7,1, 1,6$  Hz, 1H), 1,77 (ddd,  $J = 9,3, 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,49 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (ddd,  $J = 9,3, 5,6, 1,6$  Hz, 1H); LCMS  $m/z = 332,28$  ( $M^+$ , 50 %).

- 35 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.



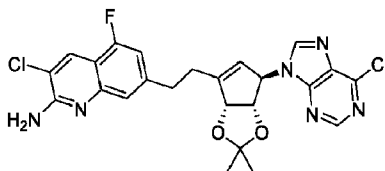
- 40 Una mezcla de 4-cloro-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3 g, 9,04 mmol) y amoníaco ac. (19,57 ml, 904 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 130 °C en una bomba de acero durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre  
45  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 4,1 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash ( $R_f$ 200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup>  $R_r$  con elución en gradiente (del 0 al 3%) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,96 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,86 (dd,  $J = 17,4, 10,7$  Hz, 1H), 5,33 (dd,  $J = 7,2, 1,3$  Hz, 1H), 5,23 (dd,  $J = 17,4, 1,3$  Hz, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,50 (dd,  $J = 7,1, 1,6$  Hz, 1H), 1,70 (ddd,  $J = 9,3, 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 1H),

- 50

1,19 (s, 3H), 1,10 (ddd,  $J = 9,1, 5,1, 1,5$  Hz, 1H); LCMS  $m/z = 313$  (M+1, 100 %).

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

5



6-Cloro-9-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purina (0,11 g, 0,345 mmol) en 9-BBN (0,5 molar, 3,45 ml, 1,725 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, luego, se añadió fosfato de potasio tribásico (0,366 g, 1,725 mmol) en agua (0,5 ml), y se agitó durante 20 min. Se añadió una solución de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,086 g, 0,311 mmol) en THF (1 ml), seguida de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,025 g, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,15 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> R<sub>i</sub> con elución en gradiente (del 0 al 2,7 %) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,077 g) en forma de un semisólido incoloro. LCMS  $m/z = 514,8$  (M+, 100 %).

10

15

20

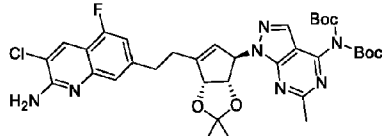
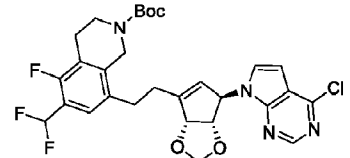
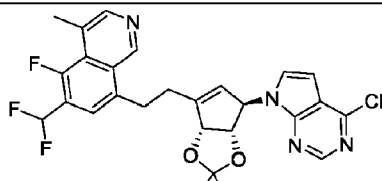
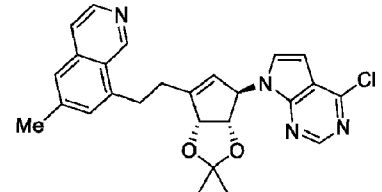
Los productos intermedios de la tabla 1 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina usando materiales de partida apropiados y a temperatura adecuada.

Tabla 1:

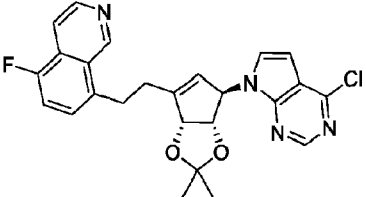
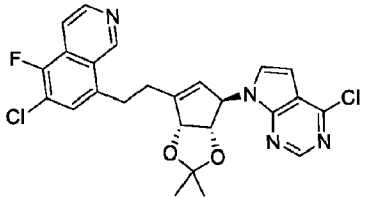
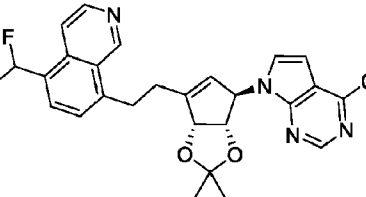
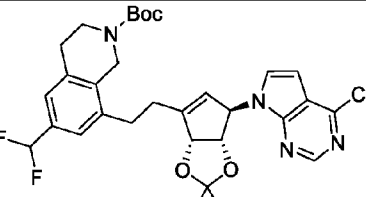
Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
	<i>tert</i> -Butil ( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 10,4$ Hz,
(1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)( <i>tert</i> -butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato y 7-Bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina	1H), 6,01 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,58 (s, 18H) 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS $m/z = 696,73$ (M+, 100 %).
	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-Bromo-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,53 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,08 (c, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,68 (c, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS $m/z = 497,2$ (M+, 100 %).
3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina		

25

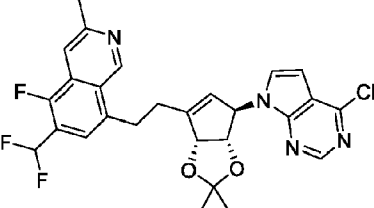
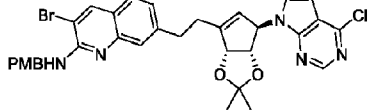
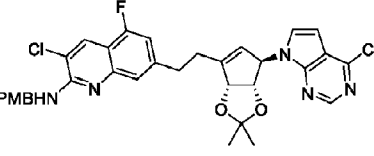
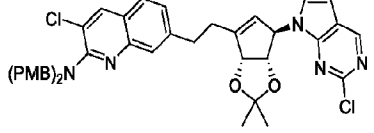
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(<i>tert</i>-butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p>(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de <i>tert</i>-butilo y 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,50 (s, 18H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 710,40 (M<sup>+</sup>)</p>
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 5,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 17,4; 6,9 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); LCMS m/z = 618,96 (M<sup>+</sup>, 10 %).</p>
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,61-7,28 (m, 3H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,81-2,66 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 529,44 (M<sup>+</sup>, 100 %).</p>
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-metilisoquinolina</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-metilisoquinolina</p>	<p>LCMS m/z = 461,2 (M<sup>+</sup>, 100 %).</p>

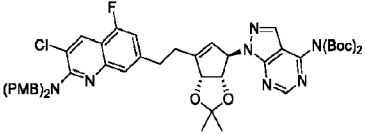
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina</p>	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-5-fluoroisoquinolina	LCMS m/z = 465,1 (M+, 100 %).
 <p>6-cloro-8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina</p>	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-cloro-5-fluoroisoquinolina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (d, J = 2,1 Hz, 3H); LCMS m/z = 499,31 (M+, 100 %).
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-(difluorometil)isoquinolina</p>	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-5-(difluorometil)isoquinolina	LCMS m/z = 497,24 (M+, 10 %).
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,67 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 3,1 Hz, 12H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 601,40 (M+).

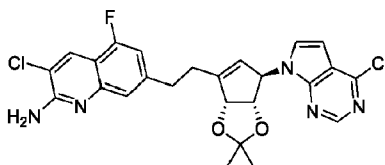
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolina</p>	4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolina	LCMS m/z = 529,32 (M+1, 100 %).
 <p>3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	4-Cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 3-bromo-7-yodo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,67 (tt, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 661,5 (M+, 100 %).
 <p>3-Cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	4-Cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-bromo-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,64 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 634,47 (M+, 100 %).
 <p>3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	2-Cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-Bromo-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 4H), 6,87-6,78 (m, 4H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 737,2 (M+, 100 %).

(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p data-bbox="220 477 683 640">(1-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(<i>tert</i>-butoxicarbonil)carbamato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p data-bbox="715 338 1086 555">(tert-butoxicarbonil)(1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)carbamato de <i>tert</i>-butilo y 7-Bromo-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p data-bbox="1114 338 1422 707">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,90-6,81 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,02 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,50 (s, 18H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 936,12 (<i>M</i><sup>+</sup>, 100 %).</p>

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



5

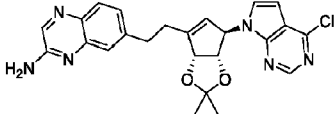
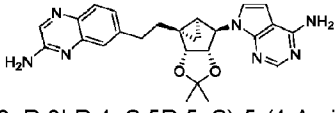
4-Cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,242 g, 0,762 mmol) en 9-BBN (0,5 molar, 4,36 ml, 2,178 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, después se añadió fosfato potásico tribásico (0,578 g, 2,72 mmol) en agua (0,5 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió una solución de 7-bromo-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,150 g, 0,544 mmol) en THF (0,5 ml), seguido de dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,035 g, 0,054 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,345 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>f</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 35 %) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 57,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS *m/z* = 514,2 (*M*<sup>+</sup>, 100 %).

20

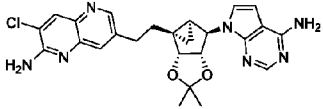
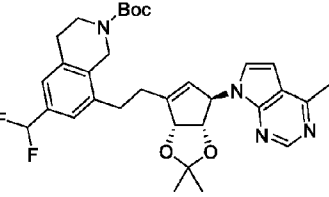
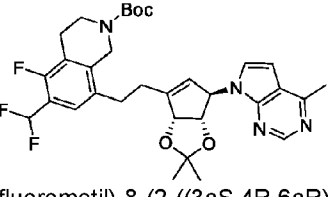
Los intermedios de la tabla 2 se sintetizaron por un protocolo de reacción análogo al que se usó para la preparación de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina usando materiales de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

25

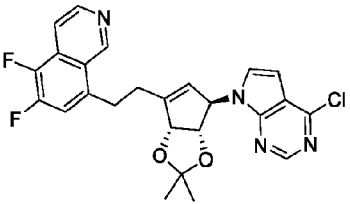
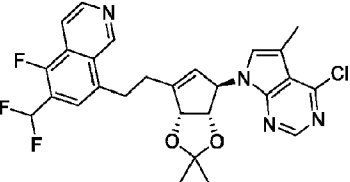
Tabla 2:

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 7-Bromoquinoxalin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        8,65 (s, 1H),        8,25 (s, 1H),        7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H),        7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H),        7,29 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H),        7,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H),        6,93 (s, 2H),        6,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H),        5,67 (s, 1H),        5,57-5,50 (m, 1H),        5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H),        4,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H),        3,11-2,96 (m, 2H),        2,73-2,58 (m, 2H),        1,39 (s, 3H),        1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 463,17 (M<sup>+</sup>, 10 %).</p>
 <p>7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)quinoxalin-2-amina</p>	<p>7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa [3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina y 7-Bromoquinoxalin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ        8,22 (s, 1H),        8,08 (s, 1H),        7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H),        7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H),        7,26 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H),        7,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H),        7,01 (s, 2H),        6,89 (s, 2H),        6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H),        5,22 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 1H),        5,02 (s, 1H),        4,52 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H),        2,92-2,79 (m, 2H),        2,35-2,23 (m, 1H),        1,72-1,60 (m, 1H),        1,53-1,42 (m, 4H),        1,20 (s, 3H),        0,94 (t, J = 4,7 Hz, 1H),        0,77-0,70 (m, 1H). LCMS m/z = 458,23 (M<sup>+</sup>, 10 %).</p>

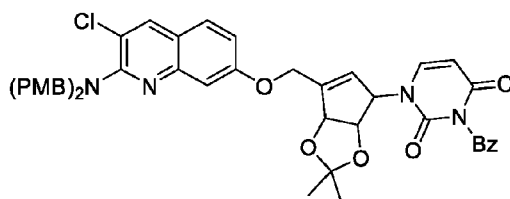
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina</p>	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimetil-3b-vinilhexahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina y 7-bromo-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina	LCMS m/z = 492,24 (M+, 10 %).
 <p>6-(Difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,88 (s, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 9H), 2,84-2,66 (m, 1H), 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 12H), 1,39 (s, 3H); LCMS m/z = 580,70 (M+, 20 %).
 <p>6-(Difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,97 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 12H), 1,48-1,36 (m, 6H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 598,96 (M+, 20 %).

(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5,6-difluoroisoquinolina</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidina y 8-bromo-5,6-difluoroisoquinolina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 11,9; 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,74-5,69 (m, 2H), 5,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 15,0; 7,6 Hz, 1H), 3,46 (dt, J = 15,2; 7,9 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 482,61 (M<sup>+</sup>, 90 %).</p>
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina</p>	<p>4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-vinil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidina y 8-bromo-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,73-5,65 (m, 2H), 5,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 529,32 (M<sup>+</sup>, 100 %).</p>

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



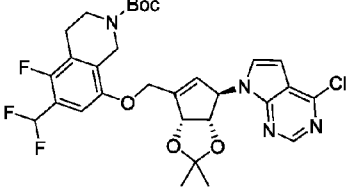
- 5 A una solución en agitación de 3-benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,080 g, 0,208 mmol), 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol (0,151 g, 0,333 mmol) y trifetilfosfina (0,164 g, 0,624 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió DIAD (0,121 ml, 0,624 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 14 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,21 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> R<sub>i</sub> con elución en gradiente (del 0 al 1 %) de metanol en diclorometano para proporcionar (0,14 g, 82 %) del compuesto del título. LCMS m/z = 819,05 (M<sup>+</sup>; 100 %).
- 10
- 15 Los intermedios en la tabla 4 se sintetizaron mediante un protocolo de reacción análogo al usado para la preparación de 3-benzoil-1-(6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona usando los materiales de partida apropiados. En algunos ejemplos en lugar de DIAD, también se puede usar DEAD.

20

Tabla 4:

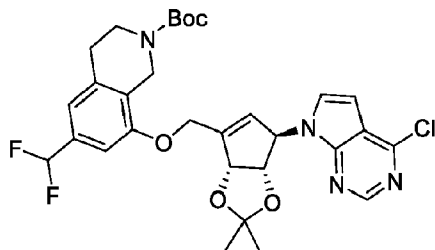
Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H y LCMS
<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona</p>	3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 4H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 4H), 6,58 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,94-4,75 (m, 3H), 4,60 (s, 4H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). LCMS m/z = 713,11 (M <sup>+</sup> , 50 %)
<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona</p>	6-cloro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	LCMS m/z = 733,28 (M <sup>+</sup> , 70 %)
<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona</p>	6-cloro-5-fluoro-3-((3aS,4R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y 2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-ol	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 4H), 6,76 (dd, J = 11,0; 2,3 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 3H), 4,61 (s, 4H), 3,81 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); LCMS m/z = 751,3 (M <sup>+</sup> , 100 %)

(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuestos intermedios usados	Datos de RMN de <sup>1</sup> H y LCMS
 <p data-bbox="217 521 651 676">8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p data-bbox="673 329 1058 539">((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metanol y 6-(difluorometil)-5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p data-bbox="1064 329 1433 383">LCMS m/z = 620,84 (M<sup>+</sup>, 100 %)</p>

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

5



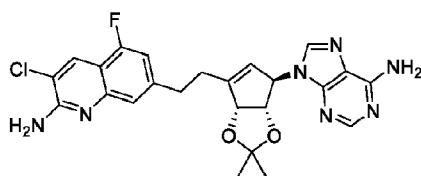
A una solución en agitación de 6-(difluorometil)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,834 mmol) en DMF (volumen: 5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (306 mg, 0,938 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 4-cloro-7-((3aS,4R,6aR)-6-(yodometil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (450 mg, 1,042 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 0,52 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>i</sub> con elución en gradiente (del 0 al 20%) de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 63,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 603,4 (M<sup>+</sup>).

10

15

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

20



Una mezcla de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina (0,300 g, 0,473 mmol), amoniaco ac. al 25 % (4,09 ml, 47,3 mmol) y dioxano (4 ml) se calentó a 120 °C durante 18 h en una bomba de acero. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>i</sub> con elución en gradiente (del 0 al 5%) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 496,42 (M<sup>+</sup>, 20 %).

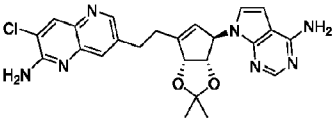
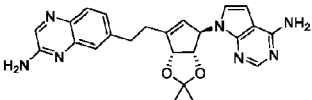
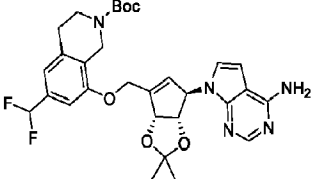
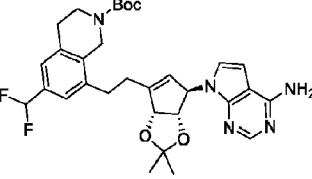
25

30

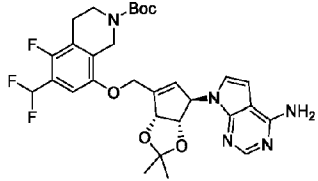
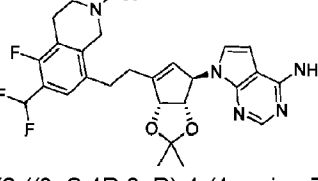
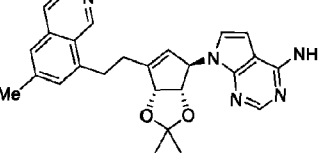
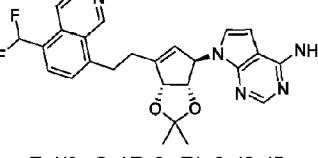
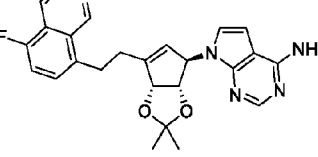
Los intermedios de la tabla 5 se sintetizaron mediante un protocolo de reacción análogo al usado para la preparación de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina usando los materiales de partida apropiados.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

35

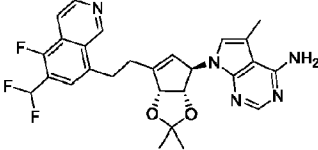
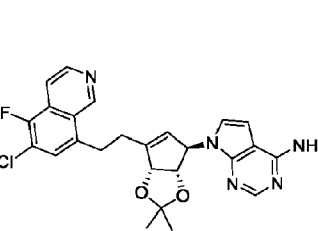
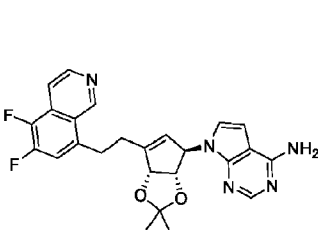
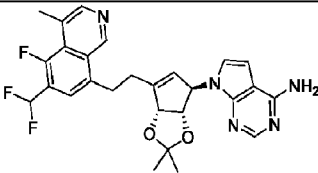
Tabla 5:

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina</p>	3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-1,5-naftiridin-2-amina	LCMS m/z = 478,1 (M+1; 50 %).
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina</p>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,37-6,31 (m, 2H), 5,52 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 444,29 (M+, 30 %).
 <p>8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS m/z = 583,95 (M+).
 <p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS m/z = 582,26 (M+1).

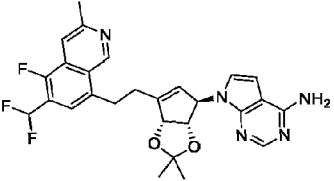
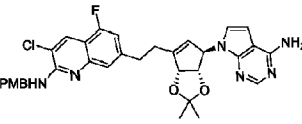
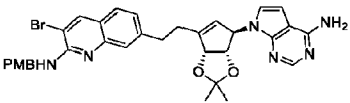
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,06 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,93-5,76 (m, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 5,43 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,74 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 602,30 (M+1).
 <p>8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (56 mg, 0,090 mmol)	LCMS <i>m/z</i> = 500,31 (M-100, 2 %).
 <p>7-(((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metilisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-metilisoquinolina	LCMS <i>m/z</i> = 442,3 (M+, 80 %).
 <p>7-(((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)isoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-(difluorometil)isoquinolina	LCMS <i>m/z</i> = 478,1 (M+, 10 %).
 <p>7-(((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina	LCMS <i>m/z</i> = 446,2 (M+, 80 %).

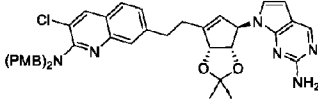
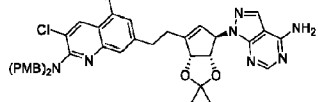
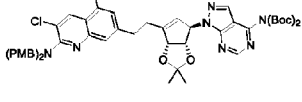
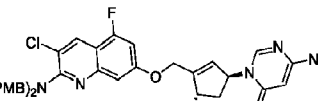
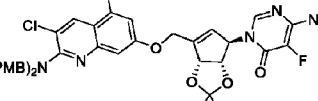
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolina</p>	<p>LCMS: m/z = 510,44 (M+1, 100 %)</p>
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>6-cloro-8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroisoquinolina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 5,42 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,71 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS: m/z = 479,92 (M+, 100 %).</p>
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5,6-difluoroisoquinolina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,65 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 11,8, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,73 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,41 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS: m/z = 464,36 (M+1, 20 %)</p>
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolina</p>	<p>LCMS: m/z = 510,30 (M+, 100 %).</p>

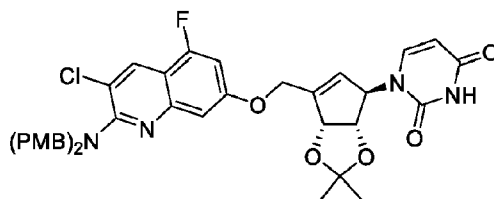
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metilisquinolina</p>	<p>LCMS: m/z = 510,31 (M+1, 20 %)</p>
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,49 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,4 Hz, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (sept., <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,62 (dt, <i>J</i> = 16,2, 7,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 615,3 (M+; 100 %).</p>
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 2H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (c, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (dd, <i>J</i> = 16,7, 8,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 642,72 (M+, 20 %).</p>

(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,3; 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 6,86-6,78 (m, 4H), 6,26 (s, 2H), 6,23 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,37 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 717,84 (M<sup>+</sup>, 50 %).</p>
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>		<p>LCMS <i>m/z</i> = 736,34 (M<sup>+</sup>, 50 %).</p>
 <p>6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloropirimidin-4(3H)-ona</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 4H), 6,70 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,71 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,68 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).</p>
 <p>6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona</p>	<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona</p>	<p>LCMS: <i>m/z</i> = 732,11 (M<sup>+</sup>)</p>

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

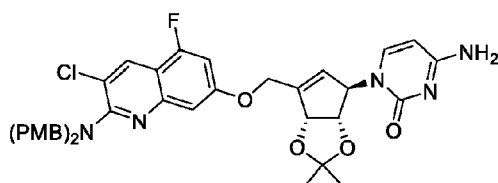


5

3-Benzoil-1-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1 g, 1,221 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico 7 N (52,3 ml, 366 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al

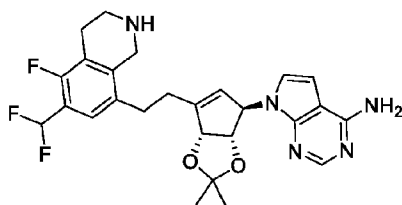
vacío para dar 0,85 g de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (Ri200, Teledyne/Isco) sobre una columna redisepe® R<sub>r</sub> con elución en gradiente (0-12 %) de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 57,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 5,45 (dd, J = 8,0; 2,3 Hz, 1H), 5,34-5,25 (m, 2H), 4,99-4,83 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). LCMS m/z = 715,21 (M<sup>+</sup>; 100 %).

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



Una mezcla de 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,500 g, 0,699 mmol), DMAP (0,171 g, 1,398 mmol), trietilamina (0,195 ml, 1,398 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (0,423 g, 1,398 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) se agitó a 25 °C durante 20 h y a continuación a 80 °C durante 2 h. Después de la adición de amoníaco ac. al 30 % (12,10 ml, 559 mmol), la mezcla se agitó más durante 5 h. Se añadieron diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) y el sólido precipitado se eliminó por filtración y se desecó al vacío para obtener el compuesto del título (0,25 g, 50,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,38-7,18 (m, 5H), 7,19-6,97 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 5,68 (s, 1H), 5,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,01-4,81 (m, 2H), 4,55 (s, 5H), 3,71 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS m/z = 714,2 (M<sup>+</sup>; 100 %).

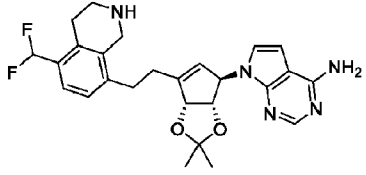
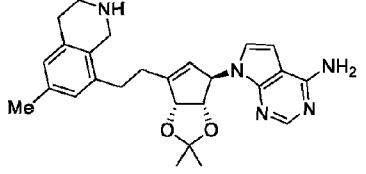
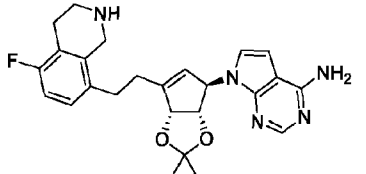
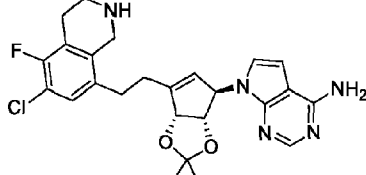
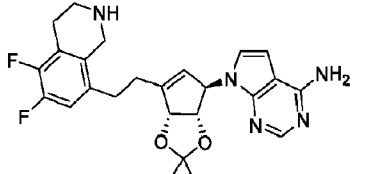
7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



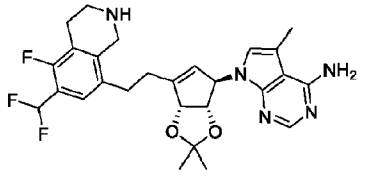
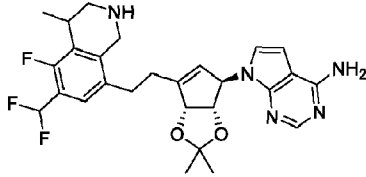
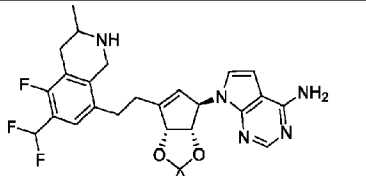
A una solución en agitación de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,33 g, 2,68 mmol) en ácido acético (28 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,355 g, 9,39 mmol) en porciones a ta y se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó al vacío a 40 °C. Este residuo se diluyó con DCM (30 ml) y se basificó con una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 1,23 g del compuesto en bruto, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,33 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,65 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 4H); LCMS: m/z = 499,54 (M<sup>+</sup>).

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

Tabla 6:

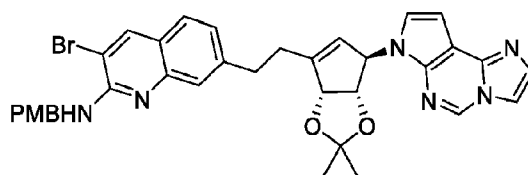
Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(difluorometil)isoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,86-2,77 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 482,24 (M <sup>+</sup> , 20 %).
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metilisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	LCMS <i>m/z</i> = 446,3 (M <sup>+</sup> , 50 %)
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	LCMS <i>m/z</i> = 450,2 (M <sup>+</sup> , 50 %).
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-cloro-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 484,04 (M <sup>+</sup> , 100 %).
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-difluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,07 (s, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,66 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> = 468,36 (M <sup>+</sup> 1)

(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,03 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 54 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 2,71-2,63 (m, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,30 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LCMS: m/z = 513,55 (M+, 25 %)
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(Difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metilisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	La mezcla isomérica se separó por HPLC quiral preparativa. Chiral pak IG, 30 x 250 mm, columna de 5 μ; Caudal: 40 ml/min, Bomba A: Dietilamina al 0,1 % en hexano, Bomba B: IPA: DCM (1:1); A: B = 60:40 a 225 nm.  Isómero 1: (Pico 1, Tr = 9 min) LCMS: m/z = 513,07 (M+, 100 %) Isómero 2: (Pico 2, Tr = 10,3 min) LCMS: m/z = 513,07 (M+, 100 %)
 <p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-7-fluoro-3-metilisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	La mezcla isomérica se separó por HPLC quiral preparativa. Chiral pak ID, 30 x 250 mm, columna de 5 μ; Caudal: 40 ml/min, Bomba A: Dietilamina al 0,1 % en acetonitrilo, Bomba B: Dietilamina al 0,1 % en metanol; A:B = 95:5 a 225 nm  Isómero 1: (Pico 1 Tr = 4,7 min) LCMS m/z = 514,36 (M+1; 20 %) Isómero 2: (Pico 2, Tr = 5,3 min) LCMS: m/z = 514,36 (M+1; 20 %)

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

5



Una mezcla de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina (0,050 g, 0,078 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,033 ml, 0,234 mmol), EtOH (0,5 ml, proporción: 1,000) y agua (0,500 ml, proporción: 1,000) se calentó a 60 °C durante 6 h. Se añadieron agua y NaHCO<sub>3</sub> ac. a la mezcla de reacción y se extrajeron con EtOAc (50 ml x 2). El extracto orgánico combinado se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 0,065 g del compuesto en bruto. El residuo obtenido se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 3%) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 73,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,03 (tc, J = 14,3, 7,4 Hz, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 665,3 (M+, 60 %).

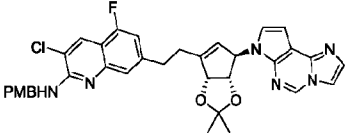
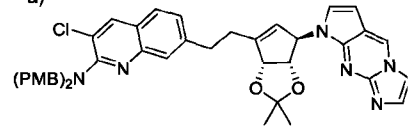
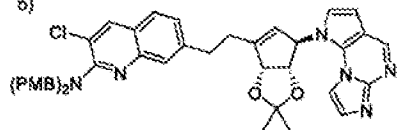
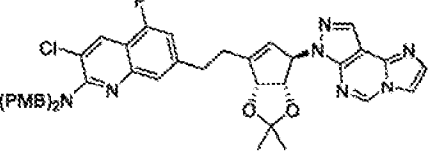
10

15

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

5

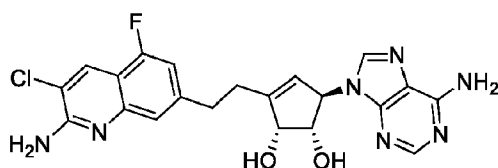
Tabla 7:

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,64 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 4,45 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 639,84 (M <sup>+</sup> ; 100 %).
<p>a)</p>  <p>a) 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p> <p>b)</p>  <p>b) 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(1H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,2-e]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	a) LCMS <i>m/z</i> = 741,59 (M <sup>+</sup> ; 50 %) b) LCMS <i>m/z</i> = 741,78 (M <sup>+</sup> ; 100 %)
 <p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	LCMS <i>m/z</i> = 760,2 (M <sup>+</sup> ; 100 %).

## Ejemplos

10

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



5 La mezcla de 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoroquinolin-2-amina (0,05 g, 0,101 mmol) en TFA (1,5 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se desecó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, dando 0,12 g de compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñ<sup>®</sup> R<sub>f</sub> con elución en gradiente (del 0 al 15%) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 41,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,09-6,92 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 3H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H); LCMS m/z = 456,23 (M<sup>+</sup>, 50 %).

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

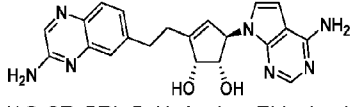
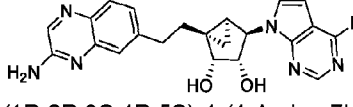
25 Condiciones ácidas: YMC ODS-A, 50 x 250 mm, 10μ; Caudal: 117 ml/min, Gradiente: Gradiente lineal de acuoso a orgánico; Acuoso: ácido fórmico al 0,1 % en agua: CH<sub>3</sub>CN (95:5), Orgánico: ácido fórmico al 0,1 % en agua:CH<sub>3</sub>CN (5:95) a 220 nm,

30 Condición básica: YMC Triart, 50 x 250 mm, 10μ; Caudal: 117 ml/min, Gradiente: Gradiente lineal de acuoso a orgánico; Acuoso: amoníaco al 0,1 % en agua:CH<sub>3</sub>CN (95:5), Orgánico: amoníaco al 0,1 % en agua:CH<sub>3</sub>CN (5:95) a 220 nm.

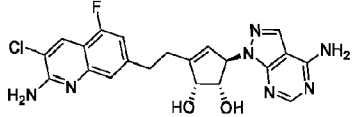
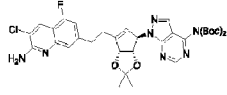
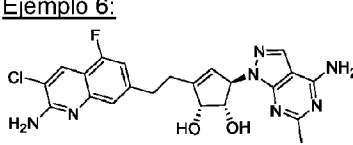
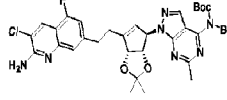
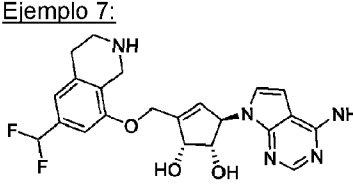
Tabla 8:

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

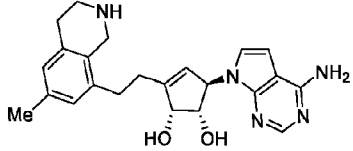
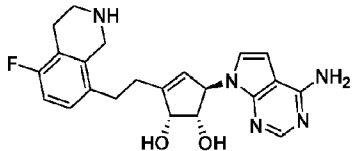
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<p><b>Ejemplo 3:</b></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 3)</p>	<p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)quinoxalin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H); LCMS m/z = 404,2 (M<sup>+</sup>; 20 %).</p>
<p><b>Ejemplo 4:</b></p>  <p>(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 4)</p>	<p>7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)quinoxalin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,70-0,54 (m, 1H); LCMS m/z = 417,16 (M<sup>+</sup>; 100 %).</p>
<p><b>Ejemplo 5:</b></p>		<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

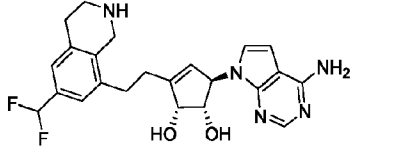
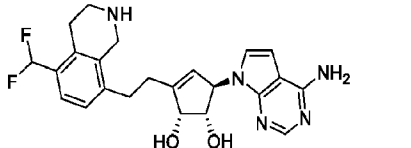
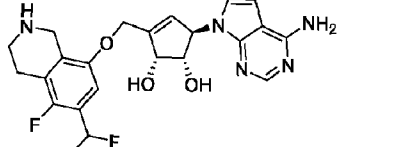
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5)</p>		<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66-5,57 (m, 1H), 5,51-5,45 (m, 1H), 4,95 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,6 Hz, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 456,29 (M<sup>+</sup>; 50 %).</p>
<p><b>Ejemplo 6:</b></p>  <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6)</p>		<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,87 (m, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (c, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,30 (c, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> = 470,17 (M<sup>+</sup>; 20 %).</p>
<p><b>Ejemplo 7:</b></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 7)</p>	<p>8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,02-6,88 (m, 6H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H), 4,56 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H).</p> <p>LCMS <i>m/z</i> = 444,23 (M+1; 40 %).</p>
<p><b>Ejemplo 8:</b></p>	<p>7-(((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-(2-(6-metil-1,2,3,4-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

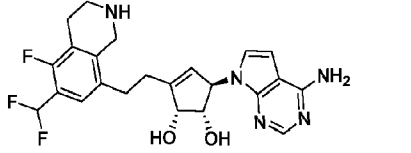
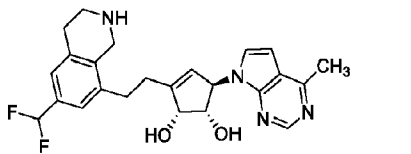
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 8)</p>	tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (dd, <i>J</i> = 8,6, 6,5 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,00 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,70-2,63 (m, 4H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,22 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 406,23 (M <sup>+</sup> , 30 %).
<p><u>Ejemplo 9:</u></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 9)</p>	<p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,02 (c, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,62 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 410,3 (M<sup>+</sup>, 10 %).</p>
<p><u>Ejemplo 10:</u></p>	<p>8-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

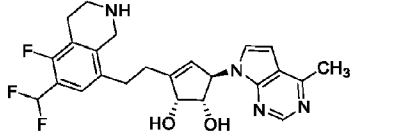
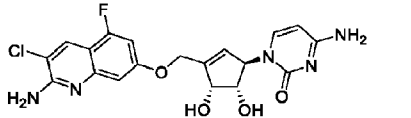
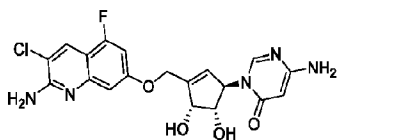
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10)</p>	<p>d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a, 6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-6,77 (m, 4H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 2H), 4,98 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (c, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,45 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H).</p> <p>LCMS <i>m/z</i> = 442,3 (M+1; 10 %).</p>
<p><u>Ejemplo 11:</u></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 11)</p>	<p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5-(Difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 7,7, 3,3 Hz, 2H), 4,97 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,03 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 442,29 (M+, 50 %).</p>
<p><u>Ejemplo 12:</u></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 12)</p>	<p>8-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)metoxi)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,32-6,92 (m, 5H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,79-5,76 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 462,11 (M+1; 40 %).</p>
<p><u>Ejemplo 13:</u></p>	<p>8-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

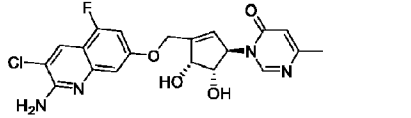
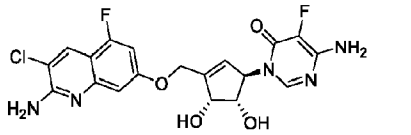
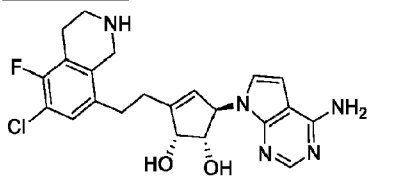
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13)</p>	<p>d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-6-(difluorometil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,54-5,48 (m, 2H), 5,03 (s a, 2H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,68-2,61 (s, 2H), 2,43 (s, 2H); LCMS m/z = 460,05 (M+1, 100 %).</p>
<p><u>Ejemplo 14:</u></p>  <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14)</p>	<p>6-(Difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,69-5,63 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H); LCMS m/z = 441,17 (M+1, 30 %).</p>
<p><u>Ejemplo 15:</u></p>	<p>6-(Difluorometil)-8-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetil-4-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

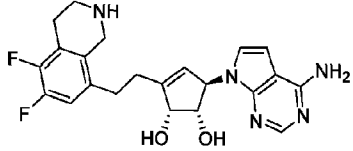
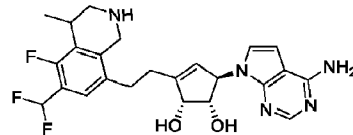
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15)</p>	(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,64 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,03 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (c, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 5H), 2,47-2,40 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 458,93 (M <sup>+</sup> , 100 %)
<p><u>Ejemplo 16:</u></p>  <p>4-amino-1-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 16)</p>	<p>4-Amino-1-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,72 (c, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 7,4; 1,8 Hz, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 5,07 (dd, <i>J</i> = 6,4; 4,1 Hz, 2H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,94 (dt, <i>J</i> = 6,7; 5,5 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434,2 (M<sup>+</sup>; 40 %).</p>
<p><u>Ejemplo 17:</u></p>  <p>6-amino-3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 17)</p>	<p>6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-8,07 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 5,88 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,69 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,49 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H); LCMS <i>m/z</i> = 434,2 (M<sup>+</sup>; 40 %).</p>
<p><u>Ejemplo 18:</u></p>	<p>3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

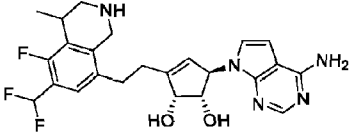
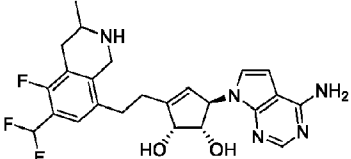
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>3-((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 18)</p>	3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,63 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84-6,77 (m, 3H), 5,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,23-5,11 (m, 2H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). LCMS m/z = 433,1 (M <sup>+</sup> , 35 %)
<p><u>Ejemplo 19:</u></p>  <p>6-amino-3-((3aS,4R,5 S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 19)</p>	6-amino-3-((3aS,4R,6aR)-6-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 2,55 (s, 2H). LCMS m/z = 451,67 (M <sup>+</sup> , 15 %)
<p><u>Ejemplo 20:</u></p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 20)</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-Cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 4,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,83-2,61 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 2H). LCMS m/z = 444,29 (M <sup>+</sup> , 10 %)
<u>Ejemplo 21:</u>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(5,6-Difluoro-1,2,3,4-	RMN de <sup>1</sup> H

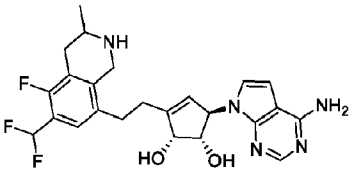
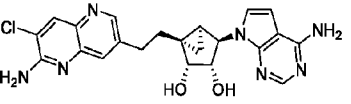
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 21)</p>	tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,03 (c, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,18 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 2,91 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,43 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H). ; LCMS <i>m/z</i> = 428,29 (M+1, 50 %)
<p><b>Ejemplo 22A:</b> (Isómero 1)</p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22A)</p>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(Difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 1, Pico 1, Tr = 9 min)	Isómero 1: RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 4,97 (dd, <i>J</i> = 6,6, 3,6 Hz, 2H), 4,43 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,78 (d, <i>J</i> = 17,0 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,34-1,19 (m, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 474,36 (M+1, 10 %)
<b>Ejemplo 22B:</b>	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(Difluorometil)-5-fluoro-4-	Isómero 2: RMN

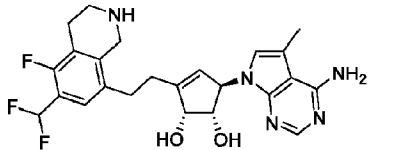
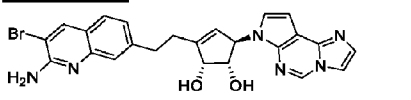
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<p>(Isómero 2)</p> 	<p>metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 2, Pico 2, Tr = 10,3 min)</p>	<p>de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,98 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,79 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 6,9 Hz, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,36 (M+1, 10 %)</p>
<p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22B)</p>		
<p><u>Ejemplo 23 A:</u> (Isómero 1)</p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A)</p>	<p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(Difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 1, Pico 1, Tr = 4,7 min)</p>	<p>Isómero 1: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,85 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 4H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 16,4; 9,1 Hz, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,36 (M+1, 20 %)</p>
<p><u>Ejemplo 23 B:</u></p>	<p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(Difluorometil)-5-fluoro-3-</p>	<p>Isómero 2: RMN</p>

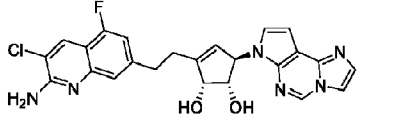
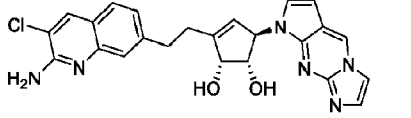
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
<p>(Isómero 2)</p>  <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23B)</p>	<p>metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Isómero 2, Pico 2, Tr = 5,3 min)</p>	<p>de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,77 (d, J = 9,8 Hz, 4H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,42 (M+1, 20 %).</p>
<p><u>Ejemplo 24:</u></p>  <p>(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(6-Amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 24)</p>	<p>7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R, 5aS)-5-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrociclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-il)etil)-3-cloro-1,5-naftiridin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,09 (dd, J = 7,3, 4,4 Hz, 3H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H); LCMS m/z = 451,86 (M+; 100 %).</p>
<p><u>Ejemplo 25:</u></p>	<p>7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

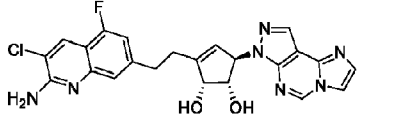
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-5-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 25)</p>	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,00 (s, 1H), 7,29-7,00 (m, 3H), 6,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 1,2 Hz, 3H); LCMS m/z = 474,42 (M+1, 10 %).
<p><b>Ejemplo 26:</b></p>  <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 26)</p>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-bromo-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,03 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,99 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H); LCMS m/z = 505,31 (M+; 100 %).
<b>Ejemplo 27:</b>	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-Imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-	RMN de <sup>1</sup> H

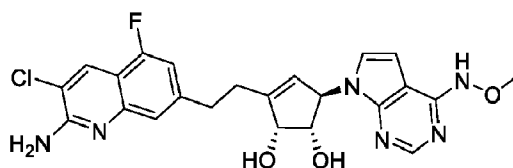
(continuación)

Estructura y denominación IUPAC	Compuesto intermedio usado	Datos de RMN de <sup>1</sup> H/LCMS
 <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 27)</p>	<p>e]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,58 (c, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H); LCMS m/z = 479,1 (M<sup>+</sup>; 100 %).</p>
<p><u>Ejemplo 28:</u></p>	<p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(1H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,2-e]pirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta [d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina y 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)-2,2-dimetil-3a, 6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-3-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,07-2,90 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H); LCMS m/z = 461,30 (M<sup>+</sup>; 100 %).</p>
 <p>(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 28)</p>		
<p><u>Ejemplo 29:</u></p>	<p>7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(7H-imidazo[1,2-</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H</p>

(continuación)

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

**Ejemplo 30:** (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-(metoxiamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol



5

Una mezcla de 3-cloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,6a-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)etil)-5-fluoroquinolin-2-amina (100 mg, 0,194 mmol) y clorhidrato de N-metilhidroxilamina (130 mg, 1,555 mmol) en t-butanol (4 ml) se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 135 mg de un compuesto en bruto. Este residuo se purificó mediante un instrumento combiflash (R<sub>i</sub>200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada<sup>®</sup> R<sub>i</sub> con elución en gradiente (del 0 al 20%) de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 37,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12-2,93 (m, 2H), 2,57 (d, J = 6,7 Hz, 2H); LCMS m/z = 485,05 (M<sup>+</sup>, 50 %).

10

15

### Ejemplos biológicos

#### Protocolo de ensayo bioquímico 1

20

25

30

Se evaluó el efecto inhibitorio de los compuestos sobre PRMT5 utilizando la tecnología de detección HTRF en un ensayo bioquímico. Se usó H4R3 biotinilada (restos 1-21) como sustrato. Los compuestos se preincubaron con 15-25 ng de PRMT5:MEP50 por pocillo de una placa de 384 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente en el tampón de ensayo que contenía Bicina 20 mM, pH 7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, albúmina de pollo al 0,01 % y Tween-20 al 0,01 %. La reacción se inició mediante la adición de 1 μM de SAM y 50 nM de H4R3 biotinilada. El volumen total del ensayo fue de 15 μl. La reacción continuó durante 120 min a temperatura ambiente. Luego, la solución de detección que contenía criptato de estreptavidina-Eu, anti-IgG-XL-665 de conejo, anticuerpo policlonal simétrico de Histona H4R3 dimetilo (H4R3me2s), todo preparado en tampón de detección de HTRF se añadió y se incubó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La señal de HTRF se registró en el lector de microplacas PHERAStar. La relación de la señal obtenida a 665 nm y a 620 nm se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición del compuesto de la siguiente manera

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

donde

5 Control positivo = PRMT5 + SAM + H4R3  
Control negativo = PRMT5 + H4R3

Protocolo de ensayo bioquímico 2

10 Se evaluó el efecto inhibitor de los compuestos sobre PRMT5 utilizando la tecnología de detección HTRF en un ensayo bioquímico. Se usó H4R3 biotinilada (restos 1-21) como sustrato. Los compuestos se preincubaron con 2,5 ng de PRMT5:MEP50 por pocillo de una placa de 384 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente en el tampón de ensayo que contenía Bicina 20 mM, pH 7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, albúmina de pollo al 0,01 % y Tween-20 al 0,01 %. La reacción se inició mediante la adición de 1 µM de SAM y 50 nM de H4R3 biotinilada. El volumen total del ensayo fue de 15 µl. La reacción se continuó durante 4 h a temperatura ambiente. Luego, la solución de detección que contenía criptato de estreptavidina-Eu, anti-IgG-XL-665 de conejo, anticuerpo policlonal simétrico de Histona H4R3 dimetilo (H4R3me2s), todo preparado en tampón de detección de HTRF se añadió y se incubó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La señal de HTRF se registró en el lector de microplacas PHERAStar. La relación de la señal obtenida a 665 nm y a 620 nm se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición del compuesto de la siguiente manera

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left( \frac{\text{relación de prueba} - \text{relación de control negativo}}{\text{relación de control positivo} - \text{relación de control negativo}} \right) \times 100$$

25 donde

30 Control positivo = PRMT5 + SAM + H4R3  
Control negativo = PRMT5 + H4R3

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

Ensayo de inhibición de SDMA

35 Protocolo

Se sembraron células Z-138 (ATCC, CRL-3001™) a una densidad de 1 millón de células/pocillo en placas de 48 pocillos transparentes, de fondo plano y de calidad para cultivo tisular. Las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos de prueba durante un período de 48 h. Se preparó lisado celular utilizando tampón de lisis de CST 1X (Cell Signaling Technology, EE.UU.) y se recubrió con 500 ng/pocillo/50 µl de lisado en tampón de carbonato pH 9,6 una placa Maxisorb de 96 pocillos y se incubó durante una noche a 4 °C. La placa se lavó dos veces en PBS 1 x que contenía Tween 20 al 0,05 % y se bloqueó en BSA al 1 % durante 1 h a temperatura ambiente. Además, la placa se incubó primero con anticuerpo primario (anticuerpo anti-SDMA; CST n.º 13222s) a temperatura ambiente durante 2 h y luego con anticuerpo secundario conjugado con HRP a temperatura ambiente durante 1 h con 2 etapas de lavado intermitente intercaladas.

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

50 Para la detección basada en absorbancia, se añadió sustrato TMB seguido de la adición de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N) después del desarrollo de color, y se midió la absorbancia (excitación a 450 nm y emisión a 540 nm) en el lector Synergy™ 2 (Biotek, EE.UU.).

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

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

60 Promed. del control no tratado

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

Intervalo de actividad	N.º de compuesto
$Cl_{50}$ 100 pM a 1 nM	1, 5, 10, 15, 19, 22B, 23A, 30
$Cl_{50}$ 1,1 nM a 50 nM	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 22A, 23B, 24, 25, 26

#### 5 Ensayo de actividad antineoplásica

- Se sembraron células Z-138 a una densidad de 2000-3000 células por pocillo en medio de cultivo (IMDM + FBS al 10 %). Se sembraron células PANC-1 (ATCC, CRL-1469™) y MIA PaCa-2 (ATCC, CRL-1420™) a una densidad de 200-300 células por pocillo en medio de cultivo (DMEM + FBS al 10 %). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos de cultivo de tejidos de fondo plano, opacas y las células Z-138 (suspensión) se sembraron y se trataron el mismo día con diversas concentraciones de los compuestos de prueba. Las células PANC-1 y MIA PaCa-2, al ser adherentes, se mantuvieron para que se sedimentaran durante una noche en condiciones convencionales de cultivo celular (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %). Al día siguiente, las células se trataron con diversas concentraciones de compuestos de prueba. Las células se trataron con los compuestos de prueba durante un período de 96 h, 7 días y 10 días, para las células Z-138, las células PANC-1 y las células MIA PaCa-2, respectivamente. Se evaluó la viabilidad celular utilizando CellTiterGlo™ (Promega, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Se leyeron las Unidades Relativas de Luz (URL) en el lector Synergy™ 2 (Biotek, EE.UU.). El ensayo mide el ATP celular como un indicador de la viabilidad celular. El valor de URL es proporcional al número de células viables del respectivo pocillo.
- Se calculó el % de inhibición de la viabilidad celular con respecto a las muestras de control de vehículo que contenían medios solo con DMSO al 0,1 % según la siguiente fórmula.

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

#### 25 Promed. del control no tratado

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

#### 30 Ensayo antineoplásico (Z-138)

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

#### 35 Ensayo antineoplásico (MiaPaCa-2)

Intervalo de actividad	N.º de compuesto
$Cl_{50}$ de 1 pM a 40 nM	1, 2, 5, 6, 13, 22B, 23A, 27, 30

#### Experimentos de eficacia *in vivo*

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

#### 45 Xenoinjerto de Z-138

- Para el modelo de ratón de xenoinjerto de Z-138, se cultivaron células Z-138 (ATCC® CRL-3001™) en medio IMDM complementado con FBS al 10 %. Las células se incubaron en condiciones convencionales a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Para generar tumores, se mezclaron las células Z-138 en medio IMDM con Matrigel (Corning® Matrigel® Basement

5 Membrane Matrix) en una proporción de 1:1. Se inyectaron  $10 \times 10^6$  células) en un volumen de 200  $\mu$ l por vía subcutánea en cada ratón para establecer los tumores. Los ratones se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento de 8-10 ratones, una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de entre 100 y 120  $\text{mm}^3$ . El tratamiento se inició el día de la distribución al azar y continuó hasta el final del estudio. Los grupos de tratamiento con vehículo y con compuesto de prueba recibieron los respectivos tratamientos por vía oral, utilizando tubos de sonda, a un volumen de aplicación de 10 ml/kg por ratón dos veces al día.

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

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

15 
$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = (L \times W^2)/2$$

Donde, L: Longitud del tumor, W: Ancho del tumor en milímetros

20 El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI [ *Tumor Growth Inhibition*, inhibición del crecimiento tumoral]) se calcula utilizando la fórmula:

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

25 Donde,  $T_f$  y  $T_i$ , son los volúmenes tumorales final e inicial (compuesto de prueba), y  $C_f$  y  $C_i$  son los volúmenes tumorales medios final e inicial (grupo de vehículo), respectivamente.

El porcentaje de regresión tumoral se calcula como:

30 
$$\% \text{ de TR (Tumor Regression, regresión tumoral): } (T_i - T_f)/(T_i) \times 100$$

Donde,  $T_f$  y  $T_i$ , son los volúmenes tumorales final e inicial, respectivamente.

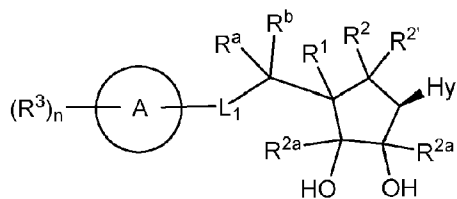
Experimentos de eficacia *in vivo*

35 El xenoinjerto de fragmentos tumorales para el cáncer de páncreas se estableció mediante la implantación de fragmentos tumorales de 30-45  $\text{mm}^3$  por vía subcutánea, en el costado derecho de ratones lampiños atímicos hembra FOXn1<nu>J/*Mus musculus* con una edad de entre 10-11 semanas adquiridos en el Laboratorio Jackson, EE. UU. Todas las propuestas de estudio en animales fueron revisadas y aprobadas por el comité de ética de investigación con animales (IAEC, *Institutional Animal Ethics Committee*) antes del inicio de la experimentación.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



(I)

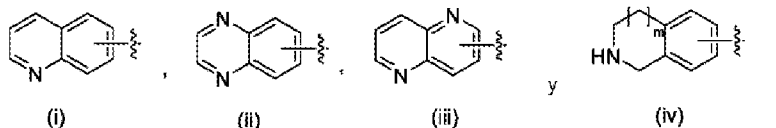
5

en donde,

L<sub>1</sub> se selecciona de un enlace, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>a</sup>-, S y O;

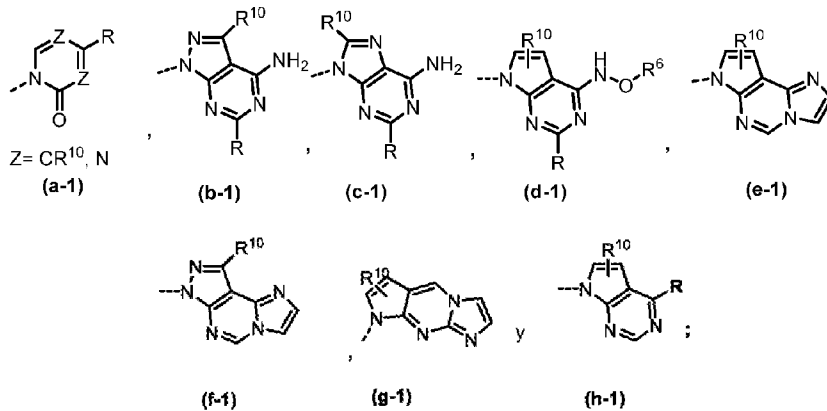
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



15

Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),



20

R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo;

Z se selecciona de CR<sup>10</sup> y N;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace para formar un -C=C-; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano;

R<sup>2</sup>' y R<sup>2a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

40

independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

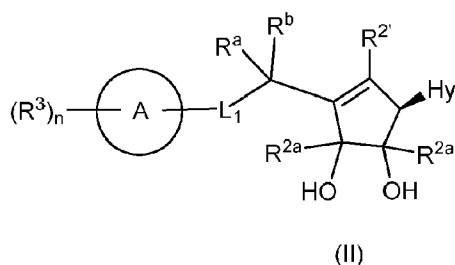
cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;

cada R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

R<sup>9a</sup> se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula (II), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,

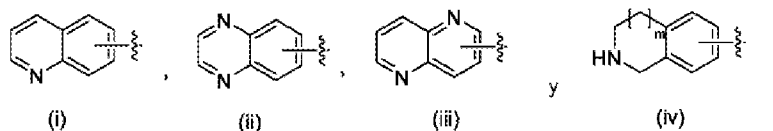


en donde,

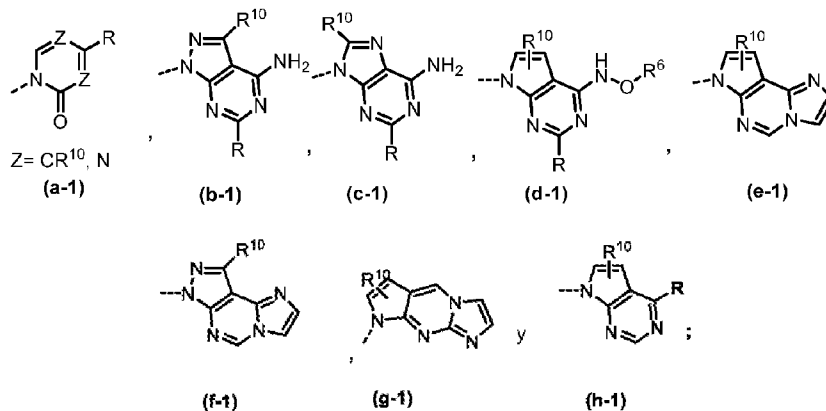
L<sub>1</sub> se selecciona de un enlace, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>a</sup>-, S y O;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),



R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo;

Z se selecciona de CR<sup>10</sup> y N;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo

sustituido o no sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

10 R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

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

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

15 cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

20 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

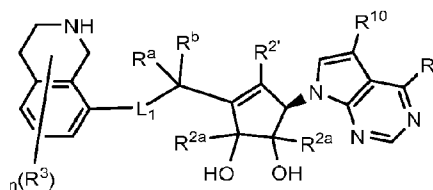
25 cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;

cada R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

30 R<sup>9a</sup> se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula (IIa), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



(IIa)

35

en donde,

L<sub>1</sub> se selecciona de un enlace, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>a</sup>-, S y O;

40 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

45 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

50 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

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

cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

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

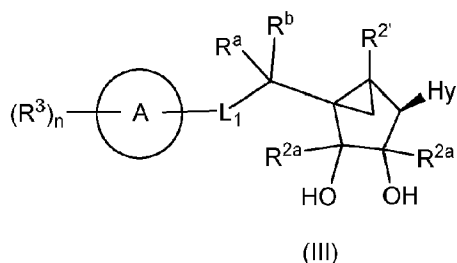
cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo,  $-OR^{7a}$ ,  $-NR^{8a}R^{8b}$ ,  $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$  y  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ ;

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

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

$R^{7a}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;  
cada  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y  
 $R^{9a}$  se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula (III), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,

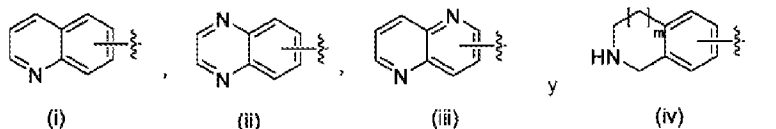


en donde,

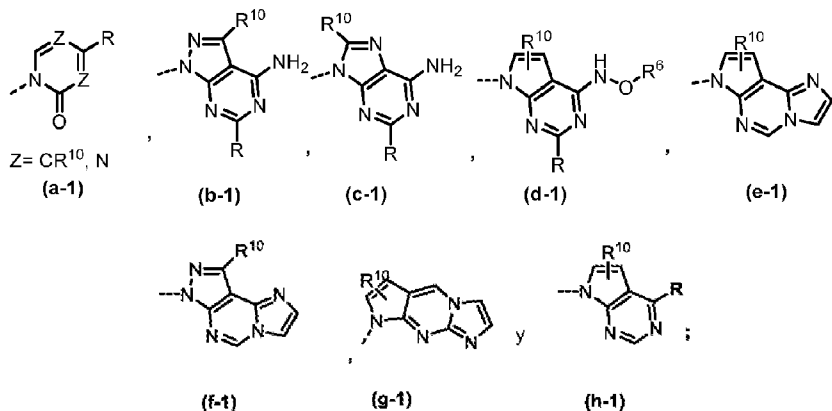
$L_1$  se selecciona de un enlace,  $-CR^aR^b$ ,  $-NR^a$ , S y O;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente  $R^3$  en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),



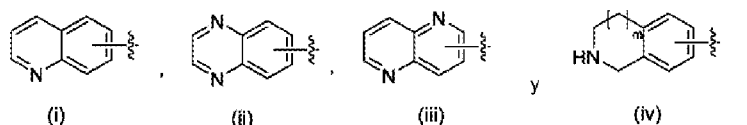
R se selecciona de  $-NR^4R^5$ , hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo;

Z se selecciona de  $CR^{10}$  y N;

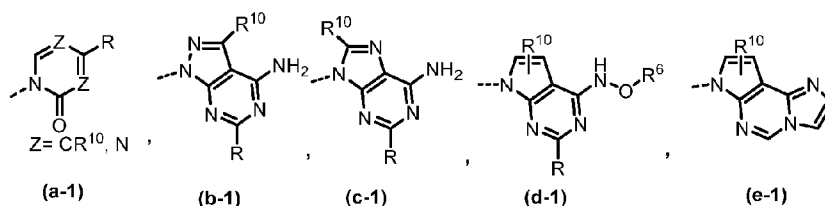
$R^{2'}$  y  $R^{2a}$ , que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

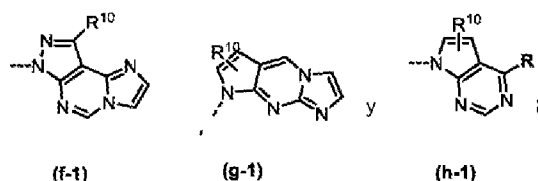
$R^3$  se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido,

- OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 5 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 10 R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido; "n" es un número entero que varía de 0 a 4, ambos incluidos;
- "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos incluidos;
- cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
- 15 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
- cuando el grupo heterociclilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
- 20 cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
- cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup> y -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
- 25 R<sup>7a</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo; cada R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y R<sup>9a</sup> se selecciona de alquilo y cicloalquilo.
- 30 5. El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en donde L<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>2</sub>- y -NH-.
6. El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en donde R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.
- 35 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CH(F)<sub>2</sub>.
8. El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.
- 40 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente hidrógeno o metilo; L<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>2</sub>- y -NH-; el anillo A se selecciona de la fórmula (i), (ii), (iii) y (iv), en donde el sustituyente R<sup>3</sup> en el anillo A puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo,



- 45 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; Hy se selecciona de la fórmula (a-1) a (h-1), con la condición de que cuando Hy sea (h-1) entonces el anillo A no pueda ser la fórmula (i),
- 50





en donde, R se selecciona de -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; Z se selecciona de CR<sup>10</sup> y N; R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; n' es un número entero que varía de 0 a 4, ambos inclusive; "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos incluidos.

10. El compuesto de fórmula (I), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 2);  
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 3);  
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(2-(3-aminoquinoxalin-6-il)etil)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 4);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 7);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 8);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 9);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 11);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)metil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 12);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15);  
 4-Amino-1-(((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 16);  
 6-amino-3-(((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 17);  
 3-(((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 18);  
 6-amino-3-(((1R,4R,5S)-3-(((2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)oxi)metil)-4,5-dihidroxiciclopent-2-en-1-il)-5-fluoropirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 19);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-cloro-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 20);  
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 21);  
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol ((Compuesto 22A y B);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A y B);  
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(6-Amino-7-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etil)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (Compuesto 24);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 25);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 26);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirrolo[3,2-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 27);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloroquinolin-7-il)etil)-5-(8H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 28);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 29); y  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-(metoxiamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 30).

11. El compuesto de fórmula (I), su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-Amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 1);  
 (1S,2R,5R)-5-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 5);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloro-5-fluoroquinolin-7-il)etil)-5-(4-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 6);  
 (1S,2R, SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 10);  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 13);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 14);  
 (1S,2R,5R)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 15);  
 (1S,2R, SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 22A y B); y  
 (1S,2R,SR)-5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-(2-(6-(difluorometil)-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)etil)ciclopent-3-en-1,2-diol (Compuesto 23A y B).

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5, en donde la enfermedad o trastorno, síndrome o afección es cáncer.

14. El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o afección asociada con PRMT5 se seleccionan del grupo que consiste en glioblastoma multiforme, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, linfoma de células del manto, linfomas no hodgkinianos y linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, melanoma, sarcoma, carcinoma epidermoide orofaríngeo, leucemia mielógena crónica, carcinoma espinocelular, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, carcinoma endometrial y cáncer cervicouterino.