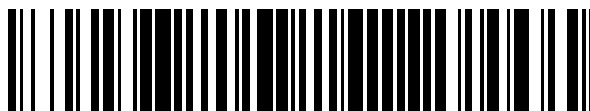


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 027**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11804836 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2646444**

54 Título: **Compuestos purínicos y 7-desazapurínicos sustituidos como moduladores de enzimas epigenéticas**

30 Prioridad:

03.12.2010 US 419661 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2016

73 Titular/es:

**EPIZYME, INC. (100.0%)
400 Technology Square, 4th Floor
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**OLHAHA, EDWARD, JAMES;
CHESWORTH, RICHARD;
KUNTZ, KEVIN, WAYNE;
RICHON, VICTORIA, MARIE;
POLLOCK, ROY, MACFARLANE y
DAIGLE, SCOTT, RICHARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 577 027 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

Compuestos purínicos y 7-desazapurínicos sustituidos como moduladores de enzimas epigenéticas

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 En células eucariotas, el ADN está empaquetado con histonas para formar cromatina. Aproximadamente 150 pares de bases de ADN se envuelven dos veces alrededor de un octámero de histonas (dos de cada una de las histonas 2A, 2B, 3, y 4) para formar un nucleosoma, la unidad básica de cromatina. Los cambios en la estructura ordenada de la cromatina pueden conducir a alteraciones en la transcripción de genes asociados. Este proceso está altamente controlado debido a que los cambios en los patrones de expresión genética puedan afectar profundamente a procesos celulares fundamentales tales como la diferenciación, proliferación, y apoptosis. El control de cambios en la estructura de cromatina (y por tanto de la transcripción) está mediado por modificaciones covalentes a las histonas, muy notablemente de sus colas N-terminales. Estas modificaciones se denominan a menudo como epigenéticas debido a que pueden conducir a cambios heredables en la expresión génica, pero no afectan a la secuencia del propio ADN. Las modificaciones covalentes (por ejemplo, metilación, acetilación, fosforilación, y ubiquitinación) de las cadenas laterales de los aminoácidos están mediadas enzimáticamente.

15 La adición selectiva de grupos metilos a sitios de aminoácidos específicos está controlada por la acción de una familia única de enzimas conocidas como histona metiltransferasas (HMTs). El nivel de expresión de un gen particular está influido por la presencia o ausencia de un grupo metilo en un sitio de histona relevante. El efecto específico de un grupo metilo en un sitio de histona particular persiste hasta que el grupo metilo es eliminado por una histona desmetilasa, o hasta que la histona modificada es sustituida a través de un recambio del nucleosoma. De manera similar, otras clases de enzimas pueden decorar el ADN y las histonas con otras especies químicas, y todavía otras enzimas pueden eliminar estas especies para proporcionar un control temporal de la expresión génica.

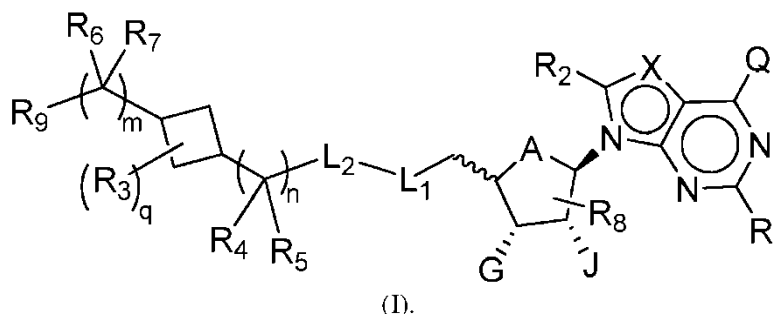
25 La recolección orquestada de sistemas bioquímicos detrás de la regulación transcripcional se debe de controlar fuertemente a fin de que el crecimiento y diferenciación celulares transcurran óptimamente. Se producen estados mórbidos cuando estos controles son interrumpidos por expresión aberrante y/o actividad de las enzimas responsables de la modificación del ADN y de las histonas. En cánceres humanos, por ejemplo, existen cada vez más pruebas que sugieren que la actividad enzimática epigenética desregulada contribuye a la proliferación celular incontrolada asociada con cáncer así como otros fenotipos relevantes de cáncer, tales como migración e invasión celulares potenciadas. Más allá del cáncer, cada vez hay más pruebas del papel de las enzimas epigenéticas en un gran número de otras enfermedades humanas, incluyendo enfermedades metabólicas (tales como diabetes), enfermedades inflamatorias (tal como enfermedad de Crohn), enfermedades neurodegenerativas (tal como enfermedad de Alzheimer) y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la modulación selectiva de la acción aberrante de enzimas epigenéticas es muy prometedora para el tratamiento de un intervalo de enfermedades.

30 Existe la necesidad continuada de nuevos agentes que modulen la acción aberrante de enzimas epigenéticas. La presente invención proporciona compuestos que satisfacen esta necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos útiles para modular la acción aberrante de enzimas epigenéticas. La presente invención también proporciona sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, y/o N-óxidos, de estos compuestos.

En un aspecto, la presente invención incluye un compuesto purínico o 7-desazapurínico sustituido de Fórmula (I) a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.



40

En esta fórmula,

A es O o CH₂;

45 cada uno de G y J, independientemente, es H, halo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆ o OR_a, siendo R_a H, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆, en el que C(O)O-alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

halo, ciano hidroxilo, carboxilo, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁ en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo de C₁-C₆, y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional al átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o siendo R_{S1}, R_{S1} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

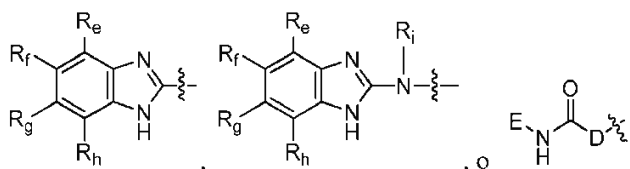
L₁ es N(Y), S, SO, o SO₂;

L₂ es CO o está ausente cuando L₁ es N(Y), o L₂ está ausente cuando L₁ es S, SO, o SO₂, en el que Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d cuando L₂ está ausente, o Y es H o R_d cuando L₂ es CO, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇, independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R₈ es H, halo o R_{S3}, siendo R_{S3} alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando R_{S3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano amino, alcoxilo de C₁-C₆, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

R₉ es



en las que cada uno de R_e, R_f, R_g y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_i), siendo R_i alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o R_{S4}, siendo R_{S4} alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_i y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-

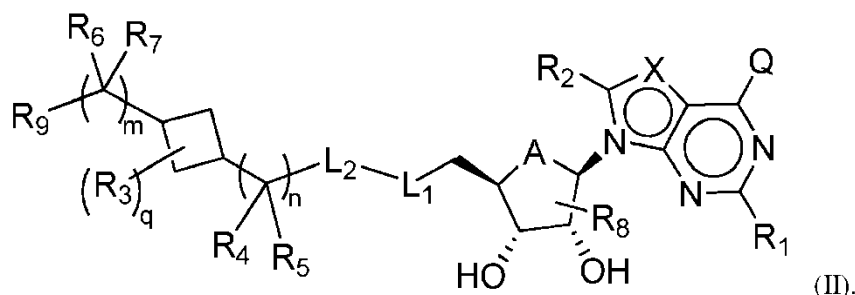
C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, R_i es H o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, D es O, NR_j, o CR_jR_k, siendo cada uno de R_j y R_k independientemente H o alquilo de C₁-C₆, o R_j y R_k tomados juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de C₃-C₁₀, y E es -M₃-T₃, siendo M₃ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo o ciano, siendo T₃ cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, y estando T₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con halo, hidroxilo, o alcoxilo de C₁-C₆;

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

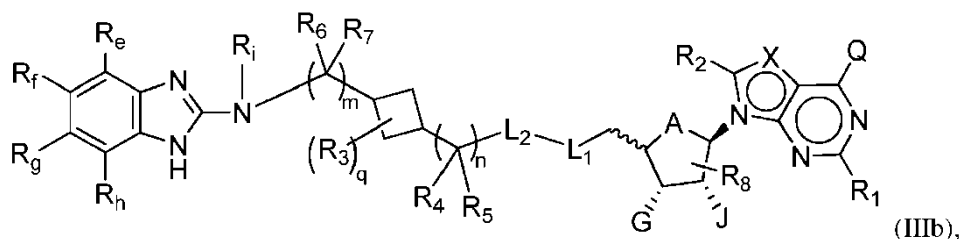
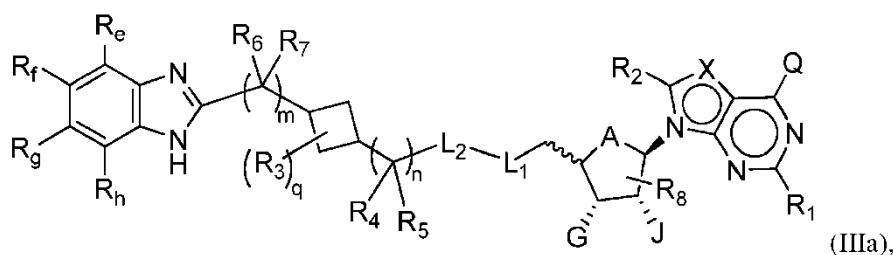
m es 0, 1, o 2; y

n es 0, 1, o 2.

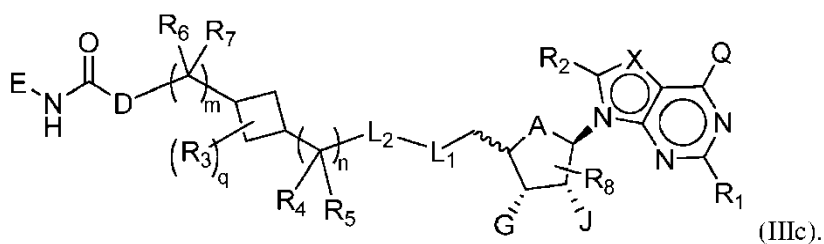
Un subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye aquellos de Fórmula (II):



Otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye aquellos de Fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



o



Los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IV) pueden incluir uno o más de las siguientes características.

La suma de m y n es al menos 1.

5 m es 1 o 2 y n es 0.

m es 2 y n es 0.

A es CH₂.

A es O.

L₁ es N(Y).

10 L₁ es SO o SO₂.

Y es R_d.

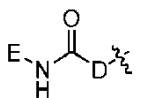
R_d es alquilo de C₁-C₆.

L₂ está ausente.

15 Al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es halo (tal como F, Cl, y Br), alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como OCH₃, OCH₂CH₃, O-iPr, y OCF₃), alquil C₁-C₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como SO₂CF₃), o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como CH₃, i-Pr, t-Bu, y CF₃).

R_i es H o alquilo de C₁-C₆.

R₉ es



20

D es O.

D es NR_j, por ejemplo NH.

D es CR_jR_k, por ejemplo CH₂, CHCH₃, o C(CH₃)₂.

25 E es -M₃-T₃, en el que M₃ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₃, T₃ es fenilo, naftilo, tienilo, ciclopropilo, o ciclohexilo, y T₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

35 T₃ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, arilo de C₆-C₁₀, y aril C₆-C₁₀-oxilo, y alquil C₇-C₁₄-arilo.

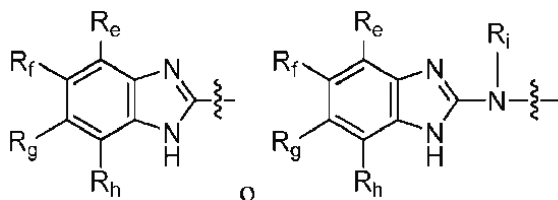
X es N.

X es CR_x, por ejemplo CH.

Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆, y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Q es H.

R₉ es



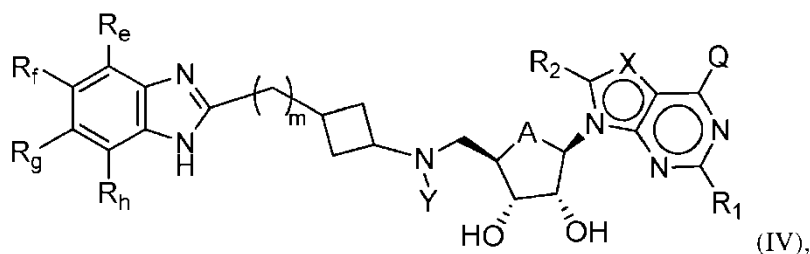
5

Al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, SO₂CF₃, alquilo de C₁-C₄, y alcoxilo de C₁-C₄.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H.

La invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IV) o su N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



en la que A es O o CH₂;

Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, OH, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆, y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional al átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

40

- 5 cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2} , siendo R_{S2} amino, alcoxilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , o alquino de C_2-C_6 , y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 10 cada uno de R_e , R_f , R_g , y R_h es independientemente $-M_2-T_2$, en el que M_2 es un enlace, SO_2 , SO , S , CO , CO_2 , O , enlazador de O-alquilo de C_1-C_4 , enlazador de alquilo de C_1-C_4 , NH , o $N(R_t)$, siendo R_t alquilo de C_1-C_6 , y T_2 es H, halo, o R_{S4} , siendo R_{S4} alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C_1-C_4 , enlazador de alquilo de C_1-C_4 , R_t y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alcoxilo de C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, y
- m es 0, 1, o 2.
- 15 Por ejemplo, A es O. En algunos compuestos de fórmula (IV), A es O y m es 2.
- En algunos compuestos de fórmula (IV), X es N.
- Por ejemplo, en algunos compuestos, Q es NH_2 o NHR_b , en el que R_b es $-M_1-T_1$, siendo M_1 un enlace o enlazador de alquilo de C_1-C_6 y siendo T_1 cicloalquilo de C_3-C_8
- Por ejemplo, en algunos compuestos de fórmula (IV), R_1 y R_2 son cada uno H.
- 20 En algunos compuestos de fórmula (IV), Y es R_d . Por ejemplo, R_d es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_3-C_8 o halo. Por ejemplo, R_d es cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_6 o halo.
- La invención se refiere también a un compuesto de fórmula (IV) en el que al menos uno de R_e , R_f , R_g , y R_h es halo, alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; alquil C_1-C_6 -sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo; alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, cicloalquilo de C_3-C_8 , hidroxilo, y alcoxilo de C_1-C_6 ; cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C_1-C_6 o CN; o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 y alcoxilo de C_1-C_6 . Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) tiene al menos uno de R_e , R_f , R_g , y R_h seleccionado de F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; SO_2CF_3 ; oxetanilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 y alcoxilo de C_1-C_6 ; cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_1-C_4 ; y alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, cicloalquilo de C_3-C_8 , hidroxilo y alcoxilo de C_1-C_6 .
- 30
- Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV) en los que al menos uno de R_f y R_g es alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo. Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos en los que al menos uno de R_f y R_g es *t*-butilo sustituido con hidroxilo.
- 35
- La invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a una sal de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a una sal de un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-7, 9-109, y 111-140.
- 40
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50
- La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un N-óxido de sal de

un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar o prevenir cáncer. La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar cáncer. La presente invención también proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para prevenir cáncer. El compuesto puede ser de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), o (IIIc), y se puede usar en una cantidad terapéuticamente eficaz. El cáncer puede ser un cáncer hematológico. Preferiblemente, el cáncer es leucemia. Más preferiblemente, el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

15 La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. La presente invención también proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. El compuesto puede ser de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV), y se puede usar en una cantidad terapéuticamente eficaz.

20 La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o tratar una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. La presente invención también proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. El compuesto puede ser de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV), y se puede usar en una cantidad terapéuticamente eficaz.

30 La presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para inhibir la actividad de DOT1L en una célula. Los compuestos pueden ser uno o más de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

35 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto como se describe anteriormente para uso en un método para reducir el nivel de Metilación del resto 79 de lisina de histona H3 (H3-K79) en una célula. El método incluye poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención. Tal método se puede usar para mejorar cualquier afección que esté provocada por o potenciada por la actividad de DOT1 a través de la metilación de H3-K79.

40 La presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cáncer. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) en una cantidad terapéuticamente eficaz. El cáncer puede ser un cáncer hematológico. Preferiblemente, el cáncer es leucemia. Más preferiblemente, el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) en una cantidad terapéuticamente eficaz.

45 La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) en una cantidad terapéuticamente eficaz.

50 La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí para inhibir la actividad de DOT1L en una célula. El uso incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

55 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un uso de los compuestos descritos aquí para reducir el nivel de metilación del resto 79 de lisina de histona H3 (H3-K79) en una célula. El uso incluye poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención. Tal uso puede mejorar cualquier afección que esté provocada por o potenciada por la actividad de DOT1 a través de la metilación de H3-K79.

En las fórmulas presentadas aquí, las variables se pueden seleccionar de los grupos respectivos de restos químicos definidos más tarde en la descripción detallada.

Además, la invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos anteriores. Tras la síntesis, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un mamífero, particularmente seres humanos, para uso en la modulación de una enzima epigenética. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para uso en un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de cáncer o para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de cáncer. En consecuencia, los compuestos o las formulaciones pueden ser adecuados para la administración, por ejemplo, por vía oral, parenteral, ótica, oftálmica, nasal, o vías tópicas, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto al mamífero.

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por alguien de pericia normal en la técnica a la que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen las plurales excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. Aunque en la práctica o evaluación de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, más abajo se describen métodos y materiales adecuados.

Otras características y ventajas de la invención serán manifiestas a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B son una tabla y una gráfica que demuestran la potencia y selectividad de la actividad antiproliferativa del Compuesto 2 usando un panel de estirpes celulares de leucemia humana con MLL reordenado y con MLL no reordenado. Las estirpes celulares usadas en el estudio se dan en la Figura 1A.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el crecimiento tumoral a lo largo de 21 días de dosificación.

La Figura 3A es una gráfica que muestra las concentraciones plasmáticas estimadas en el estado estacionario del Compuesto 2 en los Grupos 4 y 5 según se determina mediante las muestras sanguíneas promediadas extraídas en los días 7, 14 y 21.

La Figura 3B es una gráfica que muestra las concentraciones plasmáticas del Compuesto 2 representadas frente al tiempo tras la inyección ip.

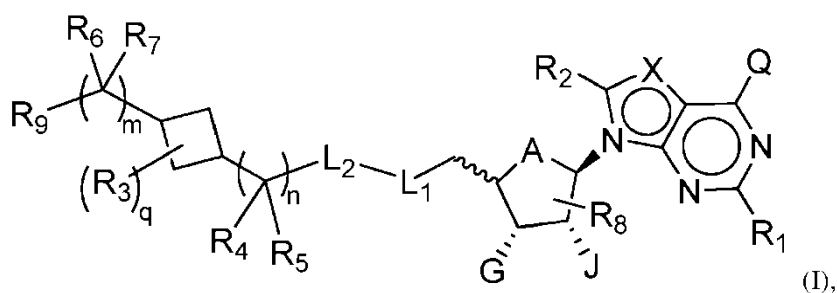
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una familia de compuestos que se pueden usar para modular selectivamente la acción aberrante de una enzima epigenética. Además, los compuestos se pueden usar para tratar o prevenir un estado mórbido en un mamífero causado o mediado por acción aberrante de una enzima epigenética. La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, tautómeros, y N-óxidos de estos compuestos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos purínicos y 7-desapurínicos sustituidos, métodos sintéticos para obtener los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y diversos usos de los compuestos.

1. Compuestos purínicos sustituidos y compuestos 7-desapurínicos sustituidos

La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en el que:

A es O o CH₂;

cada uno de G y J, independientemente, es H, halo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆ o OR_a, siendo R_a H, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆, en el que C(O)O-alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en halo, ciano hidroxilo, carboxilo, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆ y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional en el átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o RS₁, siendo RS₁ amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando RS₁ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

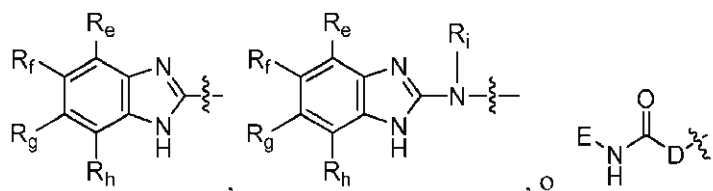
L₁ es N(Y), S, SO, o SO₂;

L₂ es CO o está ausente cuando L₁ es N(Y), o L₂ está ausente cuando L₁ es S, SO, o SO₂, en el que Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d cuando L₂ está ausente, o Y es H o R_d cuando L₂ es CO, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇, independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, RS₂, siendo RS₂ amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando cada RS₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R₈ es H, halo o RS₃, siendo RS₃ alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando RS₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano amino, alcoxilo de C₁-C₆, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

R₉ es



en los que cada uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_i), siendo R_i alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o RS₄, siendo RS₄ alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_i, y RS₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, amino,

- 5 mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, R_i es H o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, D es O, NR_j, o CR_jR_k, siendo cada uno de R_j y R_k independientemente H o alquilo de C₁-C₆, o R_j y R_k tomados juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de C₃-C₁₀, y E es -M₃-T₃, siendo M₃ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo o ciano, siendo T₃ cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, y estando T₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con halo, hidroxilo, o alcoxilo de C₁-C₆;
- 10
- 15
- 20 q es 0, 1, 2, 3, o 4;
m es 0, 1, o 2; y
n es 0, 1, o 2.

Por ejemplo, la suma de m y n es al menos 1.

Por ejemplo, m es 1 o 2 y n es 0.

- 25 Por ejemplo, m es 2 y n es 0

Por ejemplo, A es CH₂.

Por ejemplo, A es O.

Por ejemplo, L₁ es N(Y).

Por ejemplo, L₁ es SO o SO₂.

- 30 Por ejemplo, Y es R_d.

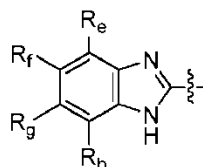
Por ejemplo, R_d es alquilo de C₁-C₆.

Por ejemplo, L₂ está ausente.

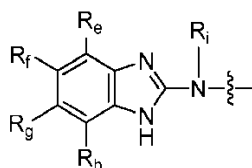
Por ejemplo, cada uno de G y J es independientemente OR_a.

Por ejemplo, R_a es H.

- 35 Por ejemplo, R₉ es



Por ejemplo, R₉ es



Por ejemplo, D es NR_j.

Por ejemplo, R_j es H.

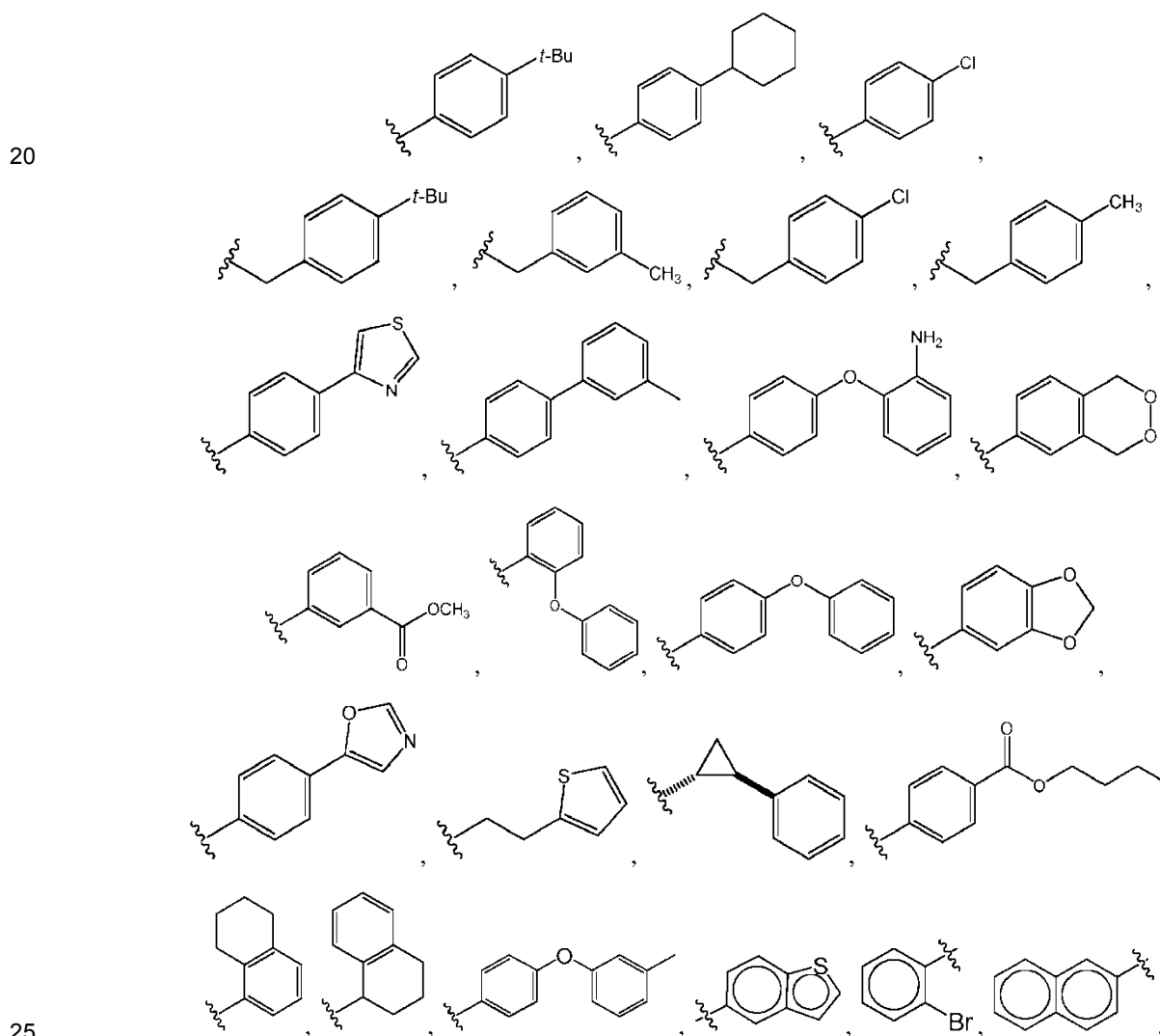
Por ejemplo, D es CR_jR_k.

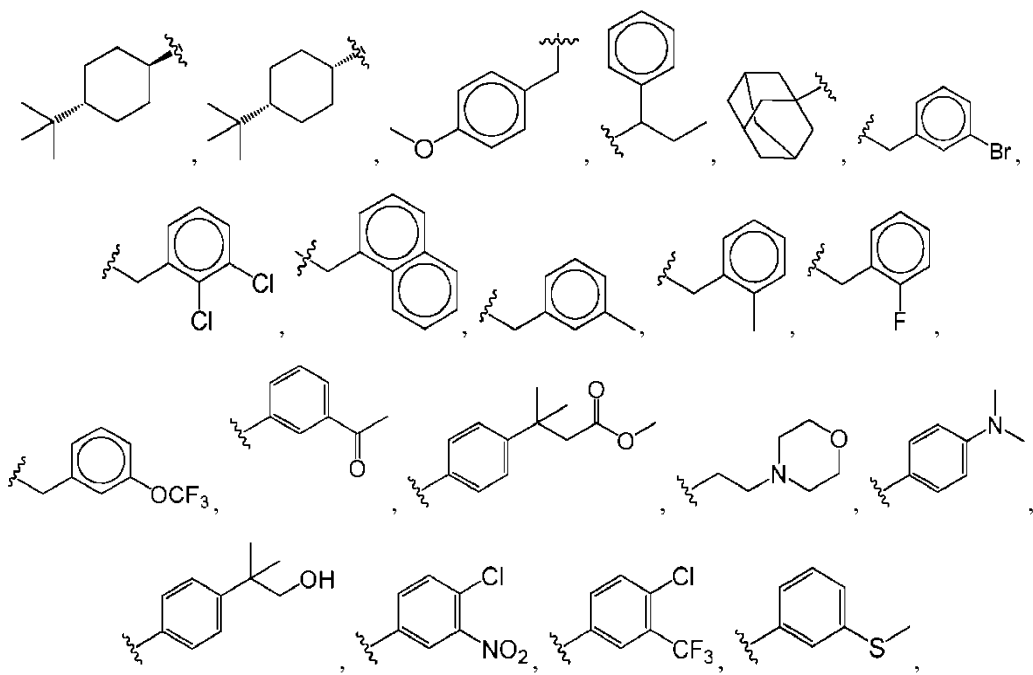
Por ejemplo, cada uno de R_j y R_k es H.

5 Por ejemplo, E es -M₃-T₃, en el que M₃ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₃, T₃ es fenilo, naftilo, tienilo, ciclopropilo, o ciclohexilo, y T₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

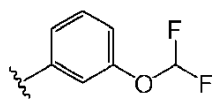
15 Por ejemplo, T₃ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆ (*por ejemplo*, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, C₆-C₁₀ arilo (*por ejemplo*, fenilo o naftilo), y aril C₆-C₁₀-oxilo, y alquil C₇-C₁₄-arilo

Por ejemplo, E es





5 o



Por ejemplo, X es N.

Por ejemplo, X es CR_x.

Por ejemplo, X es CH.

10 Por ejemplo, Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆, y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Por ejemplo, Q es H.

Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que J, entonces J no es hidroxilo.

15 Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que G, entonces G no es hidroxilo.

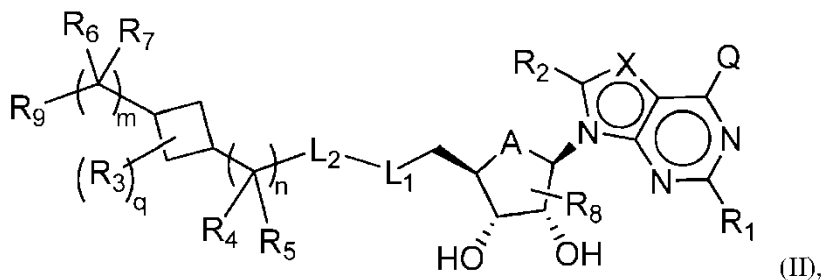
Por ejemplo, T₂ no es halo cuando M₂ es SO₂, SO, S, CO u O.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un heteroátomo.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo N.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo C.

20 La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en el que:

A es O o CH₂;

Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆ y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional en el átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

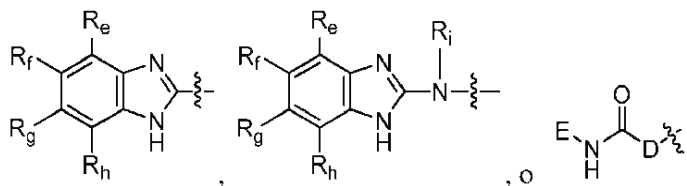
L₁ es N(Y), S, SO, o SO₂;

L₂ es CO o está ausente cuando L₁ es N(Y), o L₂ está ausente cuando L₁ es S, SO, o SO₂, en el que Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d cuando L₂ está ausente, o Y es H o R_d cuando L₂ es CO, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇, independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R₈ es H, halo o R_{S3}, siendo R_{S3} alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando R_{S3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, alcoxi de C₁-C₆, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

R₉ es



en los que cada uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_i), siendo R_i alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o R_{S4}, siendo R_{S4} alquilo de C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_i, y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,

5 hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, R_i es H o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, D es O, NR_j, o CR_jR_k, siendo cada uno de R_j y R_k independientemente H o alquilo de C₁-C₆, o R_j y R_k tomados juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de C₃-C₁₀, y E es -M₃-T₃, siendo M₃ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo o ciano, siendo T₃ cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, y estando T₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con halo, hidroxilo, o alcoxilo de C₁-C₆;

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

m es 0, 1, o 2; y

n es 0, 1, o 2.

Por ejemplo, la suma de m y n es al menos 1.

25 Por ejemplo, m es 1 o 2 y n es 0.

Por ejemplo, m es 2 y n es 0

Por ejemplo, A es CH₂.

Por ejemplo, A es O.

Por ejemplo, L₁ es N(Y).

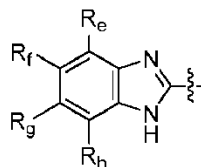
30 Por ejemplo, L₁ es SO o SO₂.

Por ejemplo, Y es R_d.

Por ejemplo, R_d es alquilo de C₁-C₆.

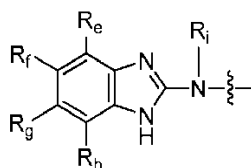
Por ejemplo, L₂ está ausente.

Por ejemplo, R₉ es



35

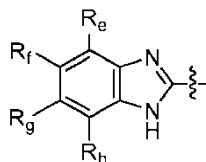
Por ejemplo, R₉ es



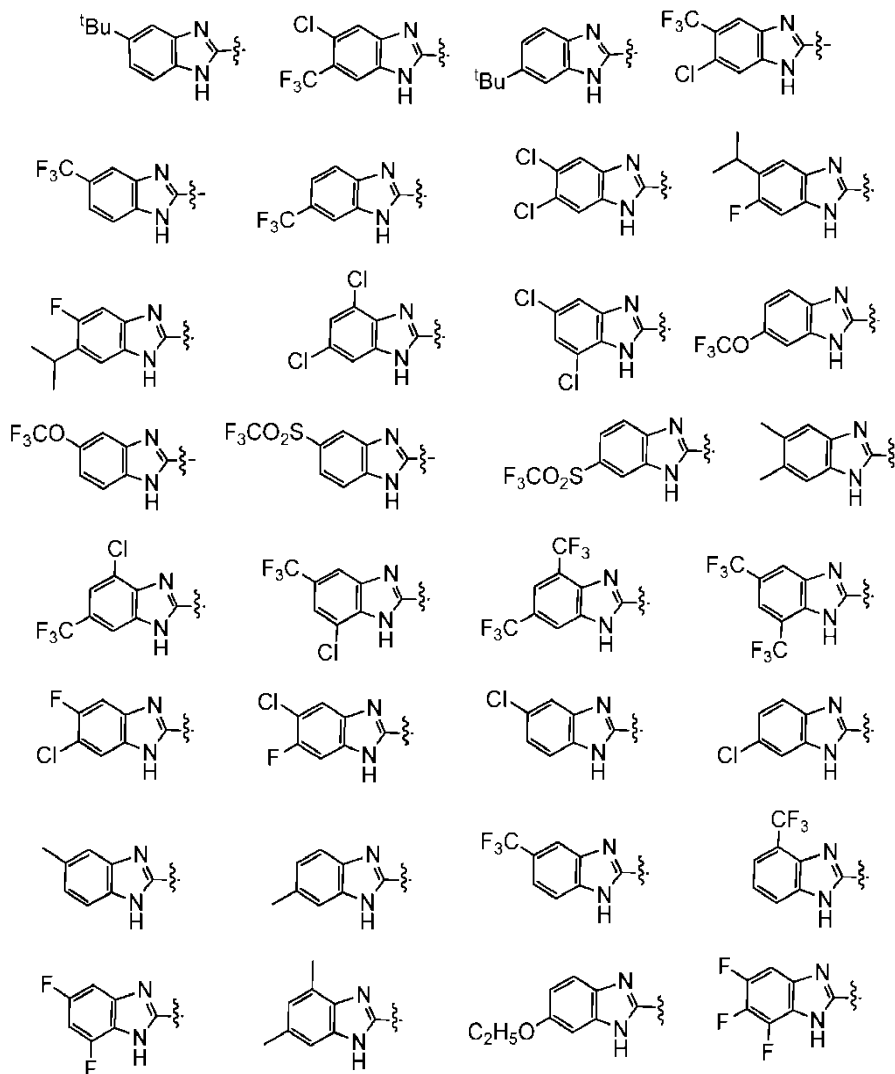
40 Por ejemplo, al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es halo (tal como F, Cl, y Br), alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como OCH₃, OCH₂CH₃, O-iPr, y OCF₃), alquil C₁-C₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como SO₂CF₃), o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como CH₃, i-propilo, n-butilo, y CF₃).

Por ejemplo, R_i es H o alquilo de C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo).

Por ejemplo,

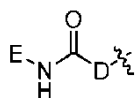


5 es bencimidazolilo no sustituido o uno de los siguientes grupos:



10

Por ejemplo, R₉ es



15

Por ejemplo, D es O.

Por ejemplo, D es NR_j.

Por ejemplo, R_j es H.

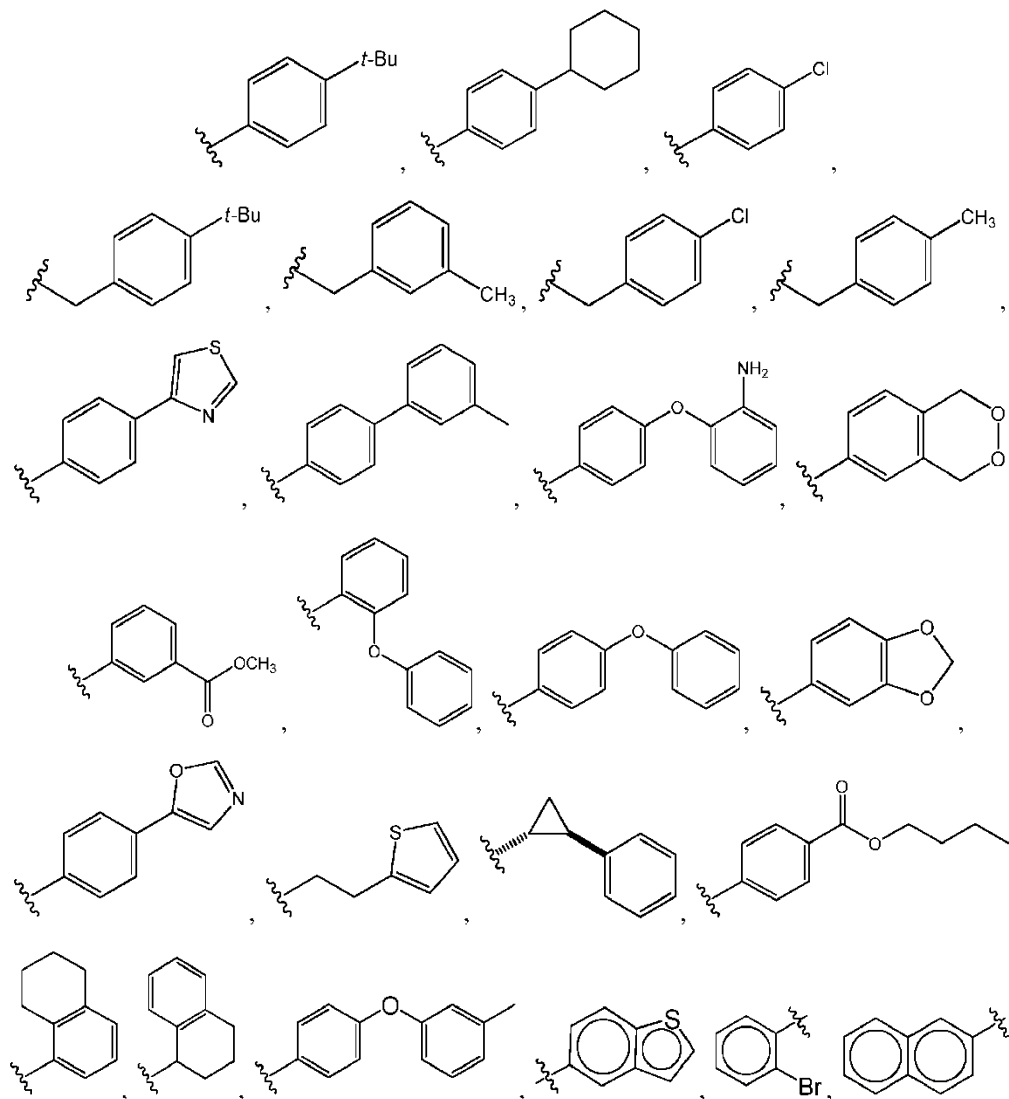
Por ejemplo, D es CR_jR_k.

Por ejemplo, cada uno de R_j y R_k es H.

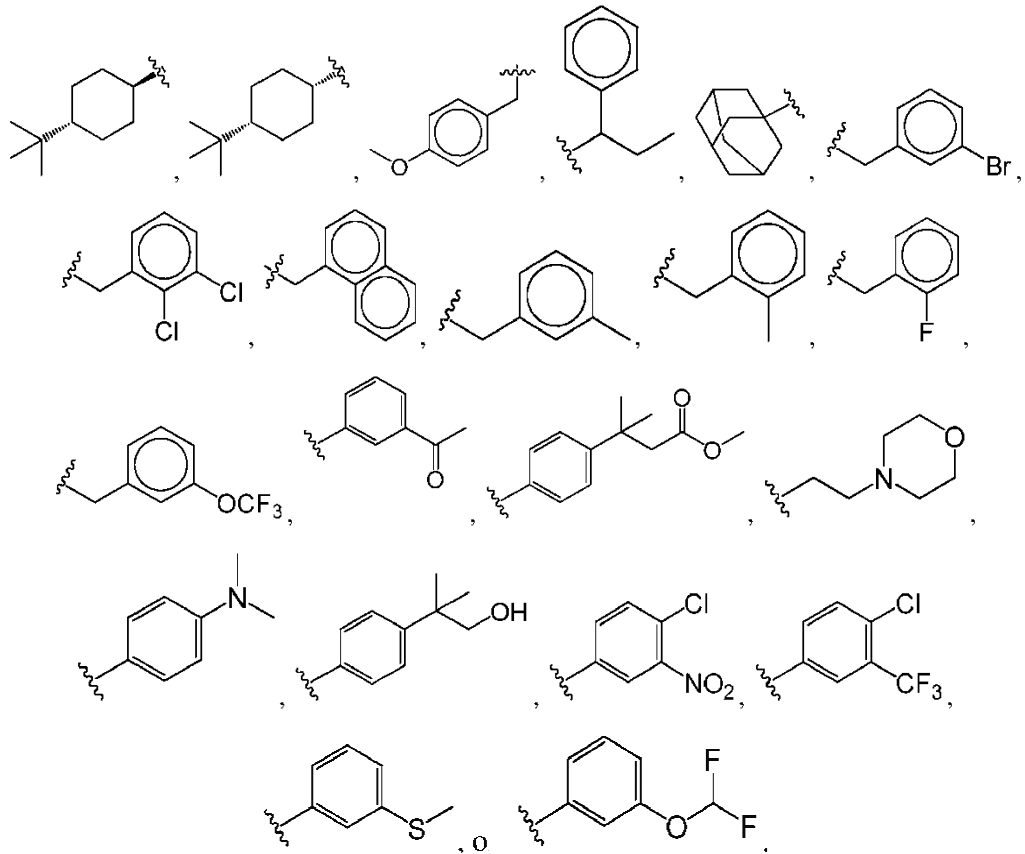
Por ejemplo, E es $-M_3-T_3$, en el que M_3 es un enlace o enlazador de alquilo de C_1-C_3 , T_3 es fenilo, naftilo, tienilo, ciclopropilo, o ciclohexilo, y T_3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , alcoxilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxilo de C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo de C_3-C_8 , alquil C_4-C_{12} -cicloalquilo, arilo de C_6-C_{10} , aril C_6-C_{10} -oxilo, alquil C_7-C_{14} -arilo, aminoaril C_6-C_{10} -oxilo, aril C_6-C_{10} -tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_4 , heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_4 , y alquilo de C_1-C_6 que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, cicloalquilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

Por ejemplo, T_3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_6 (*por ejemplo*, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxilo de C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -sulfonilo, C_6-C_{10} arilo (*por ejemplo*, fenilo o naftilo), y aril C_6-C_{10} -oxilo, y alquil C_7-C_{14} -arilo

Por ejemplo, E es



20



5

Por ejemplo, X es N.

Por ejemplo, X es CR_x.

Por ejemplo, X es CH.

10 Por ejemplo, Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Por ejemplo, Q es H.

Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que J, entonces J no es hidroxilo.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que G, entonces G no es hidroxilo.

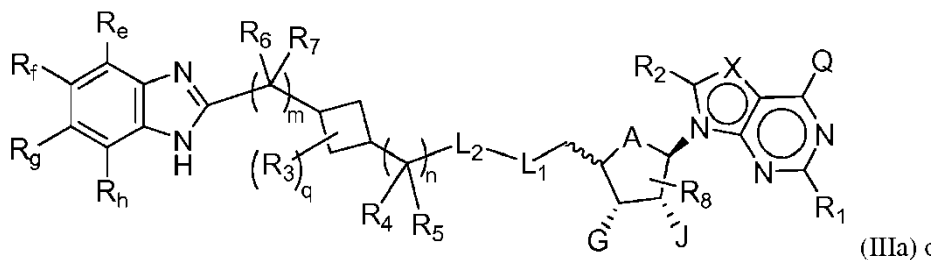
15 Por ejemplo, T₂ no es halo cuando M₂ es SO₂, SO, S, CO u O.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un heteroátomo.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo N.

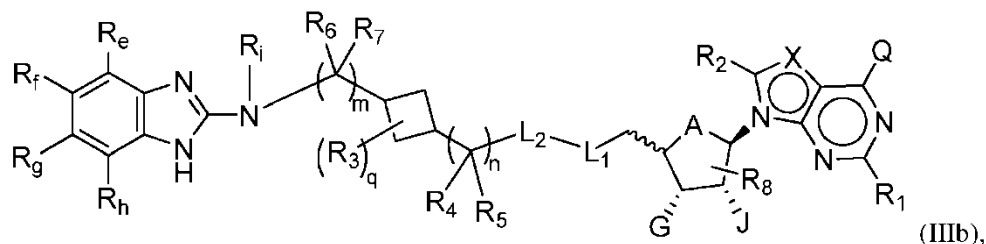
Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo C.

La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (IIIa) o (IIIb):



20

o



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en los que:

A es O o CH₂;

5 cada uno de G y J, independientemente, es H, halo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆ o OR_a, R_a estando H, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆, en el que C(O)O-alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano hidroxilo, carboxilo, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

10 Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁ en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆ y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional en el átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

25 X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

30 L₁ es N(Y), S, SO, o SO₂;

35 L₂ es CO o está ausente cuando L₁ es N(Y), o L₂ está ausente cuando L₁ es S, SO, o SO₂, en el que Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d cuando L₂ está ausente, o Y es H o R_d cuando L₂ es CO, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

45 cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇, independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, o alquino de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R₈ es H, halo o R_{S3}, siendo R_{S3} alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, o alquino de C₂-C₆, y estando R_{S3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,

hidroxilo, carboxilo, ciano amino, alcoxilo de C₁-C₆, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

5 cada uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_t), siendo R_t alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o R_{S4}, siendo R_{S4} alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_t, y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros,

10 R_i es H o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

15 q es 0, 1, 2, 3, o 4;

m es 0, 1, o 2; y

n es 0, 1, o 2.

Por ejemplo, la suma de m y n es al menos 1.

20 Por ejemplo, m es 1 o 2 y n es 0.

Por ejemplo, m es 2 y n es 0

Por ejemplo, A es CH₂.

Por ejemplo, A es O.

Por ejemplo, L₁ es N(Y).

25 Por ejemplo, L₁ es SO o SO₂.

Por ejemplo, Y es R_d.

Por ejemplo, R_d es alquilo de C₁-C₆.

Por ejemplo, L₂ está ausente.

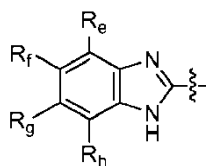
Por ejemplo, cada uno de G y J es independientemente OR_a.

30 Por ejemplo, R_a es H.

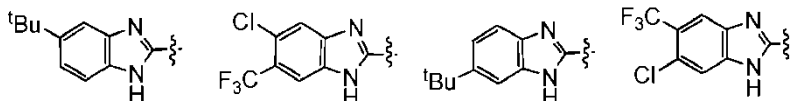
Por ejemplo, al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es halo (tal como F, Cl, y Br), alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como OCH₃, OCH₂CH₃, O-iPr, y OCF₃), alquil C₁-C₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como SO₂CF₃), o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo (tal como CH₃, i-propilo, n-butilo, y CF₃).

35 Por ejemplo, R_i es H o alquilo de C₁-C₆ (*por ejemplo*, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo).

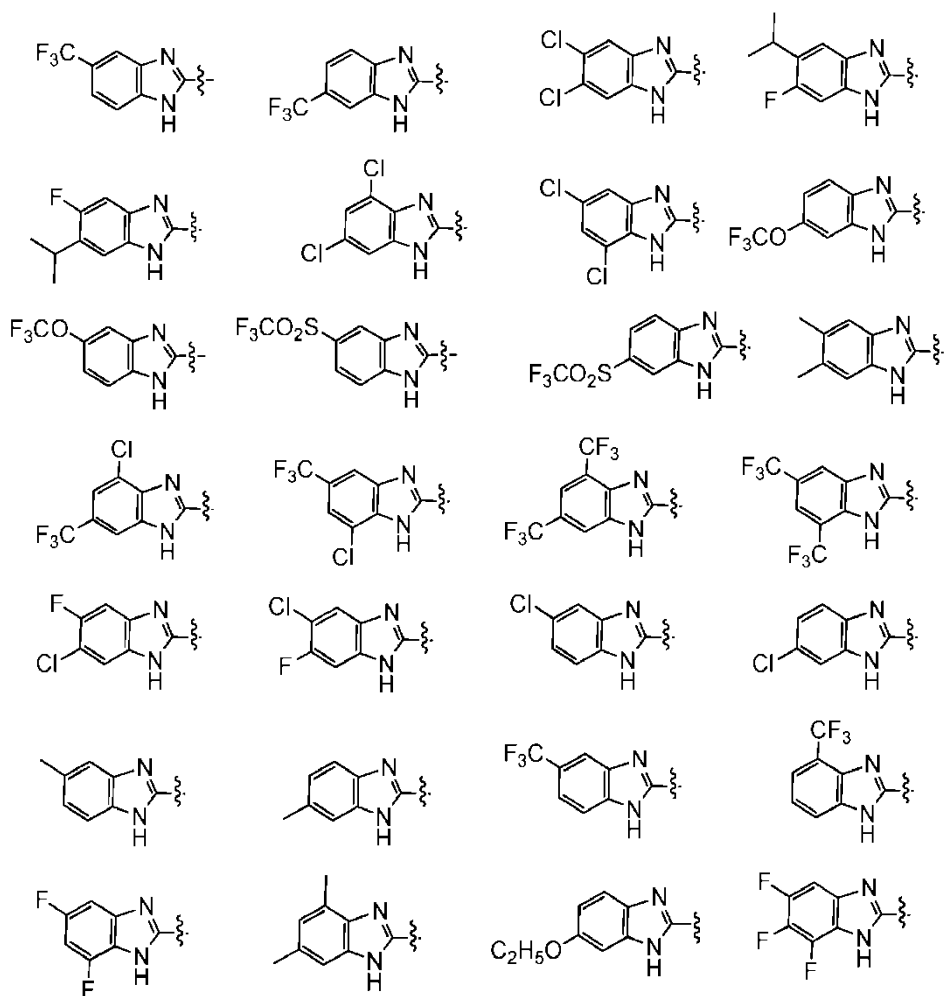
Por ejemplo,



es bencimidazolilo no sustituido o uno de los siguientes grupos:



40



5

Por ejemplo, X es N.

Por ejemplo, X es CR_x.

10 Por ejemplo, X es CH.

Por ejemplo, Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Por ejemplo, Q es H.

Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H.

15 Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que J, entonces J no es hidroxilo.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que G, entonces G no es hidroxilo.

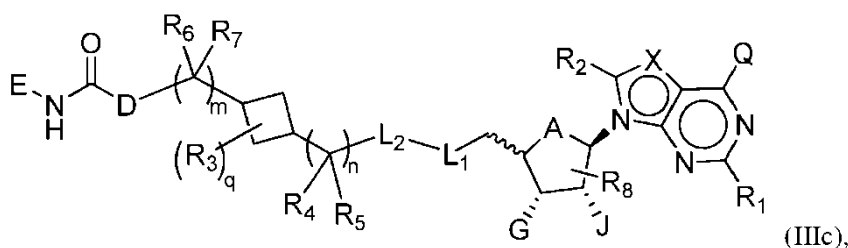
Por ejemplo, T₂ no es halo cuando M₂ es SO₂, SO, S, CO u O.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un heteroátomo.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo N.

20 Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo C.

La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (IIIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en los que:

A es O o CH₂;

5 cada uno de G y J, independientemente, es H, halo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆ o OR_a, siendo R_a H, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆, en el que C(O)O-alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ o C(O)-alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano hidroxilo, carboxilo, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

10 Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆ y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional en el átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

25 X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

L₁ es N(Y), S, SO, o SO₂;

30 L₂ es CO o está ausente cuando L₁ es N(Y), o L₂ está ausente cuando L₁ es S, SO, o SO₂, en el que Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d cuando L₂ está ausente, o Y es H o R_d cuando L₂ es CO, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

35 cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇, independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

40 R₈ es H, halo o R_{S3}, siendo R_{S3} alquilo de C₁-C₆, alquenoilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando R_{S3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano amino, alcoxilo de C₁-C₆, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y cicloalquilo de C₃-C₈;

50

D es O, NR_j, o CR_jR_k, siendo cada uno de R_j y R_k independientemente H o alquilo de C₁-C₆, o R_j y R_k tomados juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de C₃-C₁₀;

- 5 E es -M₃-T₃, siendo M₃ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo o ciano, siendo T₃ cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, y estando T₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-
- 10 alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con halo, hidroxilo, o alcoxilo de C₁-C₆;
- 15 q es 0, 1, 2, 3, o 4;
m es 0, 1, o 2; y
n es 0, 1, o 2.

Por ejemplo, la suma de m y n es al menos 1.

Por ejemplo, m es 1 o 2 y n es 0.

- 20 Por ejemplo, m es 2 y n es 0

Por ejemplo, A es CH₂.

Por ejemplo, A es O.

Por ejemplo, L₁ es N(Y).

Por ejemplo, L₁ es SO o SO₂.

- 25 Por ejemplo, Y es R_d.

Por ejemplo, R_d es alquilo de C₁-C₆.

Por ejemplo, L₂ está ausente.

Por ejemplo, cada uno de G y J es independientemente OR_a.

Por ejemplo, R_a es H.

- 30 Por ejemplo, D es O.

Por ejemplo, D es NR_j.

Por ejemplo, R_j es H.

Por ejemplo, D es CR_jR_k.

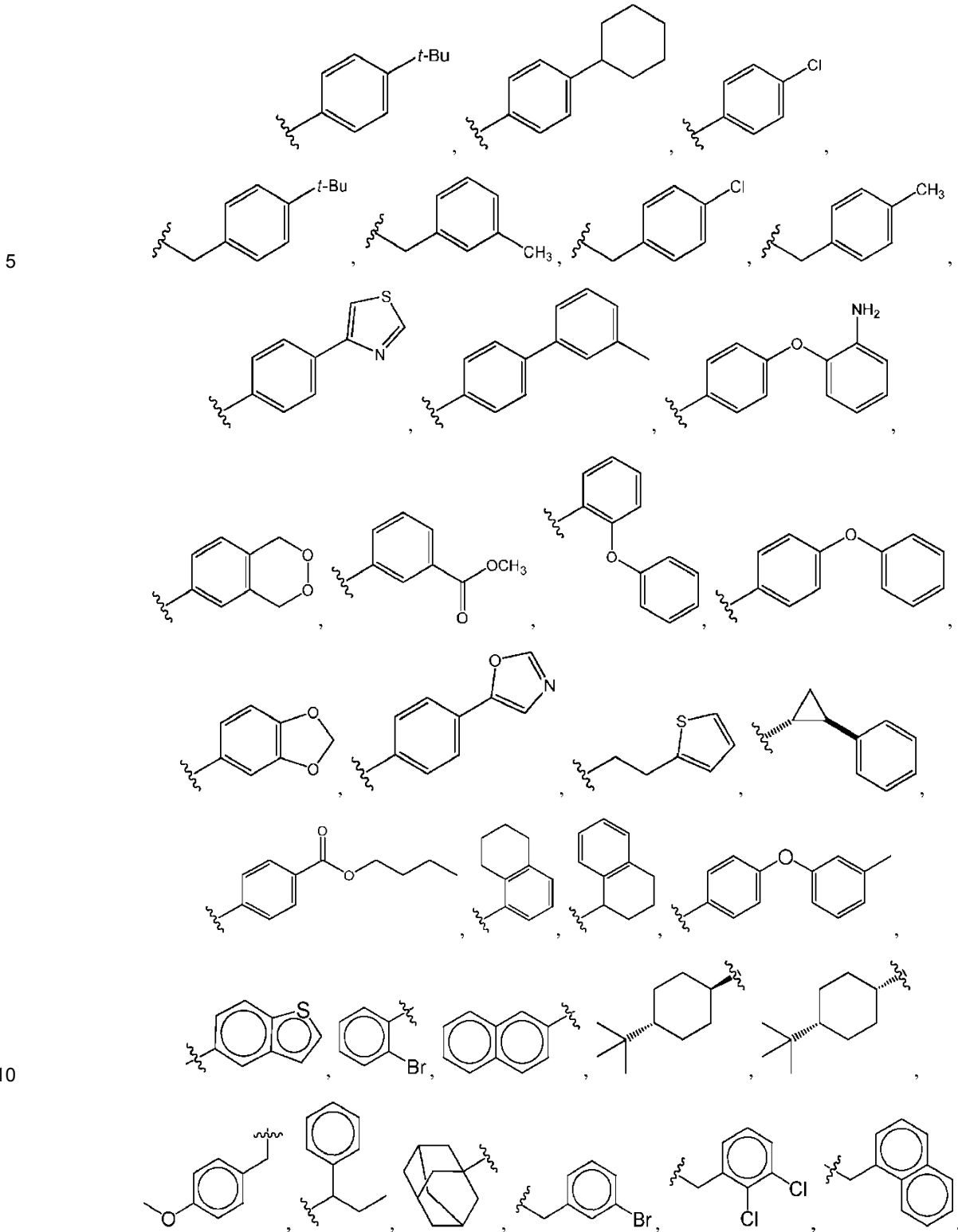
Por ejemplo, cada uno de R_j y R_k es H.

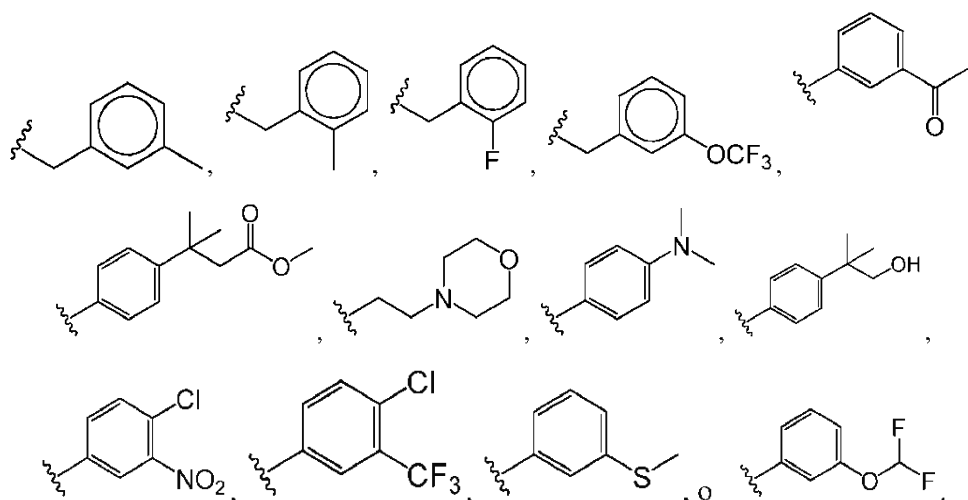
- 35 Por ejemplo, E es -M₃-T₃, en el que M₃ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₃, T₃ es fenilo, naftilo, tienilo, ciclopropilo, o ciclohexilo, y T₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, oxo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, alquil C₄-C₁₂-cicloalquilo, arilo de C₆-C₁₀, aril C₆-C₁₀-oxilo, alquil C₇-C₁₄-arilo, aminoaril C₆-C₁₀-oxilo, aril C₆-C₁₀-tio, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₄, y alquilo de C₁-C₆ que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

- 45 Por ejemplo, T₃ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆ (*por ejemplo*, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-

butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, C₆-C₁₀ arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo), y aril C₆-C₁₀-oxilo, y alquil C₇-C₁₄-arilo

Por ejemplo, E es





Por ejemplo, X es N.

5 Por ejemplo, X es CR_x.

Por ejemplo, X es CH.

Por ejemplo, Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Por ejemplo, Q es H.

10 Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que J, entonces J no es hidroxilo.

Por ejemplo, cuando R₈ es halo y está unido al mismo átomo de carbono que G, entonces G no es hidroxilo.

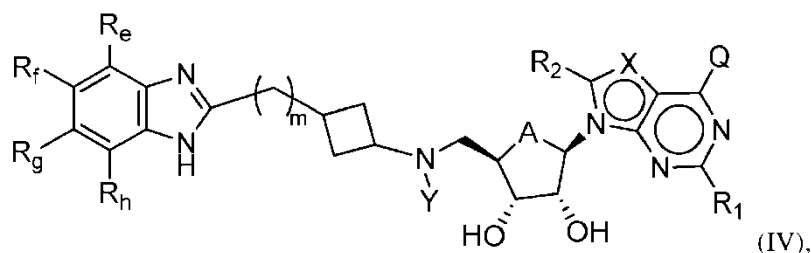
Por ejemplo, T₂ no es halo cuando M₂ es SO₂, SO, S, CO u O.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un heteroátomo.

15 Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo N.

Por ejemplo, T₂ es un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que está enlazado a M₂ vía un átomo C.

La invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IV) o su N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 en el que A es O o CH₂;

Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, OH, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo de C₁-C₆ y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional en el átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

5 X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

10 Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y con cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

15 cada uno de R₁ y R₂ independientemente, es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, o alquino de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

20 cada uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_t), siendo R_t alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o R_{S4}, siendo R_{S4} alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_t, y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxilo de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, y

35 m es 0, 1, o 2.

Por ejemplo, A es O. En algunos compuestos de Fórmula (IV), A es O y m es 2.

En algunos compuestos de Fórmula (IV), X es N.

40 Por ejemplo, en algunos compuestos, Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.

Por ejemplo, en algunos compuestos de Fórmula (IV), R₁ y R₂ son cada uno H.

En algunos compuestos de Fórmula (IV), Y es R_d. Por ejemplo, R_d es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃-C₈ o halo. Por ejemplo, R_d es cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆ o halo.

45 La invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IV) en el que al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es halo, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; alquil C₁-C₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, cicloalquilo de C₃-C₈, hidroxi, y alcoxilo de C₁-C₆; cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C₁-C₆ o CN; o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, hidroxi, alquilo de C₁-C₆ y alcoxilo de C₁-C₆. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (IV) tiene al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h seleccionado de F; Cl; Br; CF₃; OCF₃; SO₂CF₃; oxetanilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, hidroxi, alquilo de C₁-C₆ y alcoxilo de C₁-C₆; cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄; y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, cicloalquilo de C₃-C₈, hidroxi y alcoxilo de C₁-C₆.

Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV) en los que al menos uno de R_f y R_g es alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo. Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos en los que al menos uno de R_f y R_g es *t*-butilo sustituido con hidroxilo.

5 La invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a una sal de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. La invención también se refiere a una sal de un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140. Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-7, 9-109, y 111-140.

10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato de un compuesto de Fórmula (IV) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un N-óxido de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-140 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), o (IIIc), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), o (IIIc) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato de un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), o (IIIc) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir cáncer. La presente invención proporciona métodos para tratar cáncer. La presente invención también proporciona métodos para prevenir cáncer. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), o (IIIc). El cáncer puede ser un cáncer hematológico. Preferiblemente, el cáncer es leucemia. Más preferiblemente, el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

35 La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. La presente invención también proporciona métodos para prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

40 La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o tratar una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. La presente invención también proporciona métodos para prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

45 La presente invención proporciona métodos para inhibir la actividad de DOT1L en una célula. El método incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

50 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un método para reducir el nivel de metilación del resto 79 de lisina de histona H3 (H3-K79) en una célula. El método incluye poner en contacto una célula con un compuesto de la

presente invención. Tal método se puede usar para mejorar cualquier afección que esté provocada por o potenciada por la actividad de DOT1 a través de la metilación de H3-K79.

5 La presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cáncer. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) para la administración a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz. El cáncer puede ser un cáncer hematológico. Preferiblemente, el cáncer es leucemia. Más preferiblemente, el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

10 La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) para la administración a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz.

15 La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1 desempeña un papel, o para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1. El uso incluye un compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) para la administración a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos aquí para inhibir la actividad de DOT1L en una célula. El uso incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más del compuesto de Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV).

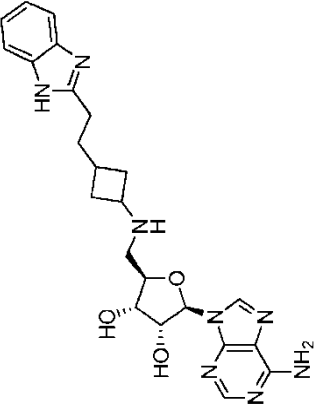
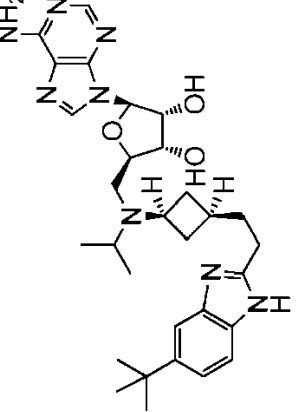
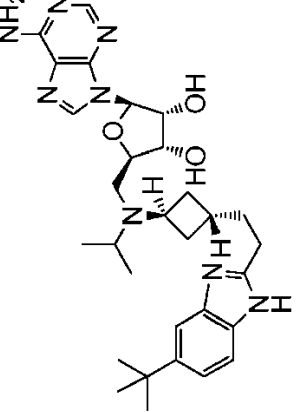
20 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un uso de los compuestos descritos aquí para reducir el nivel de metilación del resto 79 de lisina de histona H3 (H3-K79) en una célula. El uso incluye poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención. Tal uso puede mejorar cualquier afección que esté provocada por o potenciada por la actividad de DOT1 a través de la metilación de H3-K79.

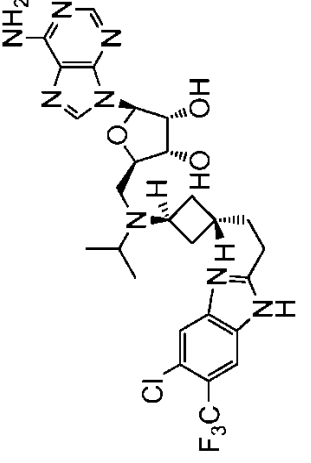
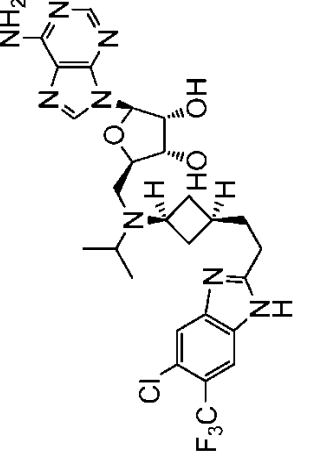
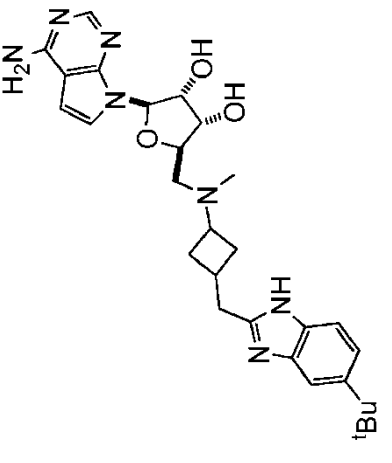
25 En las fórmulas presentadas aquí, las variables se pueden seleccionar de los grupos respectivos de restos químicos definidos más tarde en la descripción detallada.

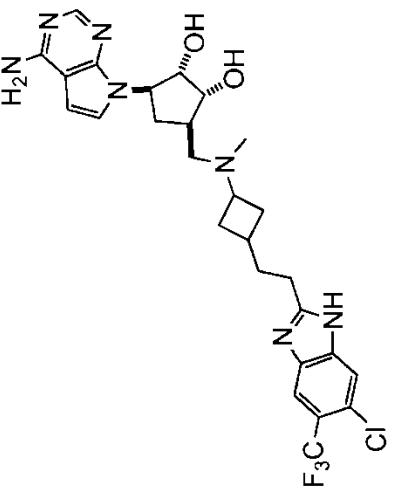
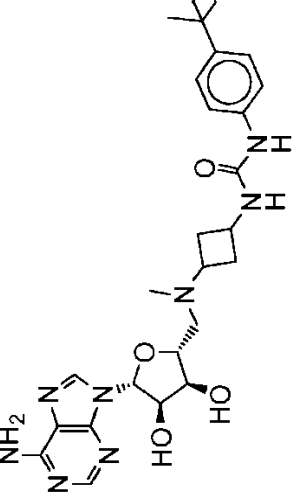
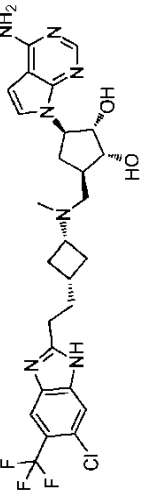
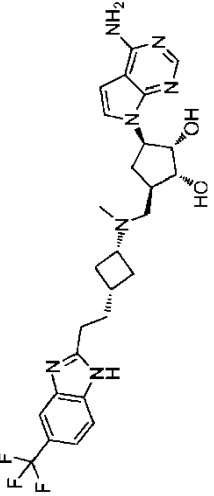
30 Además, la invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos anteriores. Tras la síntesis, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un mamífero, particularmente seres humanos, para uso en la modulación de una enzima epigenética. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de cáncer o para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de cáncer. En consecuencia, los compuestos o las formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral, ótica, oftálmica, nasal, o vías tópicas, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto al mamífero.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen compuestos enunciados en la Tabla 1.

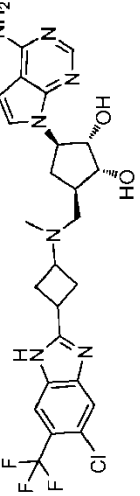
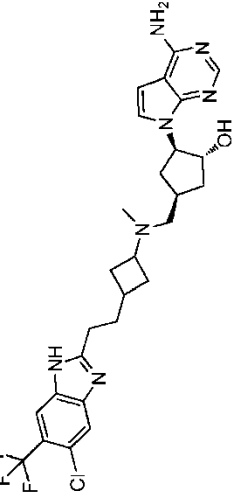
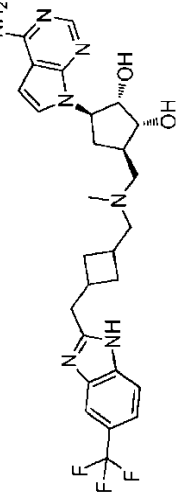
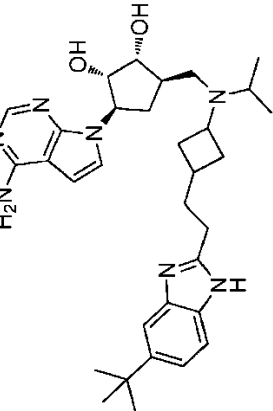
Tabla 1

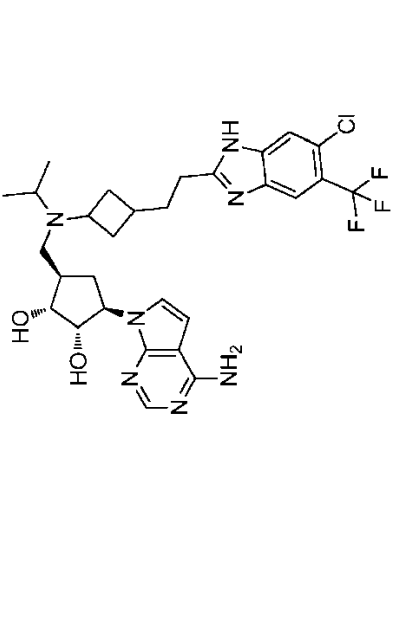
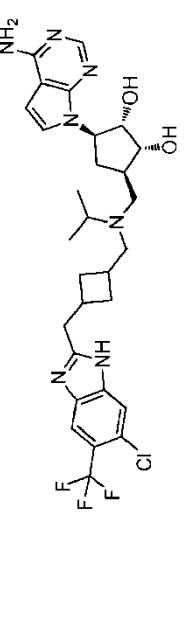
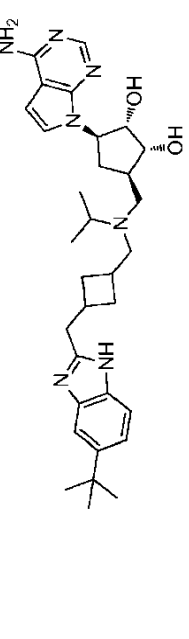
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
1		(2R,3S,4R,5R)-2-(((3-(2-(1H-benzimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuran-3,4-diol	
2		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	563,4 (M+H) ⁺
3		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	563,5 (M+H) ⁺

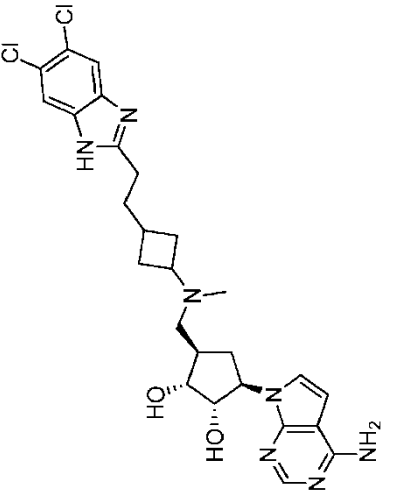
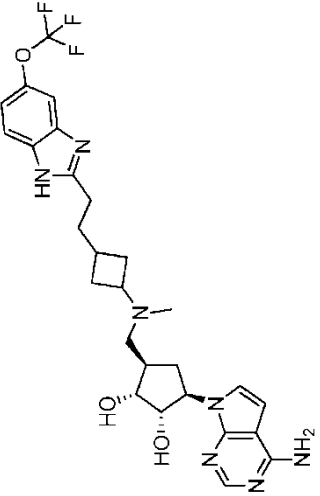
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
4		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-(2-(5-chloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	609,2 (M+H) ⁺
5		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)-3-(2-(5-chloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	609,2 (M+H) ⁺
6		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((3-((5-(tert-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)metil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	520,4 (M+H) ⁺

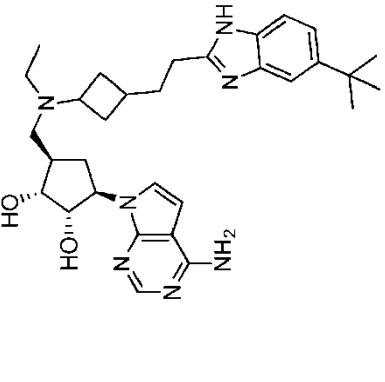
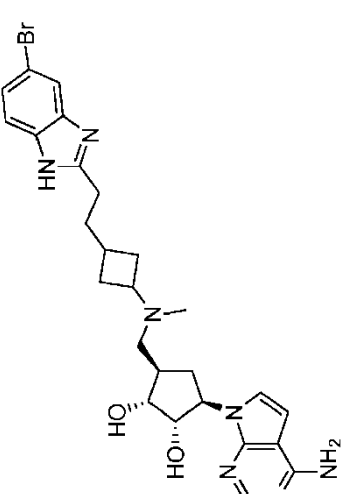
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
7		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	579,7 (M+H) ⁺
8		1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)-3-(4-terc-butiffenil)urea	525,5 (M+H) ⁺
9		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	578,3 (M+H) ⁺
10		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil(((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,3 (M+H) ⁺

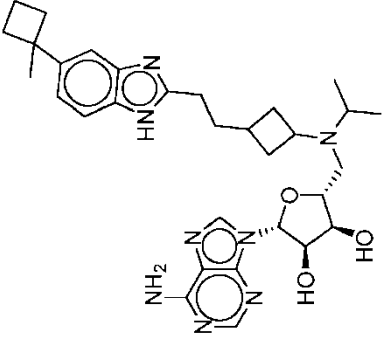
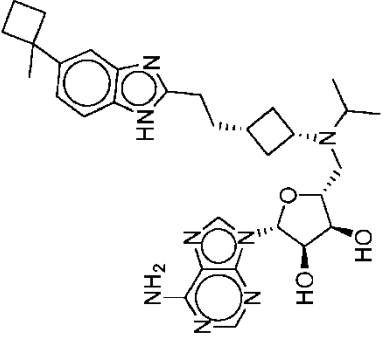
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
11		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil(((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,3 (M+H) ⁺
12		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	578,3 (M+H) ⁺
13		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,5 (M+H) ⁺
14		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	532,3 (M+H) ⁺
15		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((isopropil((3-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,4 (M+H) ⁺

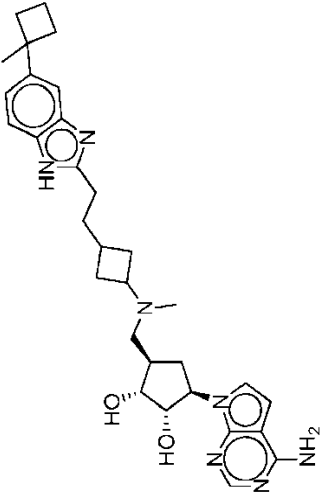
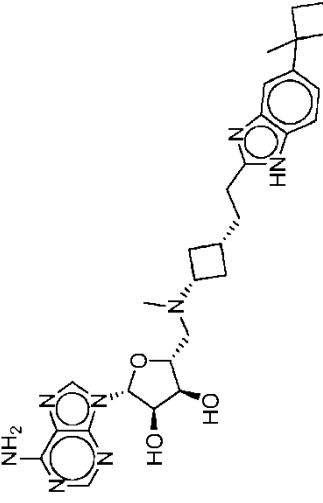
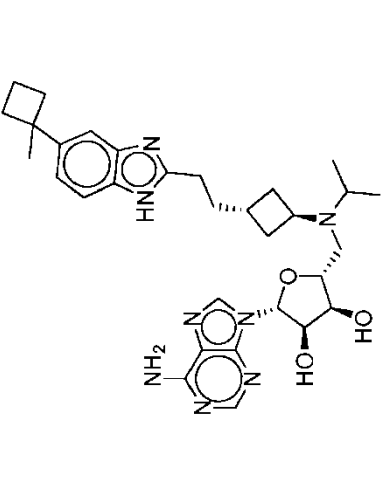
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
16		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-(((3-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	550,3 (M+H) ⁺
17		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-ii)-4-(((3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol	562,3 (M+H) ⁺
18		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-(((3-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)metil)ciclobutil)metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544 (M+H) ⁺
19		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN

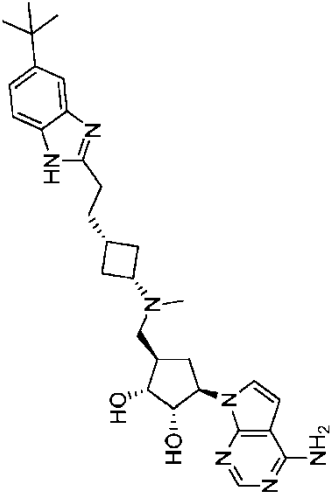
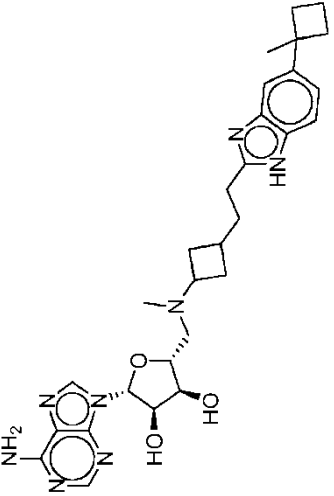
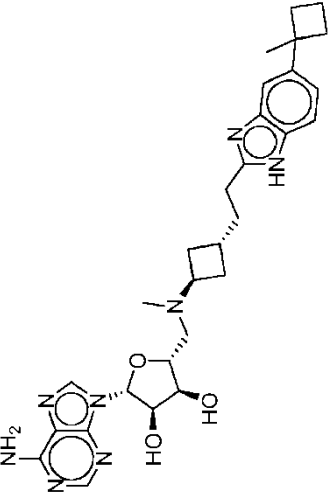
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
20		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
21		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)metil)ciclobutil)metil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	606,3 (M+H) ⁺
22		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)metil)ciclobutil)metil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	560,4 (M+H) ⁺

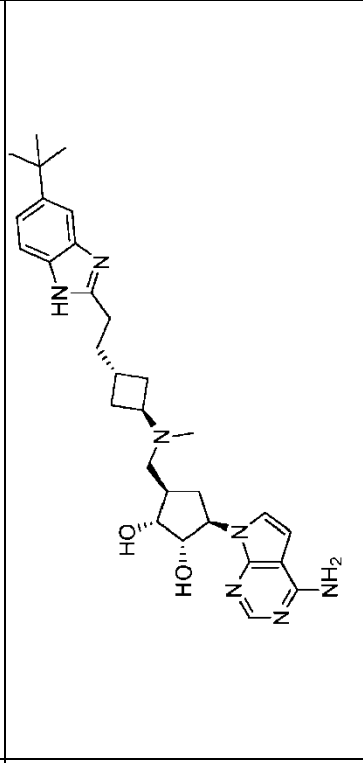
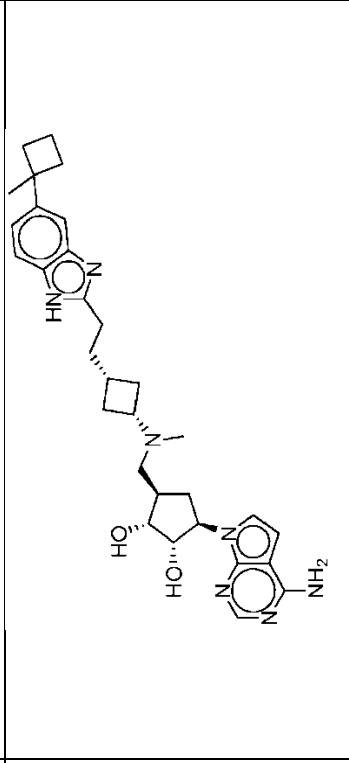
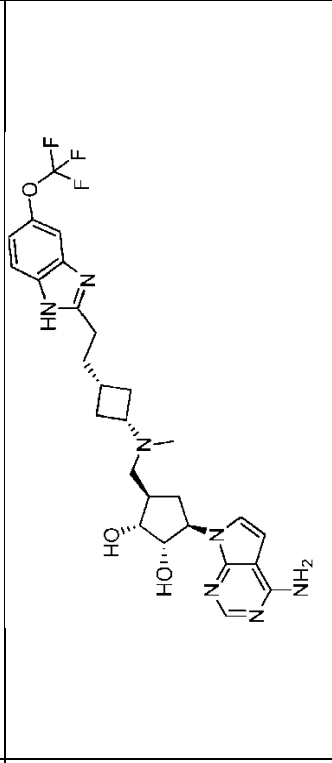
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
23		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzof[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
24		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzof[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	558,2 (M-H) ⁺

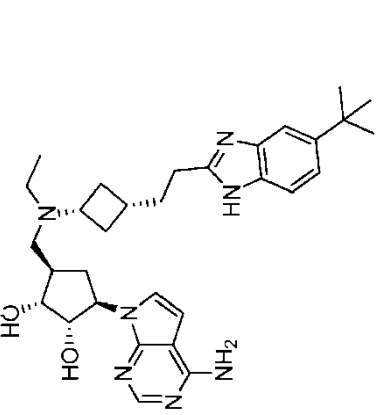
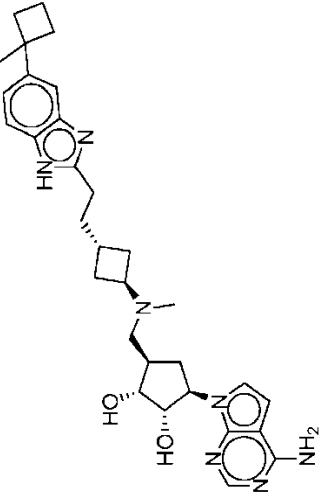
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
25		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	546,3 (M+H) ⁺
26		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	554,1 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
27		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	575,5 (M+H) ⁺
28		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	575,5 (M+H) ⁺

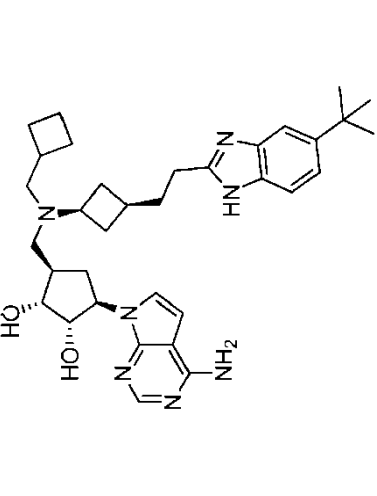
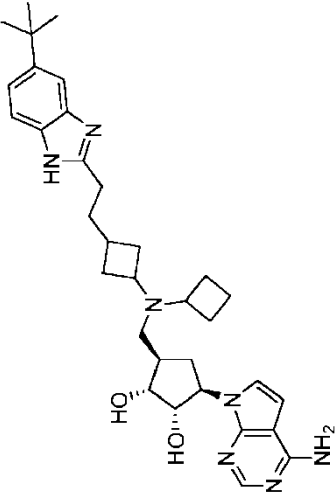
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
29		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,4 (M+H) ⁺
30		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-ii)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547,6 (M+H) ⁺
31		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-ii)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	575,6 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
32		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	532,4 (M+H) ⁺
33		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-ii)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547,3 (M+H) ⁺
34		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-ii)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547,5 (M+H) ⁺

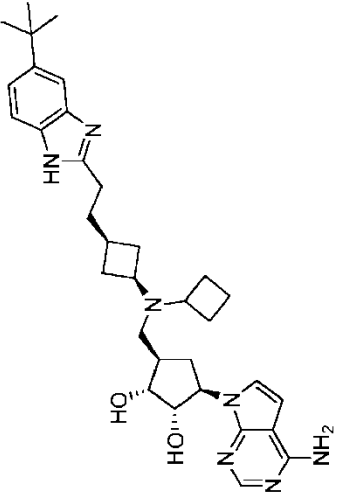
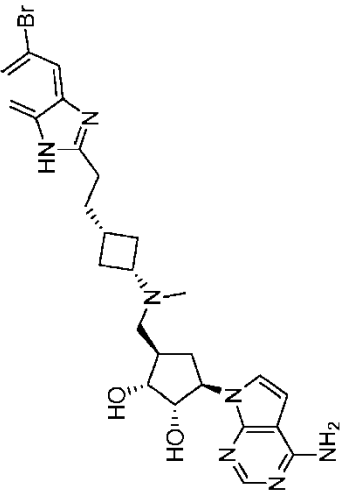
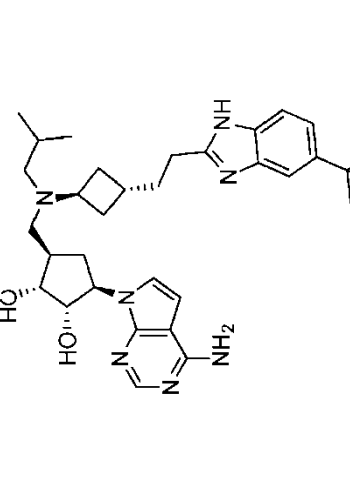
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
35		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-ethylcyclobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
36		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,4 (M+H) ⁺
37		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	558,3 (M-H) ⁻

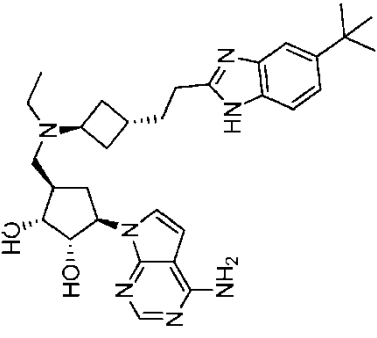
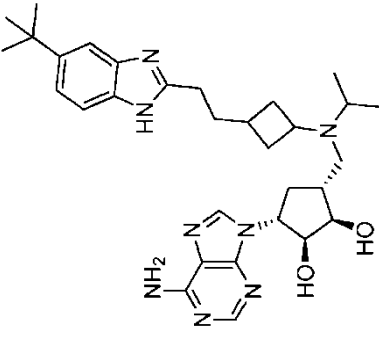
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
38		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]jirimidin7-yl)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-ethyl)ciclobutil)-1H-benzo[djimidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	546,3 (M+H) ⁺
39		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]jirimidin7-yl)-5-(((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[djimidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	544,3 (M+H) ⁺

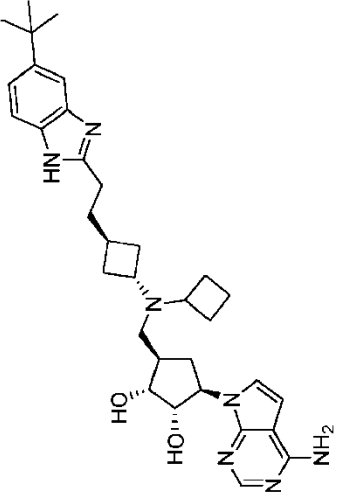
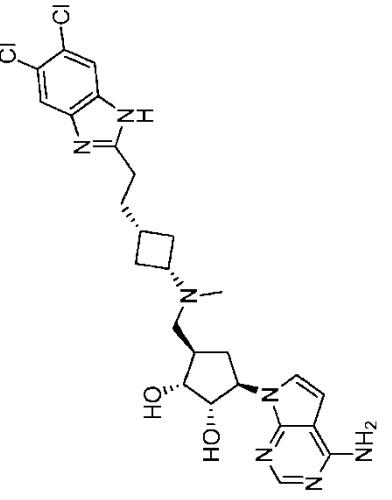
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
40		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-((terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
41		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-((terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN

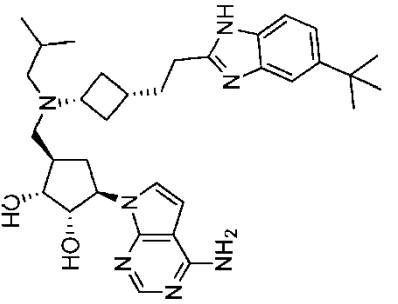
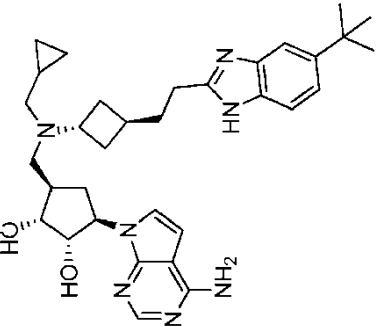
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
42		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-((terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	586,3 (M+H) ⁺
43		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,2 (M+H) ⁺

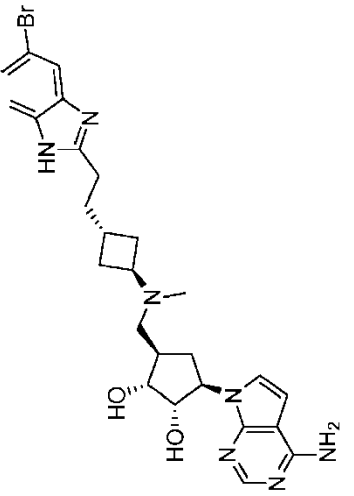
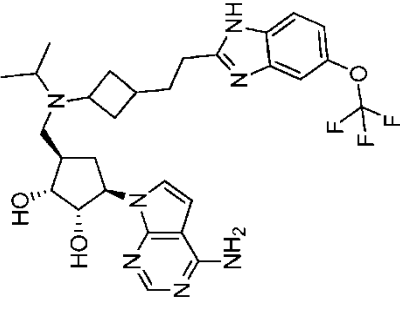
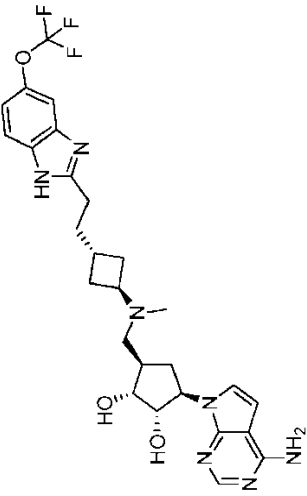
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
44		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]imidazol-2-yl)butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)ciclobutyl)(cyclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,6 (M+H) ⁺
45		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]imidazol-2-yl)butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)ciclobutyl)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	574,6 (M+H) ⁺

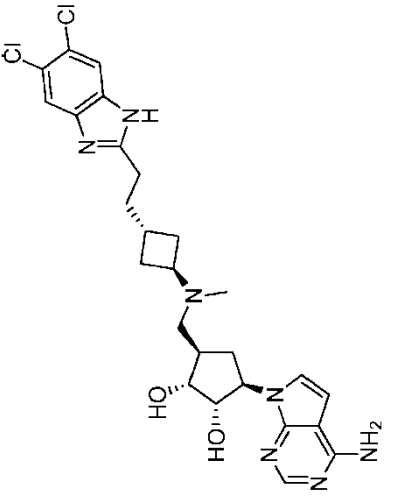
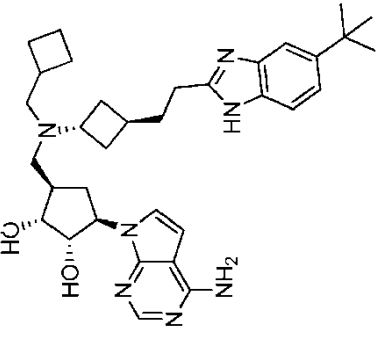
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
46		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)(cyclobutyl)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,6 (M+H) ⁺
47		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	556,0 (M+H) ⁺
48		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)(isobutyl)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,3 (M+H)

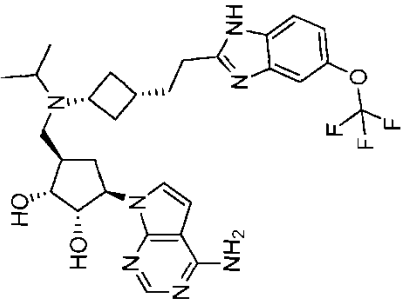
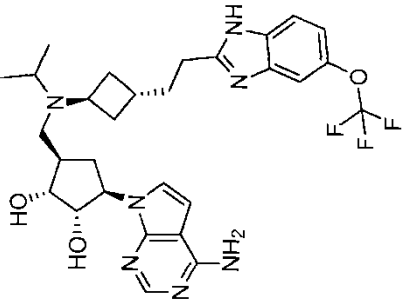
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
49		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	546,3 (M+H) ⁺
50		(1R,2S,3R,5R)-3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	561,4 (M+H) ⁺

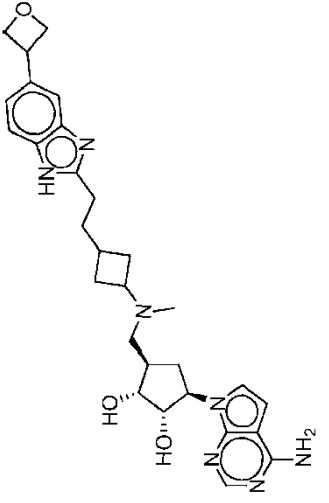
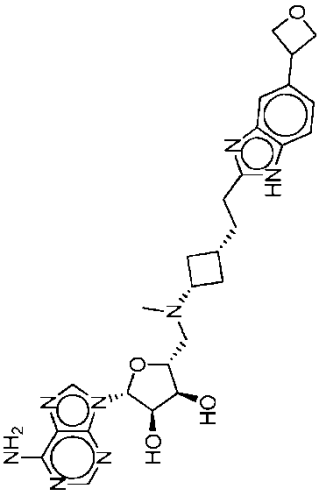
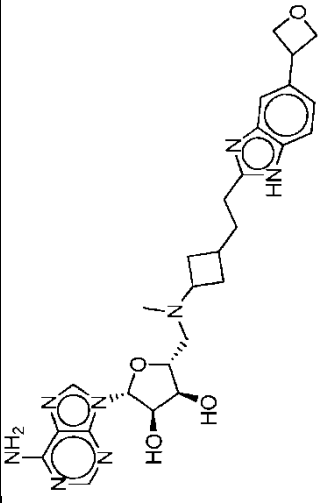
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
51		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-((terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,7 (M+H) ⁺
52		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN

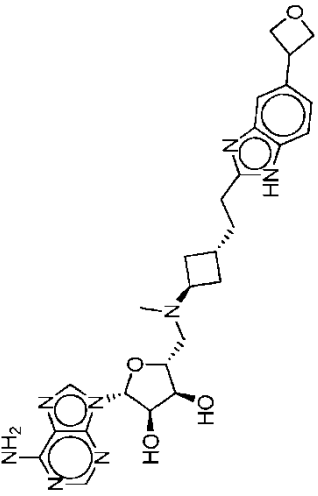
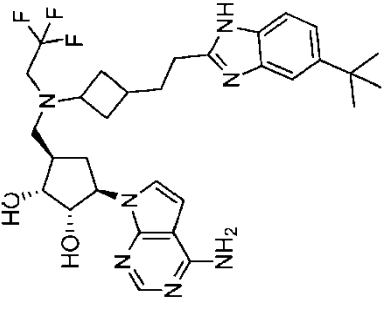
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
53		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(i)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	572,3 (M-H) ⁻
54		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(i)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN

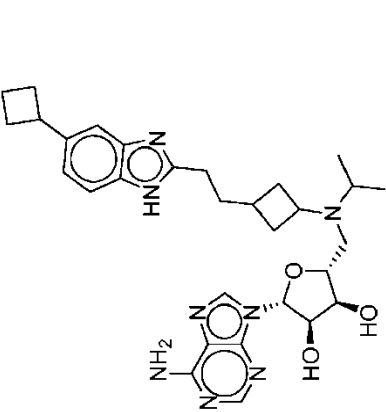
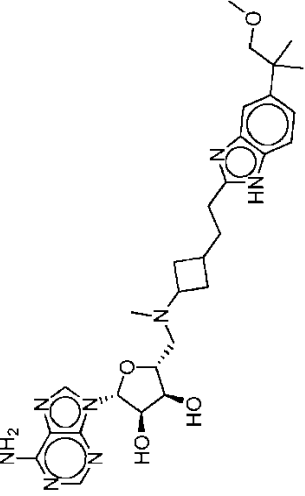
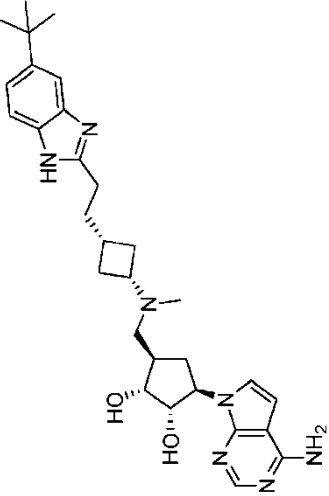
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
55		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-bromo-1H-benzod[imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
56		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzod[imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	588,2 (M+H) ⁺
57		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzod[imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	560,1 (M+H) ⁺

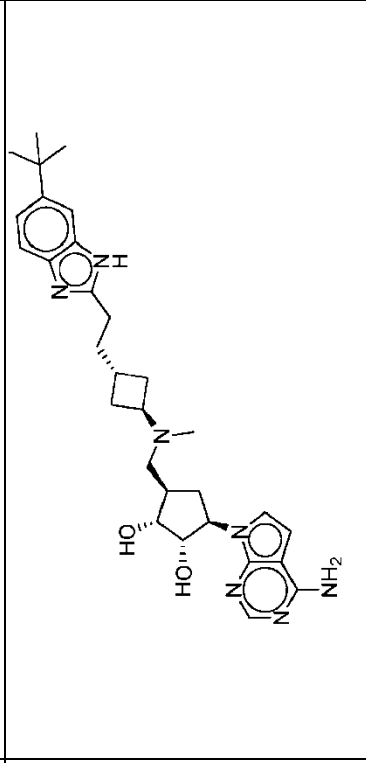
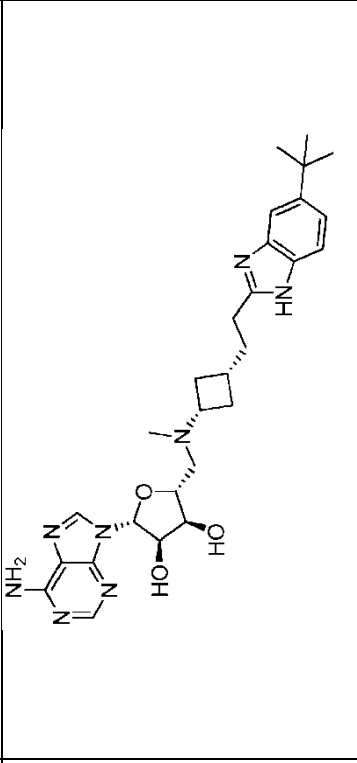
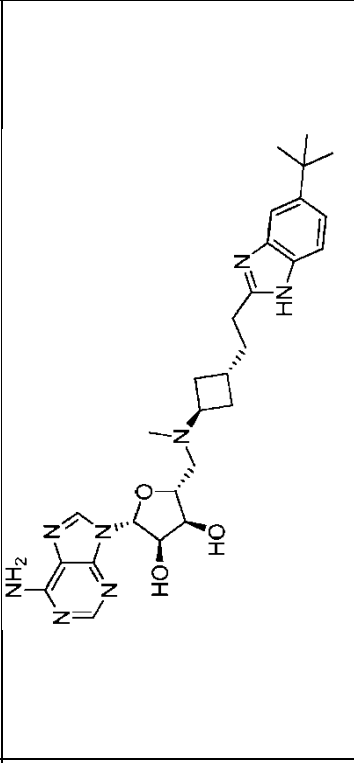
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
58		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
59		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	586,4 (M+H) ⁺

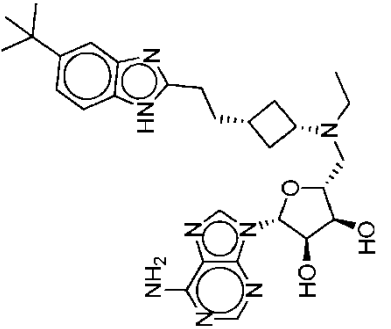
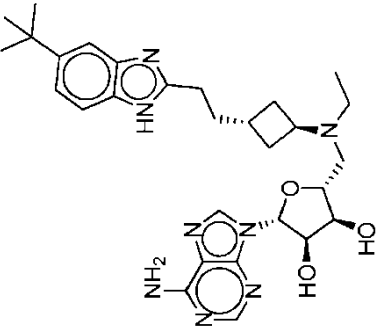
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
60		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	588,2 (M+H) ⁺
61		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-ii)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	588,7 (M+H) ⁺

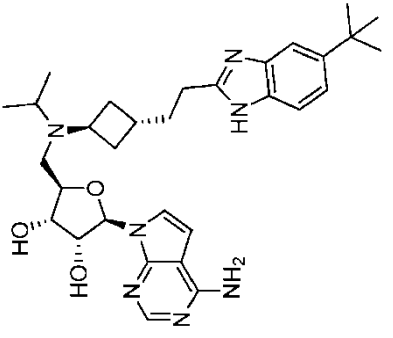
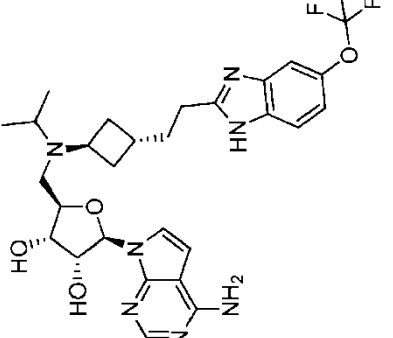
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
62		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzodíimidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	Dato RMN
63		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(metil((1r,3S)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzodíimidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	535,4 (M+H) ⁺
64		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzodíimidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	535,3 (M+H) ⁺

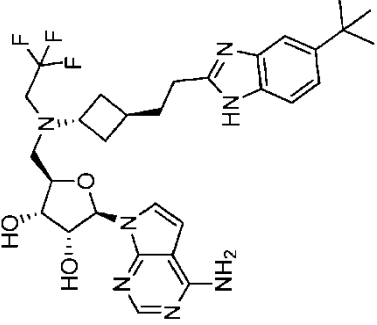
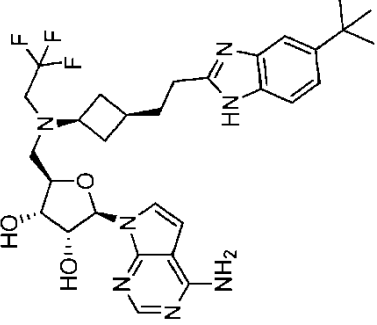
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
65		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	535,4 (M+H) ⁺
66		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin 7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	600,2 (M+H) ⁺

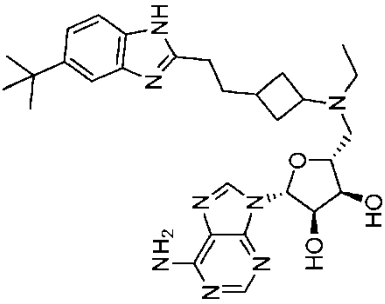
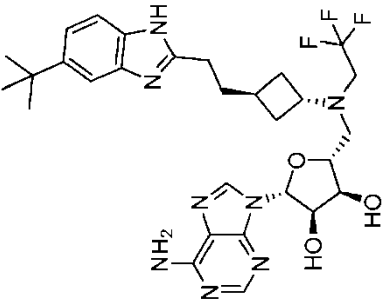
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
67		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	561,5 (M+H) ⁺
68		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	565,4 (M+H) ⁺
69		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	532,3 (M+H) ⁺

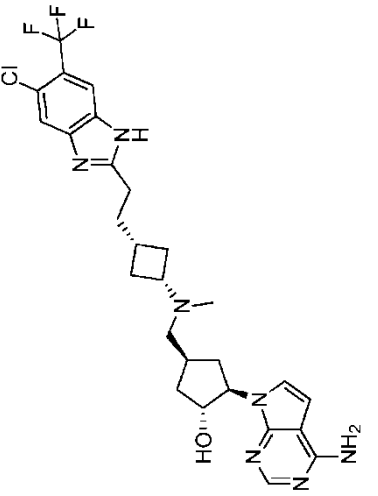
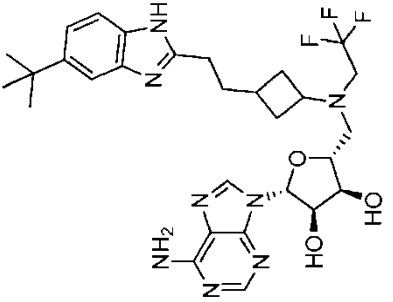
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
70		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-(tert-butyl)-1H-benzod[imidazol-2-yl]etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol	532,3 (M+H) ⁺
71		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	535,3 (M+H) ⁺
72		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	535,3 (M+H) ⁺

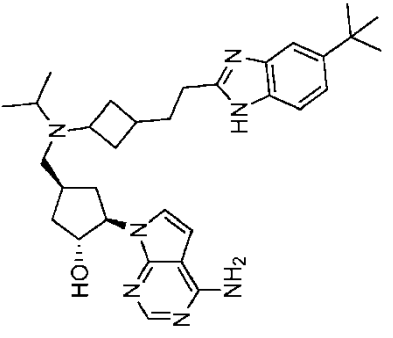
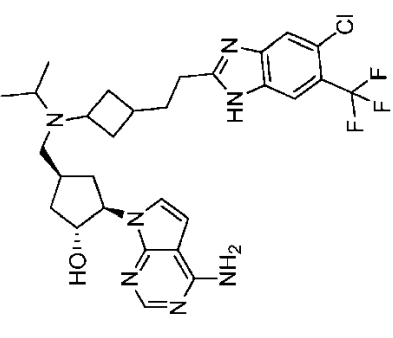
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
73		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	549,3 (M+H) ⁺
74		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	549,3 (M+H) ⁺

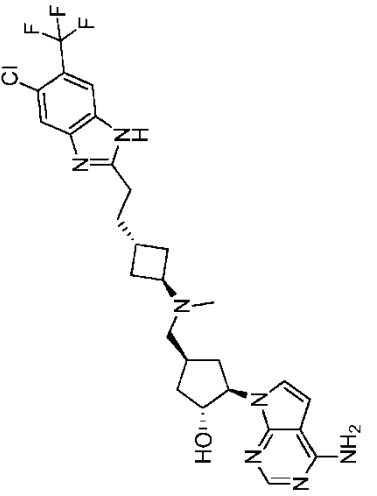
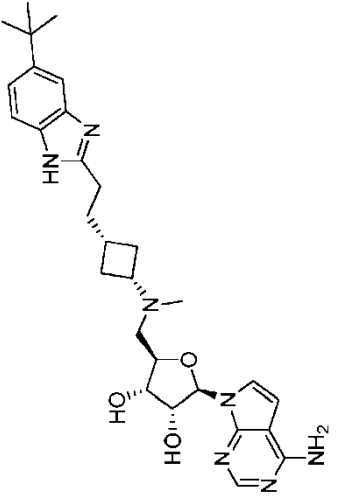
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
75		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	562,5 (M+H) ⁺
76		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((isopropil(1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	590,3 (M+H) ⁺

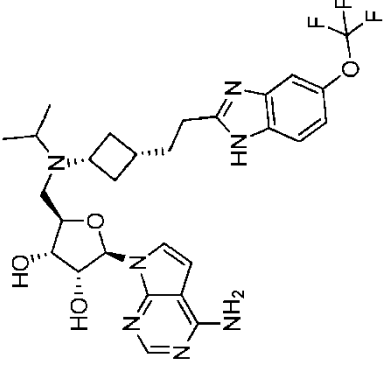
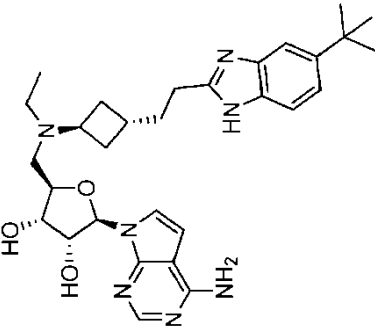
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
77		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzod[imidazol-2-yl]etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	602,3 (M+H) ⁺
78		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzod[imidazol-2-yl]etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	602,3 (M+H) ⁺

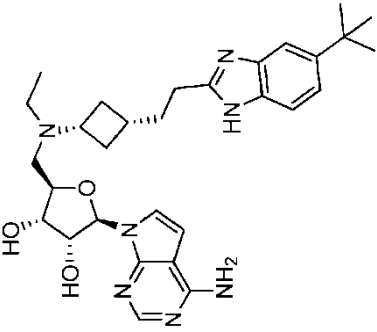
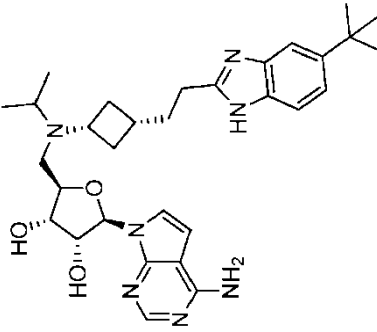
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
79		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	549,3 (M+H) ⁺
80		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	603,3 (M+H) ⁺

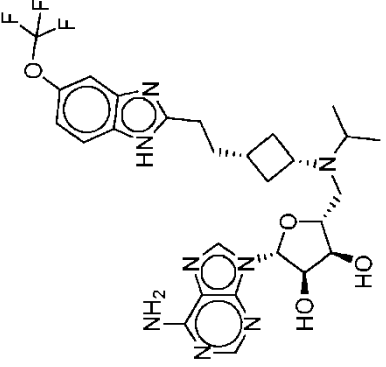
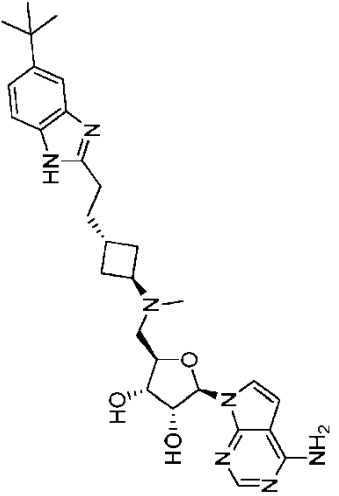
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
81		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((1r,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol	562,3 (M+H) ⁺
82		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	603,3 (M+H) ⁺

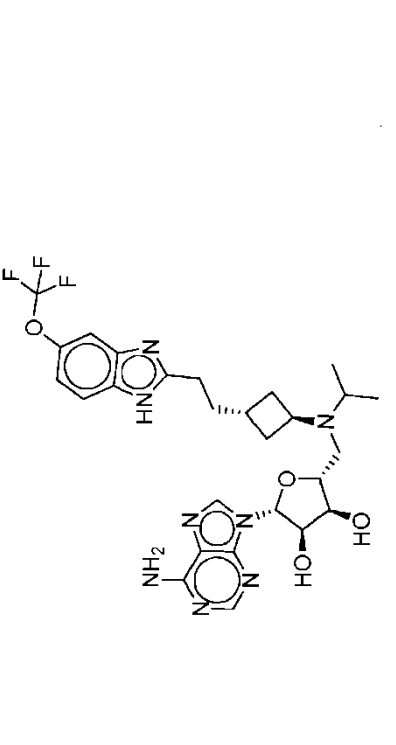
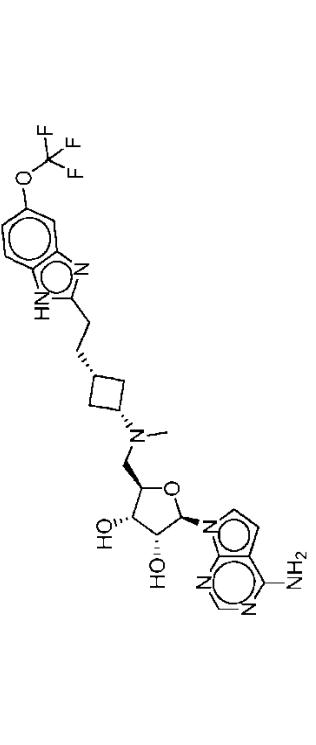
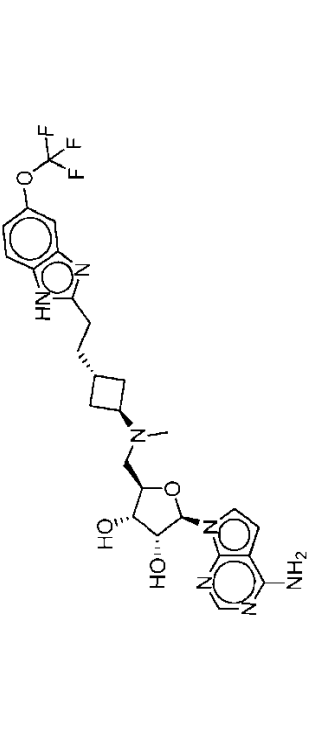
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
83		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	544,5 (M+H) ⁺
84		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	590,3 (M+H) ⁺

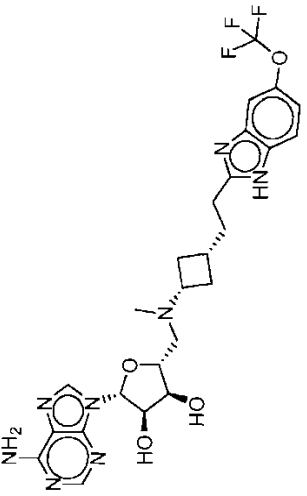
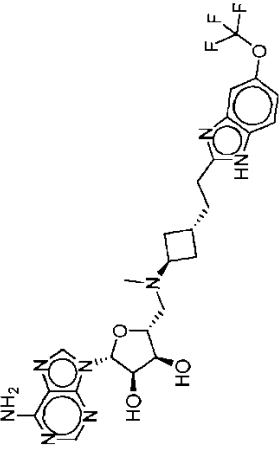
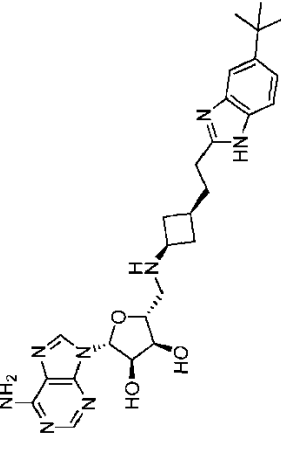
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
85		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-4-(((1s,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol	562,3 (M+H) ⁺
86		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((11,3S)-3-(2-(5-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	534,3 (M+H) ⁺

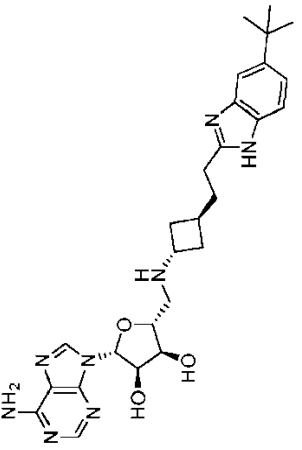
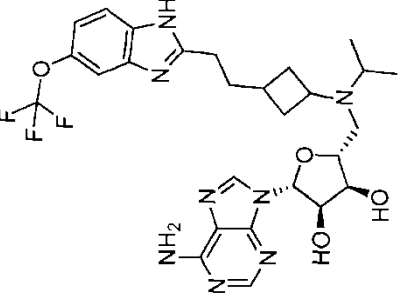
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
87		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	590,3 (M+H) ⁺
88		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	548,3 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
89		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	548,3 (M+H) ⁺
90		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	562,5 (M+H) ⁺

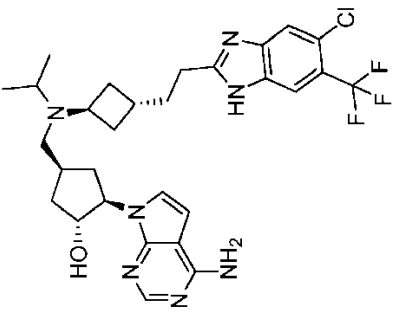
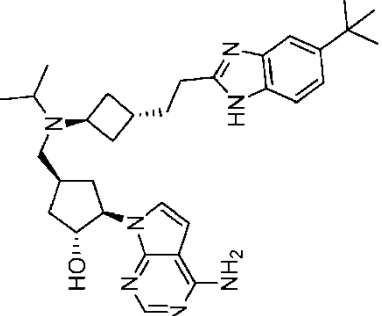
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
91		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)etil)tetrahidrofurano-3,4-diol	591,2 (M+H) ⁺
92		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin 7-ii)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(metil)amino)etil)tetrahidrofurano-3,4-diol	534,3 (M+H) ⁺

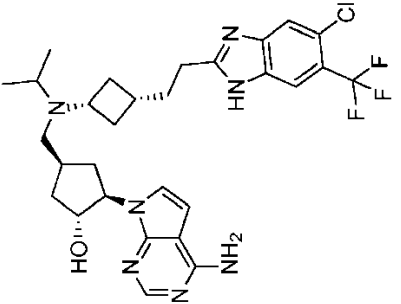
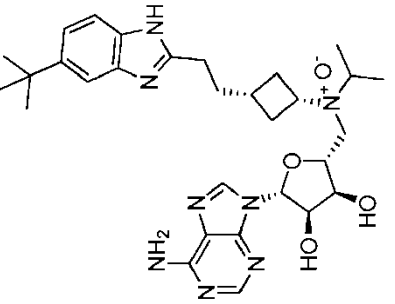
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
93		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzod[<i>j</i>]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	591,3 (M+H) ⁺
94		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3- <i>d</i>]pirimidin 7- <i>il</i>)-5-((metil)((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2- <i>il</i>)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	562,2 (M+H) ⁺
95		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3- <i>d</i>]pirimidin 7- <i>il</i>)-5-((metil)((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2- <i>il</i>)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	562,3 (M+H) ⁺

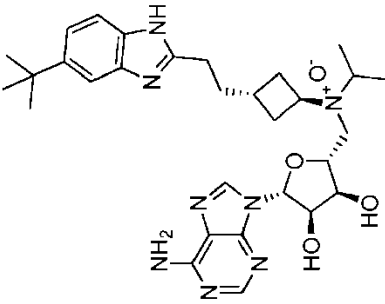
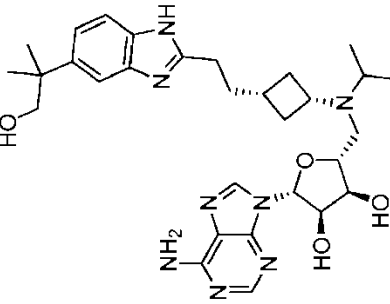
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
96		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzof[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	563,3 (M+H) ⁺
97		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzof[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	563,3 (M+H) ⁺
98		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	521,3 (M+H) ⁺

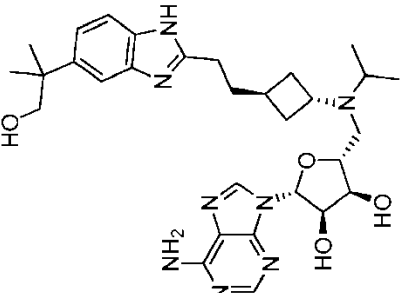
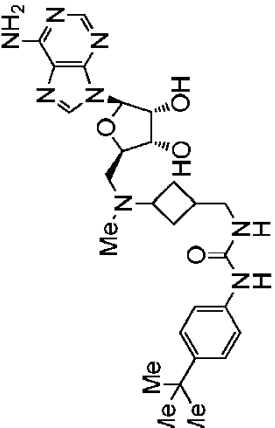
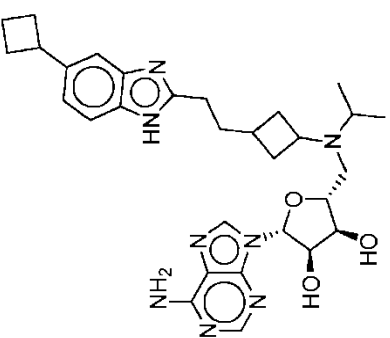
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
99		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	521,3 (M+H) ⁺
100		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil)(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	591,3 (M+H) ⁺

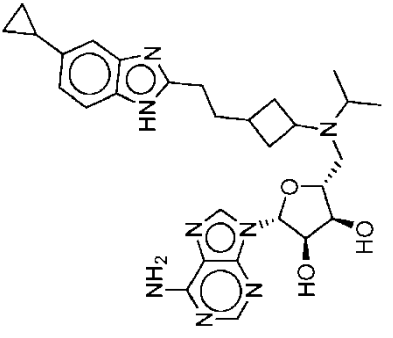
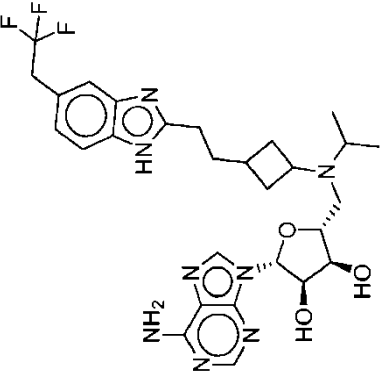
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
101		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(2-(5-(terc-butyl)-1H-benzodimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	544,1 (M+H) ⁺
102		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butyl)-1H-benzodimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	603,3 (M+H) ⁺

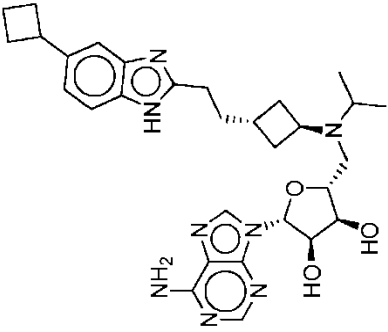
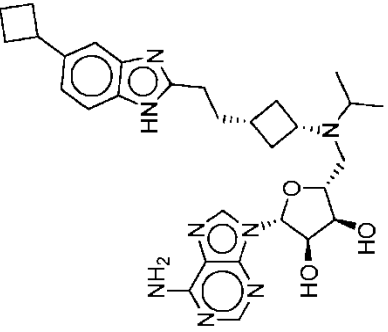
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
103		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-ii)-4-(((1S,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	589,9 (M+H) ⁺
104		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-ii)-4-(((1S,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ii)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	544,1 (M+H) ⁺

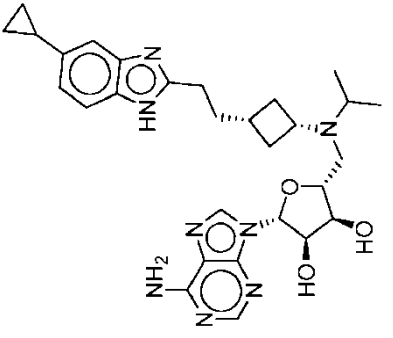
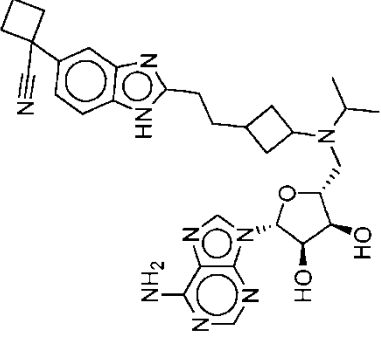
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
105		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(((1r,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol	589,9 (M+H) ⁺
106		Óxido de (1r,3S)-N-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-N-isopropilciclobutanamina	579,4 (M+H) ⁺

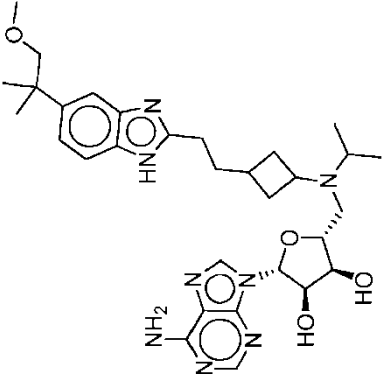
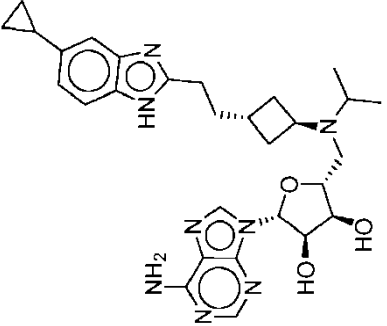
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
107		Óxido de (R,1s,3R)-N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metil)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-N-isopropilciclobutanamina	579,4 (M+H) ⁺
108		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	579,4 (M+H) ⁺

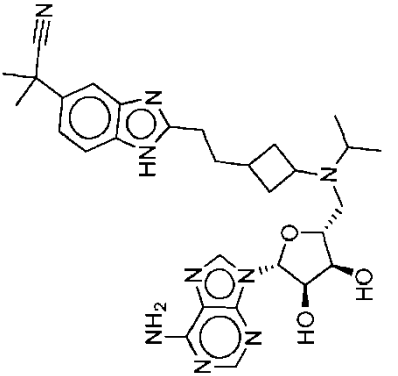
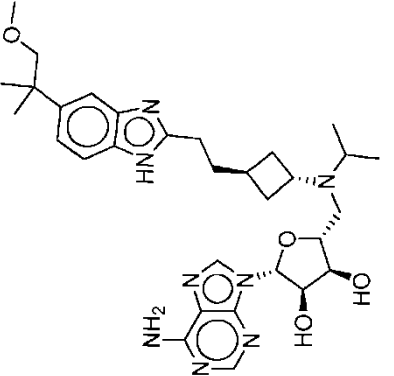
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
109		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-benzodimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	579,4 (M+H) ⁺
110		1-((3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-yl)metil)(metil)amino)ciclobutil)metil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea	539,3 (M+H) ⁺
111		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	561 (M+H) ⁺

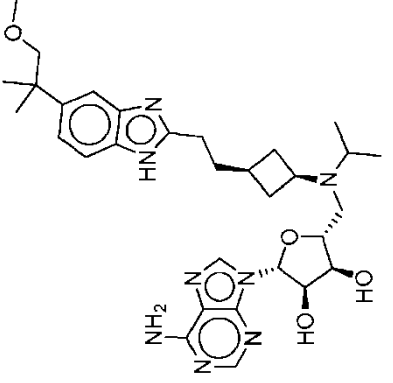
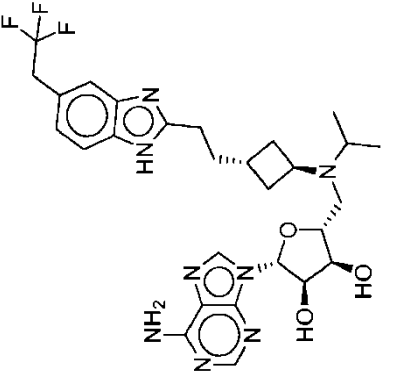
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
112		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547 (M+H) ⁺
113		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	589 (M+H) ⁺

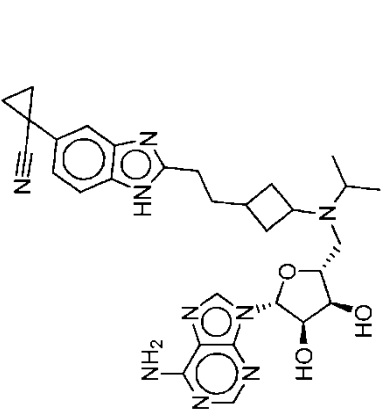
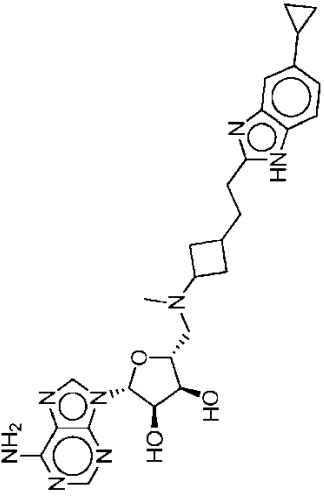
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
114		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	561 (M+H) ⁺
115		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	561 (M+H) ⁺

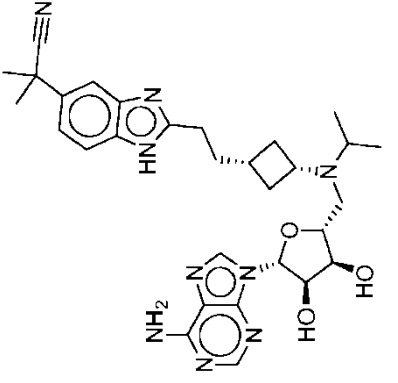
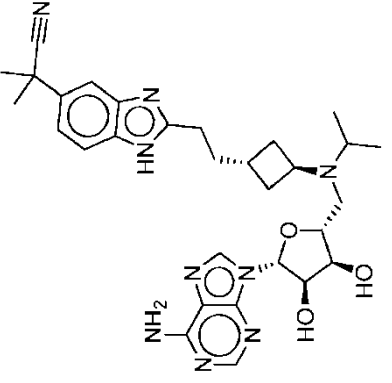
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
116		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547 (M+H) ⁺
117		1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclobutanocarbonitrilo	586 (M+H) ⁺

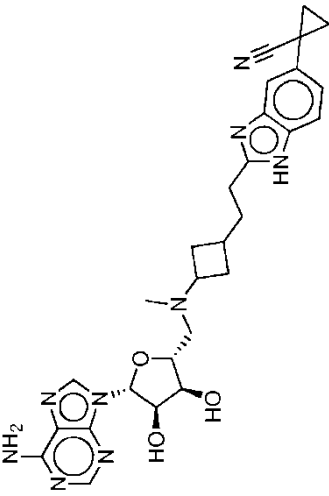
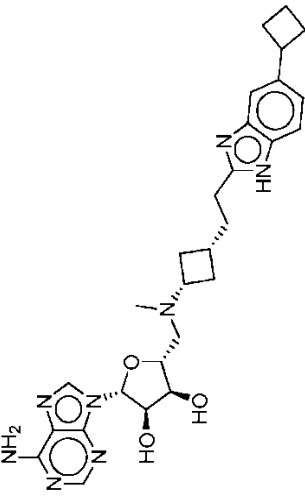
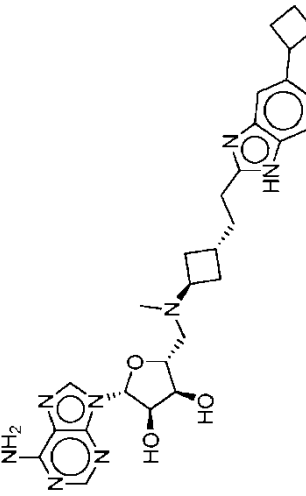
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
118		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-benzodimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	593 (M+H) ⁺
119		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[dimidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	547 (M+H) ⁺

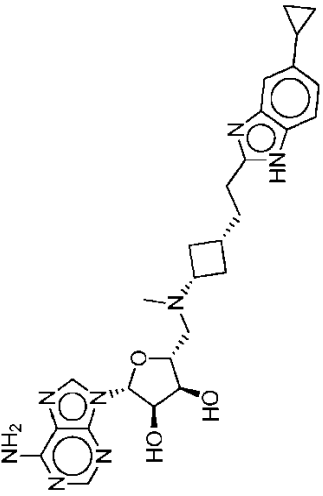
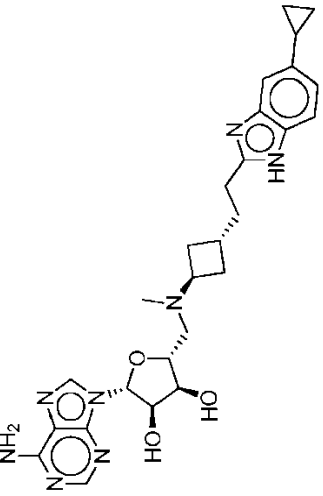
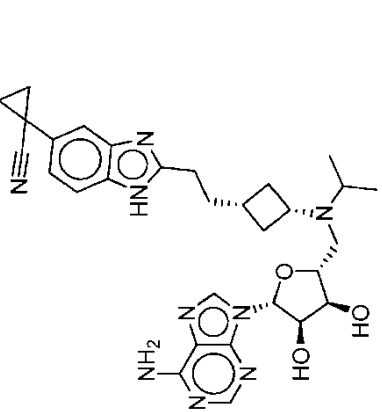
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
120		2-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxitetrahydrofuran-2-yl)methyl)(isopropyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-metilpropanonitrilo	574 (M+H) ⁺
121		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)methyl)tetrahydrofurano-3,4-diol	593 (M+H) ⁺

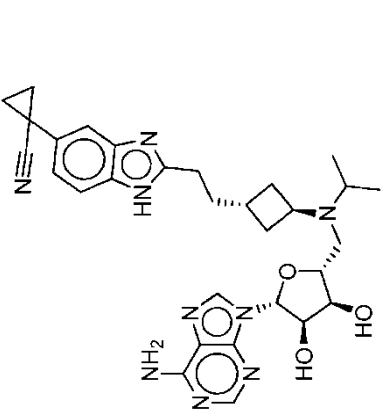
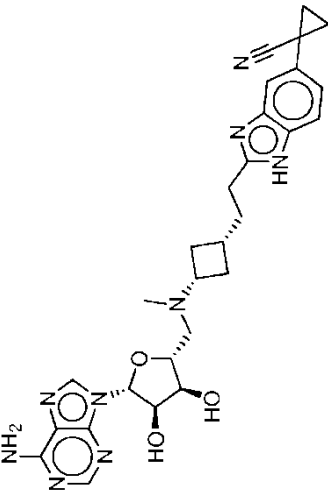
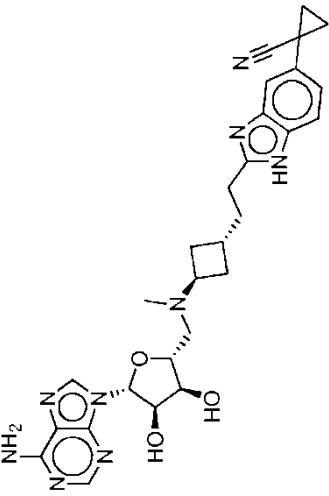
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
122		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropyl((1r,3S)-3-(2-(5-(1-methoxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-benzotriazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)amino)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diol	593 (M+H) ⁺
123		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropyl((1s,3R)-3-(2-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-benzotriazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)amino)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diol	589 (M+H) ⁺

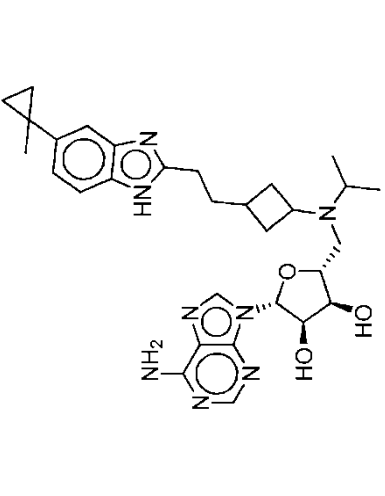
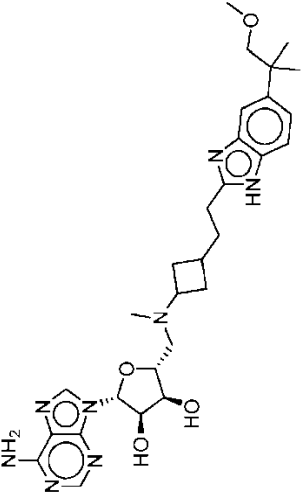
Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
126		1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxitetrahydrofuran-2-yl)methyl)(isopropyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)ciclopropanocarbonitrilo	572 (M+H) ⁺
127		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol	519 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
128		2-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxitetrahydrofuran-2-yl)methyl)(isopropyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-metilpropanonitrilo	574 (M+H) ⁺
129		2-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxitetrahydrofuran-2-yl)methyl)(isopropyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-metilpropanonitrilo	574 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
130		1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxymethyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzod[5-imidazol-5-yl]cyclopropanecarbonitrilo	544 (M+H) ⁺
131		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-cyclobutyl-1H-benzod[5-imidazol-2-yl)ethyl)(methyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzod[5-imidazol-5-yl]cyclobutane-3,4-diol	533 (M+H) ⁺
132		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-cyclobutyl-1H-benzod[5-imidazol-2-yl)ethyl)(methyl)amino)cyclobutyl)ethyl)-1H-benzod[5-imidazol-5-yl]cyclobutane-3,4-diol	533 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
133		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	519 (M+H) ⁺
134		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	519 (M+H) ⁺
135		1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo	572 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
136		1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo	572 (M+H) ⁺
137		1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo	544 (M+H) ⁺
138		1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo	544 (M+H) ⁺

Comp. n°	Estructura	Nombre químico	Datos (MS o RMN)
139		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclopropil)-1H-benzof[imidazol]-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	561 (M+H) ⁺
140		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-benzof[imidazol]-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol	565 (M+H) ⁺

Como se usa aquí, “alquilo”, “alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆” o “alquilo de C₁-C₆” pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena recta (lineal) de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados de C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, alquilo de C₁-C₆ pretende incluir grupos alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitado a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono (*por ejemplo*, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene cuatro o menos átomos de carbono.

Como se usa aquí, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema monoanular o multianular hidrocarbonado no aromático, saturado o insaturado, que tiene 3 a 30 átomos de carbono (*por ejemplo*, C₃-C₁₀). Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y adamantilo. El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema anular monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros, no aromático, saturado o insaturado, que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, y tetrahidrofurano.

La expresión “alquilo opcionalmente sustituido” se refiere a alquilo no sustituido o a alquilo que tiene designados sustituyentes que sustituyen a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, *por ejemplo*, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Un resto “arilalquilo” o “aralquilo” es un alquilo sustituido con un arilo (*por ejemplo*, fenilmetilo (bencilo)). Un resto “alquilarilo” es un arilo sustituido con un alquil (*por ejemplo*, metilfenilo).

Como se usa aquí, “enlazador de alquilo” pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos divalentes saturados de cadena recta (lineal) de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados de C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, enlazador de alquilo de C₁-C₆ pretende incluir grupos enlazadores de alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de enlazador de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

“Alqueno” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término “alqueno” incluye grupos alqueno de cadena lineal (*por ejemplo*, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), y grupos alqueno ramificados. En ciertas realizaciones, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (*por ejemplo*, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término “C₂-C₆” incluye grupos alqueno que contienen dos a seis átomos de carbono. El término “C₃-C₆” incluye grupos alqueno que contienen tres a seis átomos de carbono.

La expresión “alqueno opcionalmente sustituido” se refiere a un alqueno no sustituido o a un alqueno que tiene sustituyentes designados que sustituyen a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, *por ejemplo*, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

“Alquino” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, “alquino” incluye grupos alquino de cadena lineal (*por ejemplo*, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), y grupos alquino ramificados. En ciertas realizaciones, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (*por ejemplo*, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término “C₂-C₆” incluye grupos alquino que contienen dos a seis átomos de carbono. El término “C₃-C₆” incluye grupos alquino que contienen tres a seis átomos de carbono.

La expresión “alquino opcionalmente sustituido” se refiere a un alquino no sustituido o a un alquino que tiene sustituyentes designados que sustituyen a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la

cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Otros restos opcionalmente sustituidos (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados.

“Arilo” incluye grupos con aromaticidad, incluyendo sistemas “conjugados” o multicíclicos con al menos un anillo aromático y no contienen ningún heteroátomo en la estructura anular. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, etc.

Grupos “heteroarilo” son grupos arilo, como se definen anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura anular, y también se pueden denominar como “aril heterociclos” o “heteroaromáticos”. Como se usa aquí, el término “heteroarilo” pretende incluir un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, estable, que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, *por ejemplo*, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o *por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (*es decir*, N o NR, en el que R es H u otros sustituyentes, como se definen). Los heteroátomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (*es decir*, N→O y S(O)_p, en el que p = 1 o 2). Se debería observar que el número total de átomos de S y de O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y similares.

Además, los términos “arilo” y “heteroarilo” incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, *por ejemplo*, tricíclico, bicíclico, *por ejemplo*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftidina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, indolizina.

En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, solamente uno de los anillos necesita ser aromático (*por ejemplo*, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (*por ejemplo*, quinolina). El segundo anillo también puede ser condensado o puede estar en puente.

El anillo aromático arílico o heteroarílico puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con sustituyentes tales como se describen anteriormente, por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilos también pueden estar condensados o en puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos, para formar un sistema multicíclico (*por ejemplo*, tetralina, metilendioxifenilo).

Como se usa aquí, “carbociclo” o “anillo carbocíclico” pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tiene el número de carbonos especificado, cualquiera de los cuales puede estar saturado, insaturado, o puede ser aromático. Por ejemplo, un carbociclo de C₃-C₁₄ pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos en puente también están incluidos en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos del puente son uno o dos átomos de carbono. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando el anillo está en puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiró.

Como se usa aquí, “heterociclo” incluye cualquier estructura anular (saturada o parcialmente insaturada) que contiene al menos un heteroátomo anular (*por ejemplo*, N, O o S). Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H,6H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5(4*H*)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

El término “sustituido”, como se usa aquí, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se sustituye por una selección de los grupos indicados, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces anulares, como se usan aquí, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (*por ejemplo*, C=C, C=N o N=N). “Compuesto estable” y “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra que un enlace hacia un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente se puede enlazar a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se da sin indicar el átomo a través del cual tal sustituyente se enlaza al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente se puede enlazar a través de cualquier átomo en tal fórmula. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier variable (*por ejemplo*, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. De este modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R₁, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R₁, y R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R₁. También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH o -O⁻.

Como se usa aquí, “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término “perhalogenado” se refiere generalmente a un resto en el que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno. El término “haloalquilo” o “haloalcoxilo” se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término “carbonilo” incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término “carboxilo” se refiere a -COOH o su éster de alquilo de C₁-C₆.

“Acilo” incluye restos que contienen el radical acilo (R-C(O)-) o un grupo carbonilo. “Acilo sustituido” incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

“Aroilo” incluye restos con un resto arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

“Alcoxialquilo,” “alquilaminoalquilo,” y “tioalcoxialquilo” incluyen grupos alquilo, como se describen anteriormente, en los que átomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre sustituyen a uno o más átomos de carbono de la cadena principal hidrocarbonada.

El término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, pero no se limitan

a, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alqueno, alqueno, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término “éter” o “alcoxi” incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno enlazado a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye “alcoxialquilo”, que se refiere a un grupo alquilo, alqueno, o alqueno enlazado covalentemente a un átomo de oxígeno que está enlazado covalentemente a un grupo alquilo.

El término “éster” incluye compuestos o restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo. El término “éster” incluye grupos alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc.

El término “tioalquilo” incluye compuestos o restos que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquilo, alqueno, alqueno, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término “tiocarbonilo” o “tiocarboxi” incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

El término “tioéter” incluye restos que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos de carbono o heteroátomos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alqtioalquilos, alqtioalquenos, y alqtioalquenos. El término “alqtioalquilos” incluye restos con un grupo alquilo, alqueno, o alqueno enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. De forma similar, el término “alqtioalquenos” se refiere a restos en los que un grupo alquilo, alqueno o alqueno está enlazado a un átomo de azufre que está enlazado covalentemente a un grupo alqueno; y “alqtioalquenos” se refiere a restos en los que un grupo alquilo, alqueno o alqueno está enlazado a un átomo de azufre que está enlazado covalentemente a un grupo alqueno.

Como se usa aquí, “amina” o “amino” se refiere a $-NH_2$ no sustituido o sustituido. “Alquilamino” incluye grupos de compuestos en los que el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. “Dialquilamino” incluye grupos en los que el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino y dietilamino. “Arlamino” y “diarilamino” incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. “Aminoarilo” y “aminoariloxi” se refiere a arilo y ariloxi sustituido con amino. “Alquilarilamino,” “alquilaminoarilo” o “arilaminoalquilo” se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. “Alqaminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, alqueno, o alqueno unido a un átomo de nitrógeno el cual también está unido a un grupo alquilo. “Acilamino” incluye grupos en los que el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término “amida” o “aminocarboxi” incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término incluye grupos “alqaminocarboxi” que incluyen grupos alquilo, alqueno o alqueno unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos “arilaminocarboxi” que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos “alquilaminocarboxi”, “alquenalaminocarboxi”, “alquenalaminocarboxi” y “arilaminocarboxi” incluyen restos en los que restos alquilo, alqueno, alqueno y arilo, respectivamente, están unidos a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden estar sustituidas con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes en los grupos amida pueden estar sustituidos adicionalmente.

Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (*por ejemplo*, ácido 3-cloroperoxibenzoico (*mCPBA*) y/o peróxidos de hidrógeno) para dar otros compuestos de la presente invención. De este modo, se considera que todos los compuestos mostrados y reivindicados que contienen nitrógeno, cuando se permite por la valencia en la estructura, incluyen tanto el compuesto como se muestre como su derivado de N-óxido (que se puede designar como $N \rightarrow$ o $N^+ - O^-$).

Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención se pueden convertir en N-hidroxi o N-alcoxi compuestos. Por ejemplo, los N-hidroxi compuestos se pueden preparar mediante oxidación de la amina progenitora mediante un agente oxidante tal como *m*-CPBA. También se considera que todos los compuestos mostrados y reivindicados que contienen nitrógeno, cuando se permite por la valencia en la estructura, cubren tanto el compuesto como se muestra como sus N-hidroxi (*es decir*, N-OH) y N-alcoxi (*es decir*, N-OR, en el que R es alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₁-C₆, alquino de C₁-C₆, carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros sustituidos o no sustituidos) derivados.

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, y similares. Además, puede haber un polimorfismo de cristal para los compuestos representados por la fórmula. Se señala que cualquier forma cristalina, mezcla de formas cristalinas, o sus anhídridos o hidratos están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, el denominado metabolito, que se produce por degradación del presente compuesto *in vivo*, está incluido en el alcance de la presente invención.

“Isomería” significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la secuencia del enlazamiento de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una “mezcla racémica”.

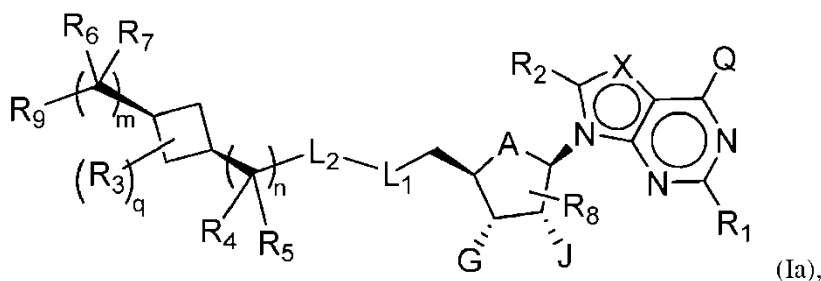
Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”.

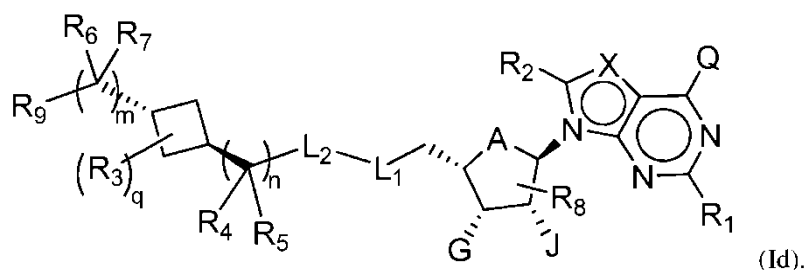
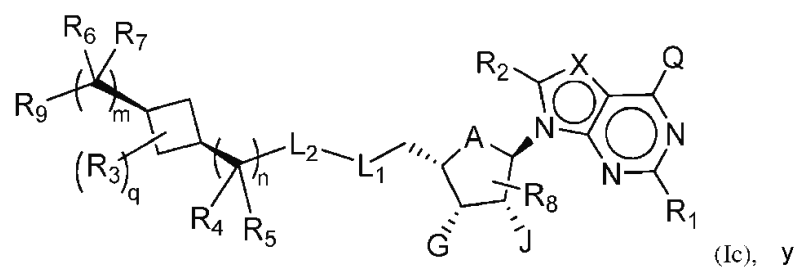
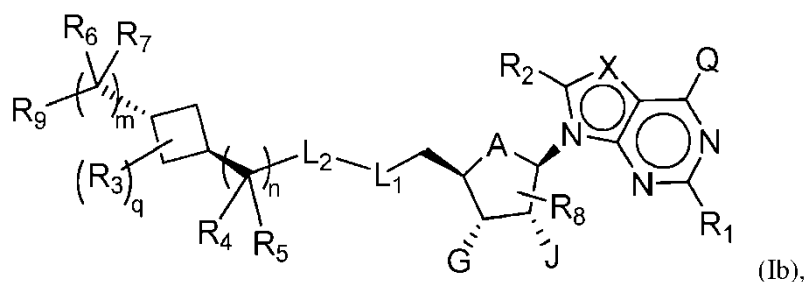
“Isómero quiral” significa un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada “mezcla diastereomérica”. Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración se clasifican según la *Regla de Secuencia* de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

“Isómero geométrico” significa los diastereómeros que deben su existencia a rotación impedida alrededor de dobles enlaces o un enlazador cicloalquílico (por ejemplo, 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos *cis* y *trans*, o *Z* y *E*, que indican que los grupos están en el mismo lado o en lados opuestos del doble enlace en la molécula según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Se ha de entender que los compuestos de la presente invención se pueden representar como isómeros quirales o isómeros geométricos diferentes. También se ha de entender que cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o formas isoméricas geométricas, todas las formas isoméricas están incluidas en el alcance de la presente invención, y la nomenclatura de los compuestos no excluye ninguna de las formas isoméricas.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) incluyen aquellos de los siguientes isómeros quirales e isómeros geométricos.



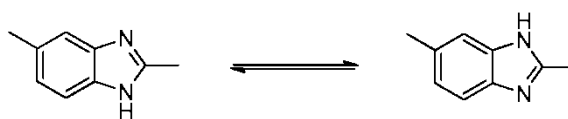


Además, las estructuras y otros compuestos explicados en esta invención incluyen todos los isómeros atropicos de los mismos. "Isómeros atropicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos diferentemente en el espacio. Los isómeros atropicos deben su existencia a una rotación restringida provocada por impedimento de rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central. Tales isómeros atropicos existen típicamente como una mezcla; sin embargo, como resultado de avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropicos en casos selectos.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existe en el equilibrio y que se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno, acompañada por un cambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en disolución. En disoluciones en las que es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina tautomería.

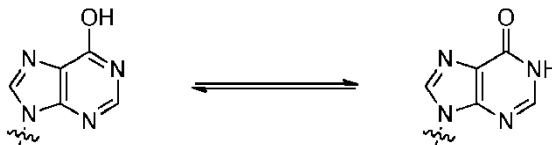
De los diversos tipos de tautomería que son posibles, habitualmente se observan dos. En la tautomería ceto-enólica se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. La tautomería de cadena de anillo surge como resultado de hacer reaccionar el grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para dar una forma cíclica (con forma de anillo) como se muestra por la glucosa.

Los pares tautoméricos habituales son: tautomería ceto-enólica, de amida-nitrilo, de lactama-lactima, de amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), de amina-enamina y de enamina-enamina. Los bencimidazoles también muestran tautomería; cuando el bencimidazol contiene uno o más sustituyentes en las posiciones 4, 5, 6 o 7, surge la posibilidad de diferentes isómeros. Por ejemplo, 2,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol puede existir en equilibrio con su isómero 2,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol vía tautomerización.



2,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol 2,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol

A continuación se muestra otro ejemplo de tautomería.



Se ha de entender que los compuestos de la presente invención se pueden representar como diferentes tautómeros. También se debería de entender que cuando los compuestos tienen formas tautómeras, se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas en el alcance de la presente invención, y la nomenclatura de los compuestos no excluye ninguna forma tautómera.

La expresión “polimorfos cristalinos”, “polimorfos” o “formas cristalinas” significa estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en disposiciones de empaquetamiento cristalino diferentes, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las formas cristalinas diferentes tienen habitualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden provocar que domine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar mediante cristalización en diferentes condiciones.

Los compuestos de la invención pueden ser cristalinos, semicristalinos, no cristalinos, amorfos, mesomorfos, etc.

Los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV) incluyen los propios compuestos, así como sus N-óxidos, sales, sus solvatos, y sus profármacos, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto purínico o 7-desazapurínico sustituido. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato, y acetato. Igualmente, una sal también se puede formar entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto purínico o 7-desazapurínico sustituido. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos purínicos o 7-desazapurínicos sustituidos también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternarios. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, con la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos purínicos o 7-desazapurínicos sustituidos activos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra), o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos con etanol, solvatos con acetona, etc.

“Solvato” significa formas de adición de disolventes, que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia, en los que el agua retiene su estado molecular como H₂O. Un hemihidrato se forma por combinación de una molécula de agua con más de una molécula de la sustancia, en el que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

Como se usa aquí, el término “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en la presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). De este modo, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y aspecto, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

Como se define aquí, el término “derivado” se refiere a compuestos que tienen una estructura central común, y están sustituidos con diversos grupos como se describen aquí. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la Fórmula (I) son compuestos purínicos sustituidos o compuestos 7-desazapurínicos sustituidos, y tienen la Fórmula (I) como núcleo común.

El término “bioisómero” se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos por otro átomo o grupo de átomos ampliamente similar. El objetivo de una sustitución bioisostérica es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto progenitor. La sustitución bioisostérica puede ser fisicoquímica o topológica. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, acil sulfonimidaz, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, *por ejemplo*, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A título de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

5 2. Síntesis de compuestos purínicos sustituidos y compuestos 7-desazapurínicos sustituidos

La presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de fórmulas (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IV). La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente invención según los siguientes esquemas como se muestran en los Ejemplos.

10 A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen por tener, incluir, o comprender componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados. De forma similar, cuando se describe que los métodos o procedimientos tienen, incluyen, o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debería de entender que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo ciertas acciones es inmaterial en tanto que la invención siga siendo operable. Además, dos
15 o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

Los procedimientos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan generalmente el compuesto final deseado en o cerca del final del procedimiento global, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco del mismo.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de muchas maneras usando materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de intermedios fácilmente preparados, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o que serán manifiestos para el experto a la luz de las enseñanzas aquí. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y para las transformaciones y manipulaciones de grupos
25 funcionales se pueden obtener a partir de la bibliografía científica pertinente o a partir de libros de texto estándar en el campo. Aunque no limitados a una cualquiera o varias fuentes, los textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 5ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M.
30 Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), incorporados como referencia aquí, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por aquellos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos se diseñan para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por una variedad de métodos familiares a los expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención con Fórmulas (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IV) se pueden preparar según los procedimientos ilustrados en los Esquemas A-W más abajo, a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que se pueden preparar usando procedimientos de la bibliografía. Los grupos R (tales como R, R', y Ra) en los Esquemas A-P pueden corresponder a variables (es decir,
40 R₁, R₂, R_b, y R_c) como se definen en la Fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IV), excepto que se especifique de otro modo. "PG", en los esquemas, se refiere a un grupo protector.

Alguien de pericia normal en la técnica observará que, durante las secuencias de reacción y esquemas sintéticos descritos aquí, se puede cambiar el orden de ciertas etapas, tal como la introducción y eliminación de grupos protectores.

45 Alguien de pericia normal en la técnica reconocerá que ciertos grupos pueden requerir protección de las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. Los grupos protectores también se pueden usar para diferenciar grupos funcionales similares en las moléculas. En Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999 se puede encontrar una lista de grupos protectores y cómo introducir y eliminar estos grupos.

50 Los grupos protectores preferidos incluyen, pero no se limitan a:

Para el resto hidroxilo: TBS, bencilo, THP, Ac

Para ácidos carboxílicos: éster bencilico, éster metílico, éster etílico, éster alílico

Para aminas: Cbz, BOC, DMB

Para dioles: Ac (x2) TBS (x2), o, cuando se toman juntos, acetónidos

Para tioles: Ac

Para bencimidazoles: SEM, bencilo, PMB, DMB

Para aldehídos: acetales dialquílicos tales como dimetoxi acetal y dietil acetilo.

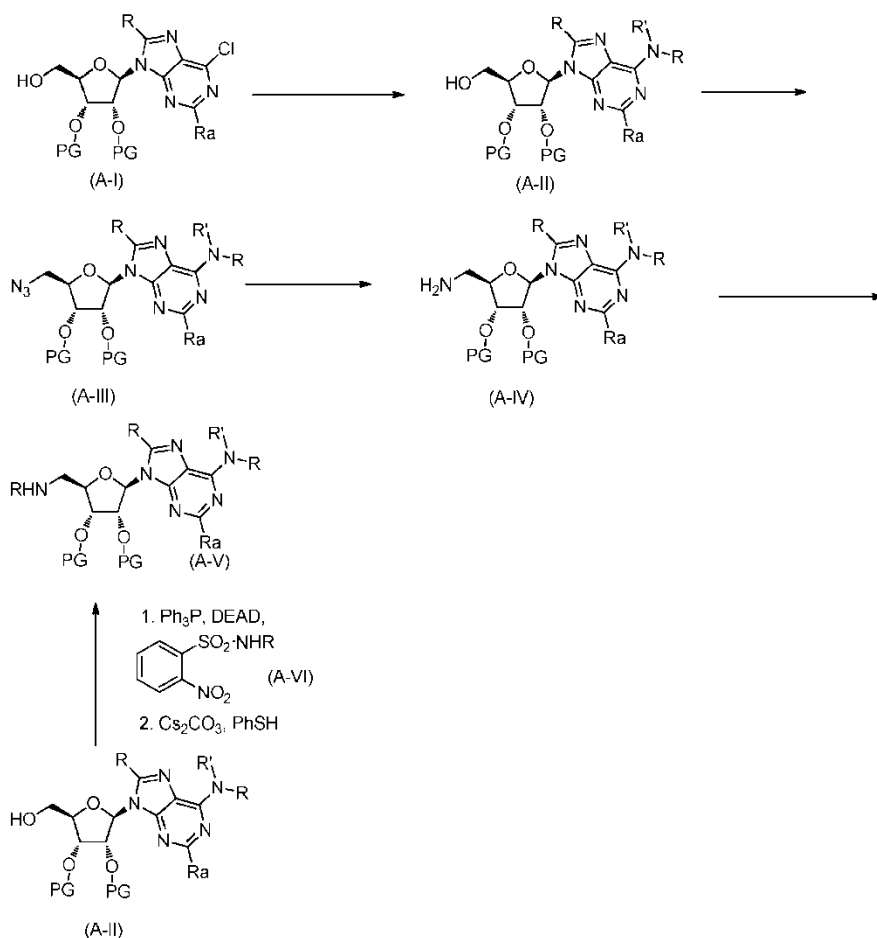
- 5 En los esquemas de reacción descritos aquí, se pueden producir múltiples estereoisómeros. Cuando no se indica ningún estereoisómero particular, se entiende que significa todos los estereoisómeros posibles que se pudieran producir a partir de la reacción. Una persona de pericia normal en la técnica reconocerá que las reacciones se pueden optimizar para dar preferentemente un isómero, o se pueden idear nuevos esquemas para producir un único isómero. Si se producen mezclas, se pueden usar técnicas tales como cromatografía de capa fina preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa, o SFC preparativa, para separar los isómeros.
- 10 Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y se definen a continuación:
- AA acetato de amonio
 - Ac acetilo
 - ACN acetonitrilo
 - AcOH ácido acético
 - 15 atm atmósfera
 - Bn bencilo
 - BOC terc-butoxi carbonilo
 - BOP hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
 - Cbz benciloxicarbonilo
 - 20 COMU hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilaminomorfolino-carbenio
 - d días
 - DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 - DCE 1,2 dicloroetano
 - DCM diclorometano
 - 25 DEA dietilamina
 - DEAD azodicarboxilato de dietilo
 - DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
 - DIBAL-H hidruro de diisobutilaluminio
 - DIPEA N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig)
 - 30 DMAP N,N-dimetil-4-aminopiridina
 - DMB 2,4 dimetoxibencilo
 - DMF dimetilformamida
 - DMSO dimetilsulfóxido
 - DPPA azida difenilfosforílica
 - 35 EA o EtOAc acetato de etilo
 - EDC o EDCI N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 - ELS Dispersión de luz evaporativa
 - ESI- Modo negativo de electropulverización
 - ESI+ Modo positivo de electropulverización

	Et ₂ O éter dietílico
	Et ₃ N o TEA trietilamina
	EtOH etanol
	FA ácido fórmico
5	FC cromatografía ultrarrápida
	h horas
	H ₂ O agua
	HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl ácido clorhídrico
10	HOAT 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt 1-hidroxibenzotriazol
	HOSu N-hidroxisuccinimida
	HPLC cromatografía de líquidos de altas prestaciones
	Inj. Vol. volumen de inyección
15	I.V. o IV intravenoso
	KHMDs hexametildisilazida potásica
	LC/MS o LC-MS cromatografía de líquidos espectro de masas
	LDA diisopropilamiduro de litio
	LG grupo saliente
20	LiHMs hexametildisilazida de litio
	M Molar
	m/z relación masa/carga
	m-CPBA ácido meta-cloroperbenzoico
	MeCN Acetonitrilo
25	MeOD d ₄ -metanol
	MeOH metanol
	MgSO ₄ sulfato de magnesio
	min minutos
	MS espectrometría de masas o espectro de masas
30	Ms mesilo
	MsCl cloruro de metanosulfonilo
	MsO mesilato
	MWI irradiación de microondas
	Na ₂ CO ₃ carbonato de sodio
35	NaHCO ₃ bicarbonato de sodio
	NaHMDs hexametildisilazida de sodio
	NaOH hidróxido de sodio

	NIS N-yodosuccinimida
	RMN Resonancia magnética nuclear
	o/n o O/N toda la noche
	PE éter de petróleo
5	PG grupo protector
	PMB para-metoxibencilo
	PPAA anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico
	ppm partes por millón
	prep HPLC cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa
10	prep TLC cromatografía de capa fina preparativa
	p-TsOH ácido para-toluenosulfónico
	rt o RT temperatura ambiente
	SEM 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SEMCl cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo
15	SFC cromatografía supercrítica
	SGC cromatografía en gel de sílice
	STAB triacetoxiborohidruro de sodio
	TBAF fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TFA ácido trifluoroacético
20	TfO triflato
	THF tetrahidrofurano
	THP tetrahidropirano
	TLC cromatografía de capa fina
	Ts tosilo
25	TsOH ácido tósico
	UV ultravioleta

La invención proporciona métodos para obtener los compuestos de la invención. Los siguientes esquemas representan químicas ejemplares disponibles para sintetizar los compuestos de la invención.

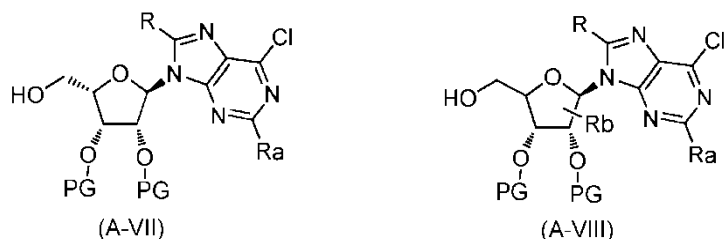
Esquema A: Síntesis de 5'-amino purina ribosa (A-V)



Los intermedios de 5'-amino purina-ribosa (A-V) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema A anterior. Un derivado de 6-Cl adenosina protegido adecuado (A-I) se convierte en un derivado 6-amino (A-II) mediante tratamiento con la amina apropiada (incluyendo amoníaco) en presencia de una base tal como Et_3N , K_2CO_3 o base de Hunig en un disolvente tal como MeCN o DMF, THF, *i*PrOH o una mezcla de los mismos. Si se requiere, la reacción se puede calentar hasta 100°C (si la temperatura requerida es mayor que el punto de ebullición de uno o más de los componentes en la mezcla, la reacción se puede llevar a cabo en un tubo cerrado herméticamente). Los grupos R en el esquema pueden representar grupos protectores de alquilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo). El producto 6-amino (A-II) se puede transformar en el intermedio 5'-azido (A-III) convirtiendo el grupo 5'-hidroxilo en un grupo saliente tal como MsO (es decir, $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$) mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo (MsCl) en presencia de una base tal como Et_3N , piridina o K_2CO_3 en un disolvente inerte tal como CH_2Cl_2 , THF, MeCN, DMF o una mezcla de los mismos. El grupo saliente de 5' se desplaza entonces con anión azida de NaN_3 en un disolvente inerte tal como DMF. Como alternativa, (A-II) se puede transformar directamente en (A-III) mediante tratamiento con DPPA, Ph_3P , y DIAD en un disolvente tal como THF. El grupo azido de (A-III) se puede reducir a la amina primaria (A-IV) mediante reducción con H_2 en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo Pd/C, PtO_2) o mediante una reacción de Staudinger con una fosfina tal como Ph_3P o PMe_3 . La amina primaria (A-IV) se puede convertir en la amina secundaria (A-V) mediante tratamiento con la cetona o aldehído apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaCNBH_3 . Se pueden añadir reactivos adicionales tales como $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.

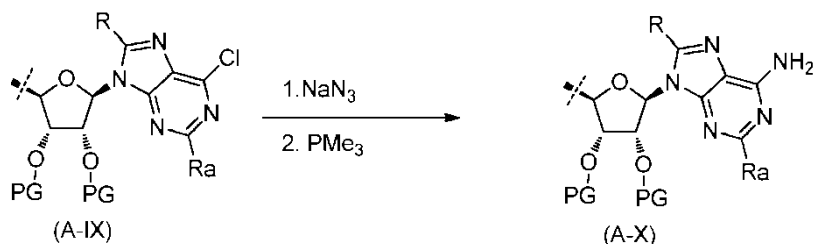
Como alternativa, el intermedio 5'-hidroxi (A-II) se puede tratar con la sulfonamida (A-VI), DEAD y Ph_3P en un disolvente inerte tal como THF. El producto de sulfonamida resultante se puede tratar entonces con bencenotiol en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 para dar la amina secundaria (A-V).

Estas secuencias de reacción anteriores también se pueden aplicar a derivados de lixosa partiendo de (A-VII) para dar el diastereómero con configuración opuesta en la posición 5'.

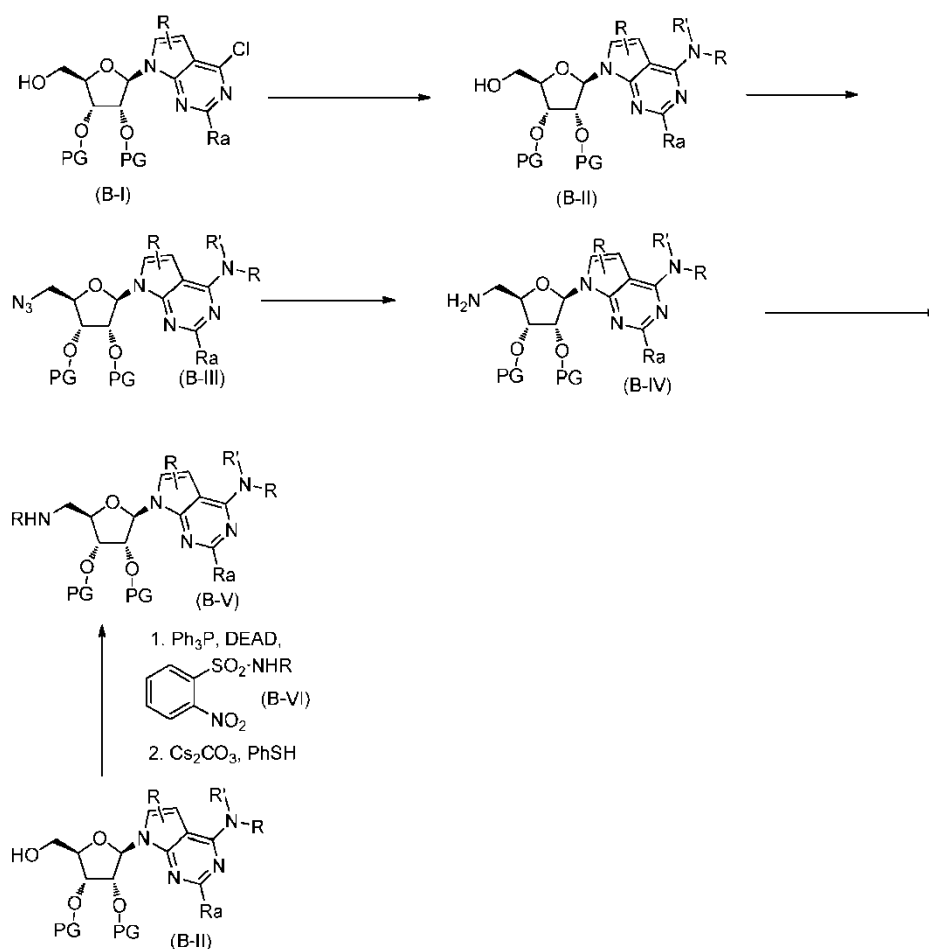


Se puede emplear un conjunto similar de secuencias de reacción para 2'-desoxi, o 3'-desoxi, o ribosa o lixosa sustituida (A-VIII) anterior para obtener intermedios de 5'-amino purina-ribosa/lixosa.

- 5 Un método alternativo para la introducción de un grupo 6-NH₂, como se muestra más abajo, es mediante tratamiento de derivados de (A-IX) con NaN₃ para producir un intermedio 6-azido, seguido de la reducción hasta el resto NH₂ (A-X) con una trialquil fosfina, tal como PMe₃ o PPh₃.

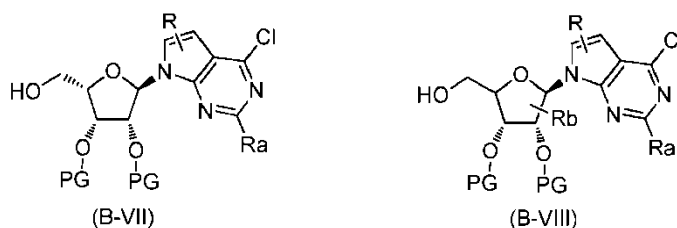


Esquema B: Síntesis de 5' amino 7-desazapurina ribosa



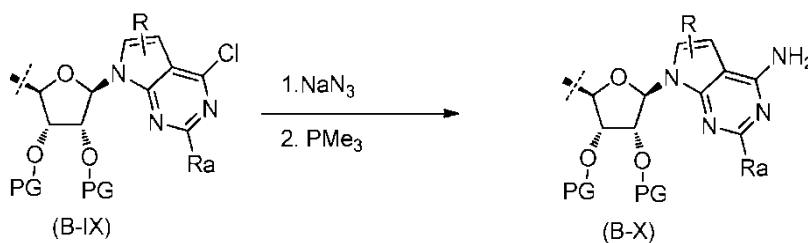
- 10 Los intermedios de 5' amino-7-desazapurina ribosa (B-V) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema B anterior. Un intermedio de 7-desazapurina-ribose protegido adecuado que contiene un sustituyente 6-cloro (B-I) se puede convertir en el 6-amino derivado correspondiente (B-II) mediante tratamiento con la amina apropiada (incluyendo amoníaco) en presencia de una base tal como Et₃N, K₂CO₃ o base de Hunig en un disolvente tal como

MeCN o DMF, THF, *i*PrOH o una mezcla de los mismos. Si se requiere, la reacción se puede calentar hasta 100°C (si la temperatura requerida es mayor que el punto de ebullición de uno o más de los componentes en la mezcla, la reacción se puede llevar a cabo en un tubo cerrado herméticamente). Los grupos R en el esquema pueden representar grupos protectores de alquilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo). El producto 6-amino (B-II) se puede transformar en el intermedio 5'-azido (B-III) convirtiendo el grupo 5'-hidroxilo en un grupo saliente tal como MsO mediante tratamiento con MsCl en presencia de una base tal como Et₃N, piridina o K₂CO₃ en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF, MeCN, DMF o una mezcla de los mismos. El grupo saliente de 5' se desplaza entonces con anión azida procedente de una fuente de azida tal como NaN₃ en un disolvente inerte tal como DMF. Como alternativa, (B-II) se puede transformar directamente en (B-III) mediante tratamiento con DPPA, Ph₃P, y DIAD en un disolvente tal como THF. El grupo azido de (B-III) se puede reducir a la amina primaria (B-IV) mediante reducción con H₂ en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo Pd/C, PtO₂) o mediante una reacción de Staudinger con una fosfina tal como Ph₃P o PMe₃. La amina primaria (B-IV) se puede convertir en la amina secundaria (B-V) mediante tratamiento con la cetona o aldehído apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃. Se pueden añadir reactivos adicionales tales como Ti(OiPr)₄. Como alternativa, el intermedio 5'-hidroxi (B-II) se puede tratar con la sulfonamida (B-VI), DEAD y Ph₃P en un disolvente inerte tal como THF. El producto de sulfonamida resultante se puede tratar entonces con bencenotiol en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ para dar la amina secundaria (B-V). Estas secuencias de reacción también se pueden aplicar a derivados de lixosa partiendo de (B-VII) para dar el diastereoisómero con configuración opuesta en la posición 5'.



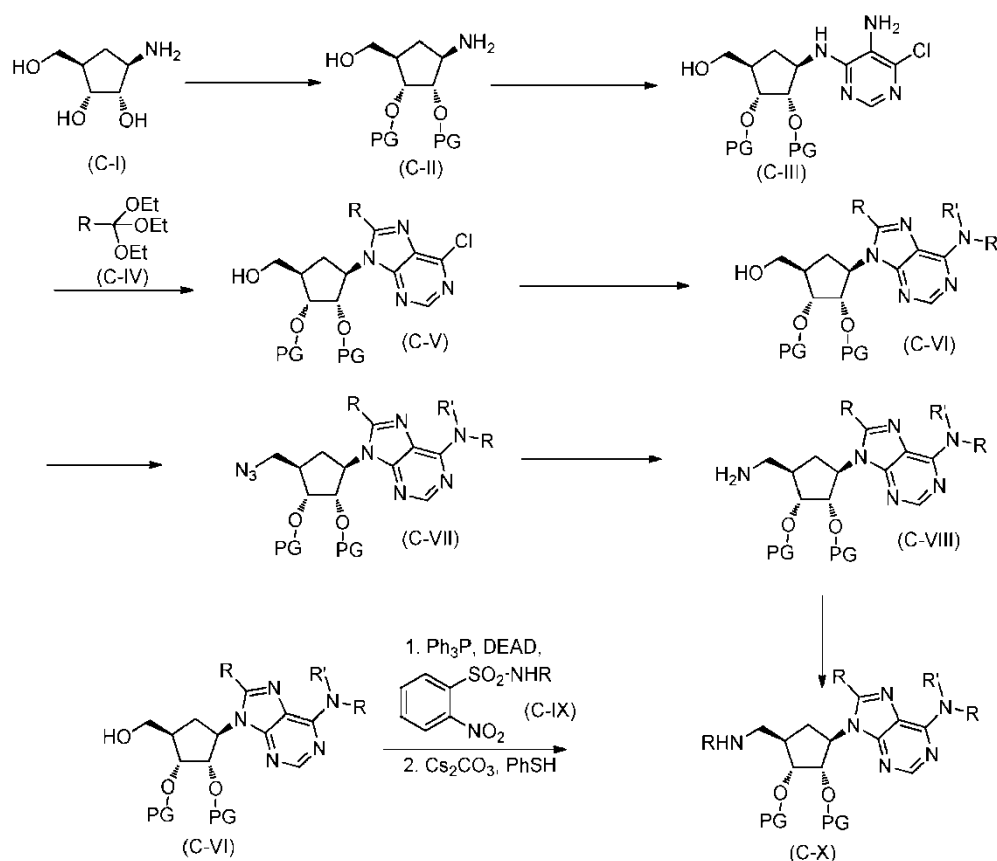
Se puede emplear un conjunto similar de secuencias de reacción para 2'-desoxi, o 3'-desoxi, o ribosa o lixosa sustituida (B-VIII) anterior para obtener intermedios de 5'-amino 7-desazapurina-ribose/lixosa.

Un método alternativo para la introducción de un grupo 6-NH₂, como se muestra más abajo, es mediante tratamiento de derivados de (B-IX) con NaN₃ para producir un intermedio 6-azido, seguido de la reducción hasta el resto NH₂ (B-X) con una trialquil fosfina, tal como PMe₃ o PPh₃.



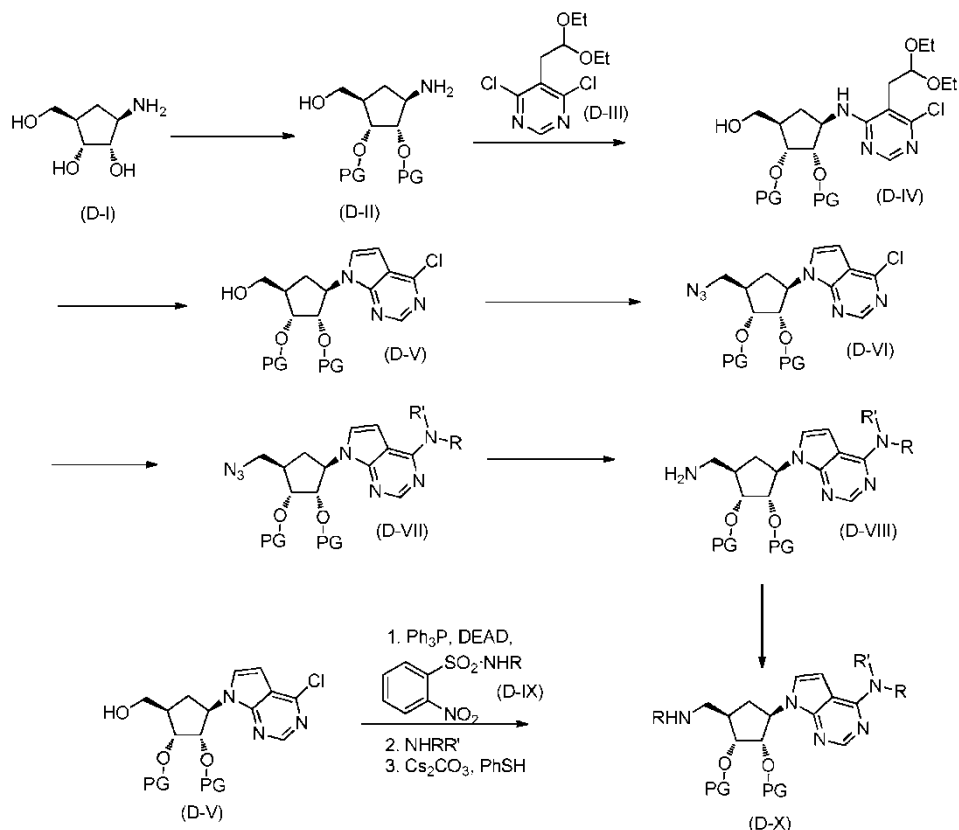
25

Esquema C: Síntesis de intermedios de carbocíclicos de purina



Los intermedios carbocíclicos de 5'-amino purina (C-X) se pueden preparar como se representa en el Esquema C. El ciclopentano (C-I) se protege opcionalmente mediante métodos conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica para dar (C-II). (C-II) se trata con la 4,6-dicloropirimidin-5-amina apropiada en presencia de una base tal como Et₃N en un disolvente prático tal como n-butanol. La reacción se calienta o se somete a condiciones de microondas para dar el intermedio (C-III). El intermedio purínico (C-V) se produce tratando (C-III) con el ortoéster (C-IV) en presencia de un ácido, tal como AcOH. La reacción se calienta habitualmente. El sustituyente 6-amino se puede introducir mediante tratamiento con la amina apropiada (incluyendo amoníaco) en presencia de una base tal como Et₃N, K₂CO₃ o base de Hunig en un disolvente tal como MeCN o DMF, THF, *i*PrOH o una mezcla de los mismos. Si se requiere, la reacción se puede calentar hasta 100°C (si la temperatura requerida es mayor que el punto de ebullición de uno o más de los componentes en la mezcla, la reacción se puede llevar a cabo en un tubo cerrado herméticamente). Los grupos R en el esquema pueden representar grupos protectores de alquilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo). El producto 6-amino (C-VI) se puede transformar en el intermedio 5'-azido (C-VII) convirtiendo el grupo 5'-hidroxilo en un grupo saliente tal como MsO mediante tratamiento con MsCl en presencia de una base tal como Et₃N, piridina o K₂CO₃ en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF, MeCN, DMF o una mezcla de los mismos. El grupo saliente de 5' se desplaza entonces con anión azida procedente de NaN₃ en un disolvente inerte tal como DMF. Como alternativa, (C-VI) se puede transformar directamente en (C-VII) mediante tratamiento con DPPA, Ph₃P, y DIAD en un disolvente tal como THF. El grupo azido de (C-VII) se puede reducir a la amina primaria (C-VIII) mediante reducción con H₂ en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo Pd/C, PtO₂) o mediante una reacción de Staudinger con una fosfina tal como Ph₃P o PMe₃. La amina primaria (C-VIII) se puede convertir en la amina secundaria (C-X) mediante tratamiento con la cetona o aldehído apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃. Se pueden añadir reactivos adicionales tales como Ti(OiPr)₄. Como alternativa, el intermedio 5'-hidroxi (C-VI) se puede tratar con la sulfonamida (C-IX), DEAD y Ph₃P en un disolvente inerte tal como THF. El producto de sulfonamida resultante se puede tratar entonces con bencenotiol en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ para dar la amina secundaria (C-X).

Esquema D: Síntesis de intermedios carbocíclicos de 7-desazapurina



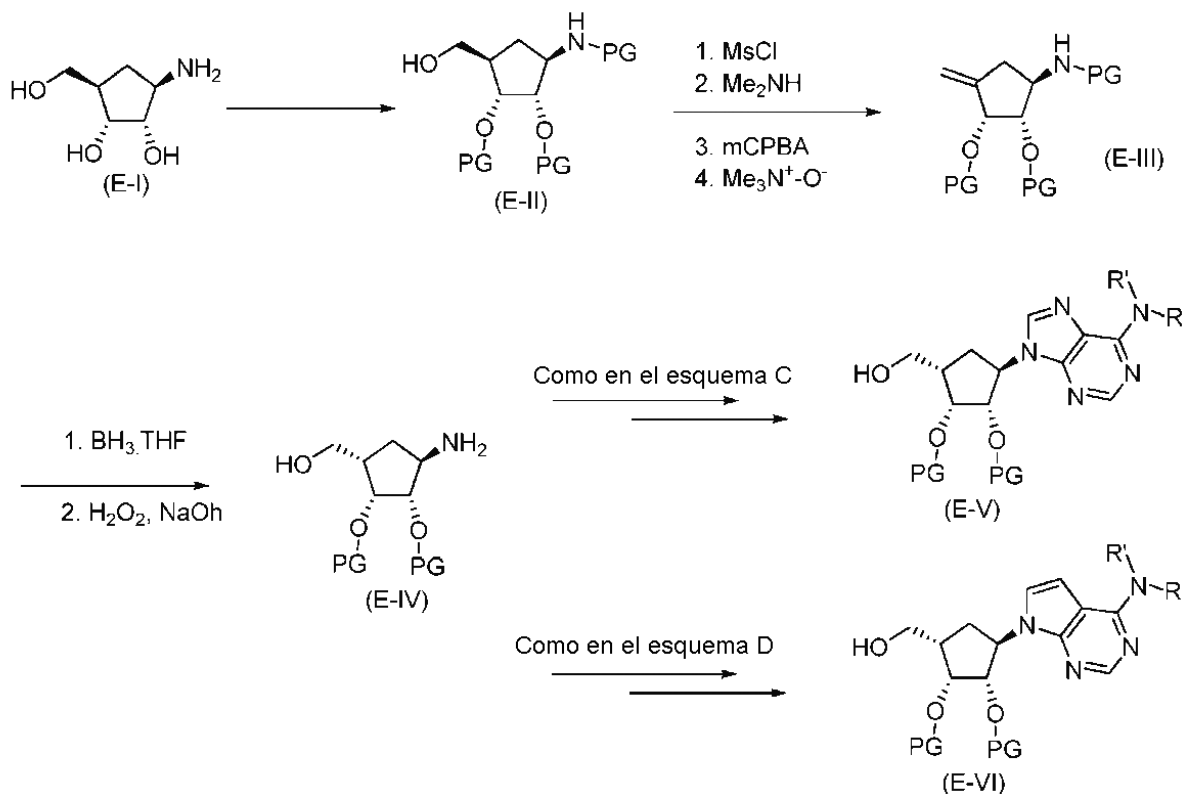
Los intermedios carbocíclicos de 5'-amino 7-desazapurina (D-X) se pueden preparar como se representa en el Esquema D. El ciclopentano (D-I) se protege opcionalmente mediante métodos conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica para dar (D-II). (D-II) se trata con la 4,6-dicloropirimidina apropiada (D-III) en presencia de una base tal como Et₃N en un disolvente prótico tal como EtOH, n-butanol. La reacción se calienta para dar el intermedio (D-IV). El intermedio (D-V) se produce tratando (D-IV) con un ácido, tal como HCl o AcOH.

El producto 5'-hidroxilo de (D-V) se puede transformar en el intermedio 5'-azido (D-VI) convirtiendo inicialmente el grupo 5'-hidroxilo en un grupo saliente tal como MsO mediante tratamiento con MsCl en presencia de una base tal como Et₃N, piridina o K₂CO₃ en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF, MeCN, DMF o una mezcla de los mismos, y desplazando entonces el grupo saliente con anión azida procedente de NaN₃ en un disolvente inerte tal como DMF. Como alternativa, (D-V) se puede transformar directamente en (D-VI) mediante tratamiento con DPPA, Ph₃P, y DIAD en un disolvente tal como THF.

El sustituyente 6-amino se puede introducir mediante tratamiento de (D-VI) la amina apropiada (incluyendo amoniaco) en presencia de una base tal como Et₃N, K₂CO₃ o base de Hunig en un disolvente tal como MeCN o DMF, THF, *i*PrOH o una mezcla de los mismos. Si se requiere, la reacción se puede calentar hasta 100°C (si la temperatura requerida es mayor que el punto de ebullición de uno o más de los componentes en la mezcla, la reacción se puede llevar a cabo en un tubo cerrado herméticamente). Los grupos R en el esquema pueden representar grupos protectores de alquilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo). El grupo azido de (D-VII) se puede reducir a la amina primaria (D-VIII) mediante reducción con H₂ en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo Pd/C, PtO₂) o mediante una reacción de Staudinger con una fosfina tal como Ph₃P o PMe₃. La amina primaria (D-VIII) se puede convertir en la amina secundaria (D-X) mediante tratamiento con la cetona o aldehído apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃. Se pueden añadir reactivos adicionales tales como Ti(O*i*Pr)₄. Como alternativa, el intermedio 5'-hidroxilo (D-V) se puede tratar con la sulfonamida (D-IX), DEAD y Ph₃P en un disolvente inerte tal como THF. El grupo 6-amino se puede introducir entonces usando condiciones similares a las usadas para convertir (D-VI) en (D-VII). El producto de sulfonamida resultante se puede tratar entonces con bencenotiol en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ para dar la amina secundaria (D-X).

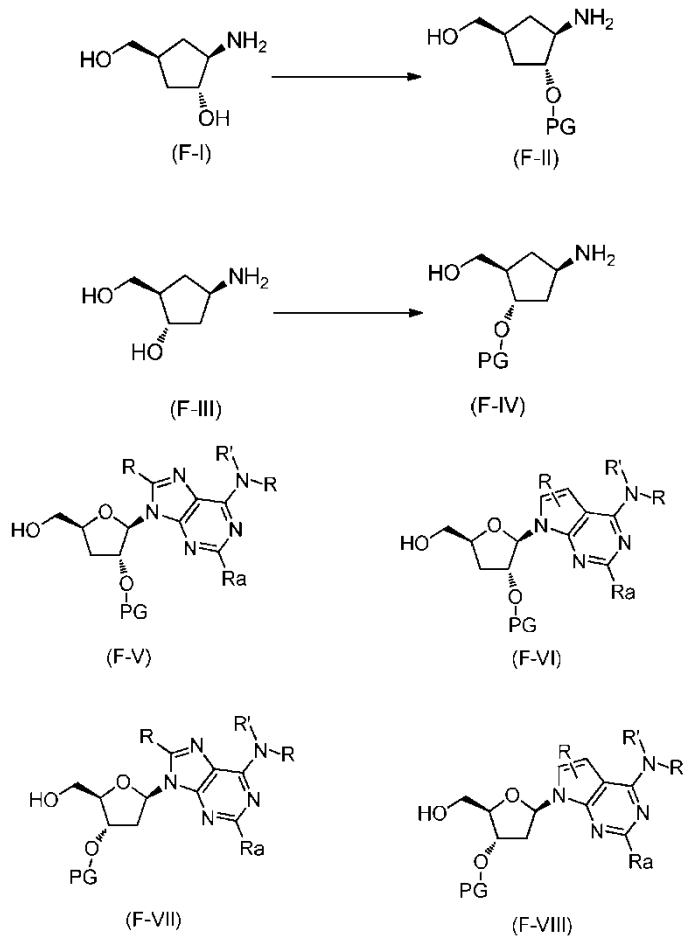
Una persona de pericia normal reconocerá que tener una dicloropirimidina apropiadamente sustituida (D-III) permitirá la sustitución en el resto de 7-desazapurina.

Esquema E: Inversión de la estereoquímica en la posición 5'



5 Para generar los intermedios apropiados de estereoquímica opuesta en la posición 5', se puede seguir una
 10 secuencia de reacción como se representa en el Esquema E anterior. El ciclopentano (E-I) se protege
 opcionalmente, con lo que el 5'-hidroxilo se convierte en un grupo saliente mediante tratamiento con MsCl en
 presencia de Et₃N en un disolvente tal como CH₂Cl₂. El grupo saliente de 5' se desplaza con Me₂NH, mediante
 tratamiento con Me₂NH como una disolución 2,0M en THF en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se
 calienta hasta 40-80°C. La amina terciaria resultante se oxida con un oxidante tal como mCPBA en un disolvente tal
 como CH₂Cl₂ para dar el N-óxido correspondiente. El N-óxido se somete entonces a calor, 50-120°C en un
 disolvente inerte tal como N,N-dimetilacetamida para dar el alqueno (E-III). El alqueno se somete a hidrobioración
 tratamiento/oxidativo para producir el 5' estereoisómero invertido (E-IV). Los reactivos de hidrobioración adecuados
 incluyen BH₃-THF, y las condiciones de tratamiento oxidativo adecuadas incluyen H₂O₂/NaOH. El intermedio (E-IV)
 se puede someter entonces a las secuencias de reacción representadas en los esquemas C y D para producir los
 intermedios (E-V) y (E-VI).

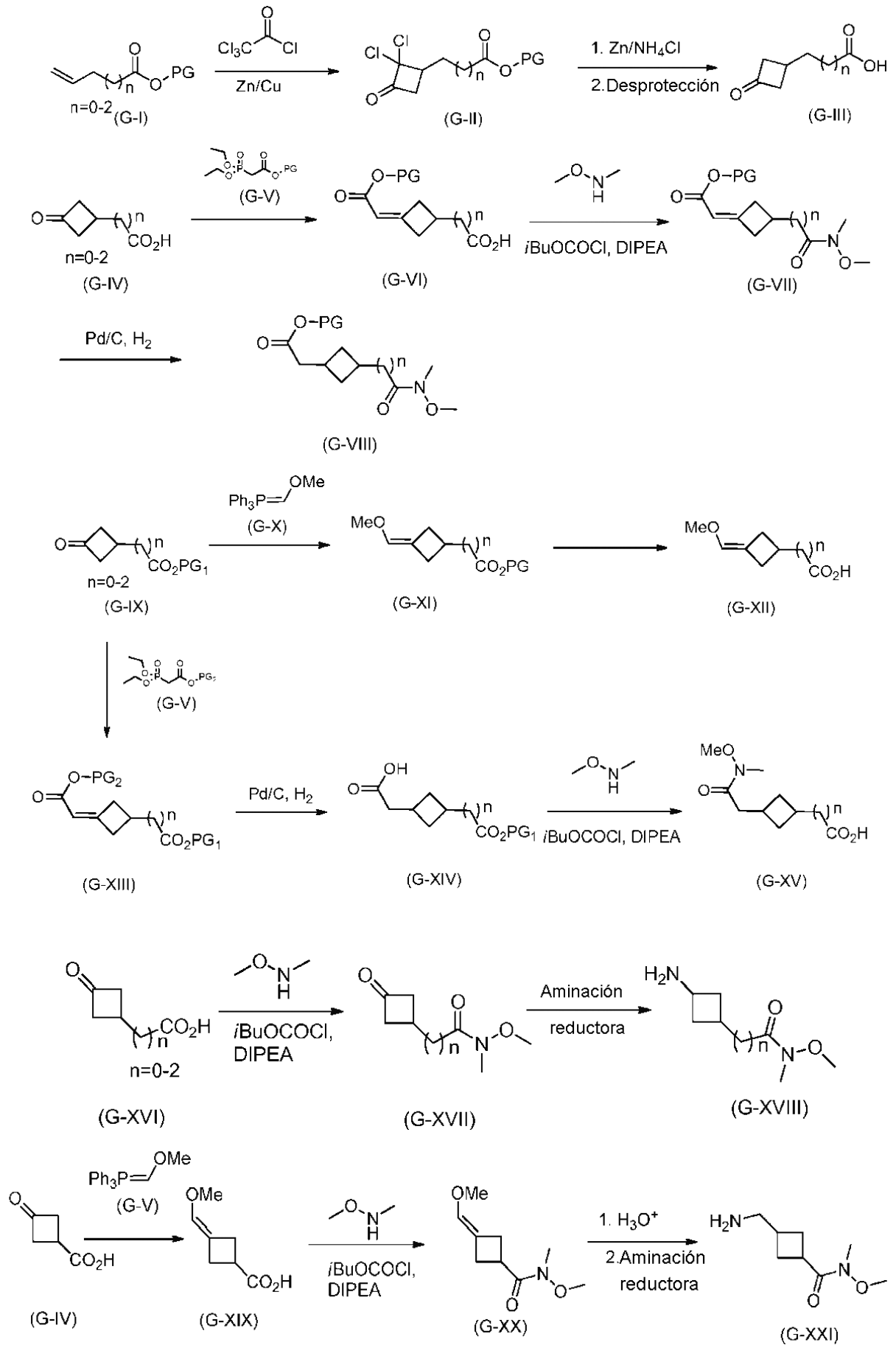
Esquema F: 2' y 3' Desoxiciclopentanos y ribosas



El uso de intermedios (F-I) y (F-III) en los procedimientos representados en los Esquemas C y D permiten la síntesis de derivados desoxi carbocíclicos de purina y 7-desazapurina. Los intermedios a base de ribosa (F-V), (F-VI), (F-VII) y (F-VIII) se pueden usar en procedimientos de reacción similares a los descritos en los Esquemas A y B anteriores.

5

Esquema G: Síntesis de ciclobutano



Los ciclobutanos de fórmulas (G-VIII), (G-XV) y (G-XXI) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema G. Los ésteres alquénlicos (G-I) se pueden someter a una cicloadición [2+2] con cloruro de tricloroacetilo en presencia del par Zn/Cu en un disolvente inerte tal como Et₂O, DME, THF o una mezcla de los mismos. Como alternativa, la reacción de cicloadición [2+2] se puede llevar a cabo usando polvo de Zn en condiciones de ultrasonidos. Los dicloruros (G-II) se reducen mediante tratamiento con polvo de Zn en presencia de un dador de protones tal como NH₄Cl en un disolvente tal como MeOH. Las ciclobutanonas (G-IV) (que incluyen (G-III)) se pueden elaborar adicionalmente mediante tratamiento con un fosfonato (G-V) para dar los ésteres α,β -insaturados (G-VI). El ácido (VI) se convierte en la amida de Weinreb (G-VII) en condiciones estándar (por ejemplo, cloroformiato de isobutilo, base de Hunig, N,O-dimetil hidroxilamina). El doble enlace se puede reducir entonces vía hidrogenación usando H₂ en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, PtO₂ o Pd(OH)₂ para dar los intermedios de ciclobutano (G-VIII).

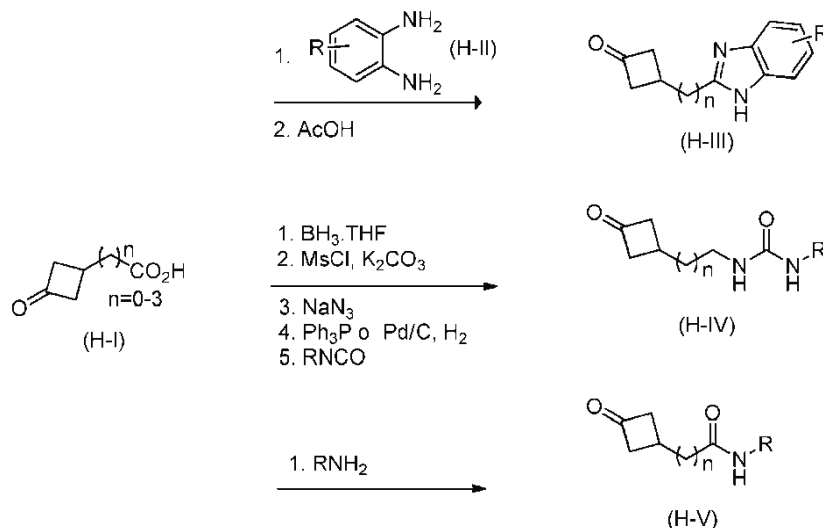
Las ciclobutanonas (G-IX) se pueden tratar con el reactivo de Wittig (G-X) para dar el éter enólico del ciclobutano (G-XI) que, con la desprotección, da el ácido correspondiente (G-XII).

Las ciclobutanonas (G-IX) también se pueden tratar con el fosfonato estabilizado (G-V) en presencia de una base tal como KOtBu, LDA, NaHMDS, KHMDS o LiHMDS o con Et₃N en presencia de LiCl en un disolvente inerte para dar el éster α,β -insaturado (G-XIII), que se puede reducir al (G-XIV) mediante tratamiento con H₂ en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, Pd(OH)₂ o PtO₂ en un disolvente inerte. La funcionalidad ácida de (G-XIV) se puede convertir en la amida de Weinreb correspondiente mediante tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como cloroformiato de isobutilo, y una base tal como base de Hunig, para dar (G-XV).

Las ciclobutanonas (G-XVI) también se pueden tratar con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como cloroformiato de isobutilo, y una base tal como base de Hunig, para dar la amida de Weinreb correspondiente (G-XVII) que, con la aminación reductora con un equivalente amoníaco seguido de desprotección según sea necesario, da la amina (G-XVIII). Los equivalentes de amoníaco adecuados incluyen benzhidril amina, NH₃, NH₄Cl, BnNH₂, PMB-NH₂, 2,4 DMB-NH₂ que se pueden tratar con la cetona (G-XVII) y un agente reductor adecuado tal como NaCN(BH₃) o Na(OAc)₃BH en presencia de un ácido, si se requiere, tal como HCl o AcOH. Los grupos protectores en los productos de la aminación reductora se pueden eliminar mediante métodos conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica. Como alternativa, la cetona (G-XVII) se puede tratar con hidroxilamina para formar la oxima correspondiente, que entonces se puede reducir con H₂ en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, PtO₂ o Pd(OH)₂ para dar el intermedio (G-XVIII).

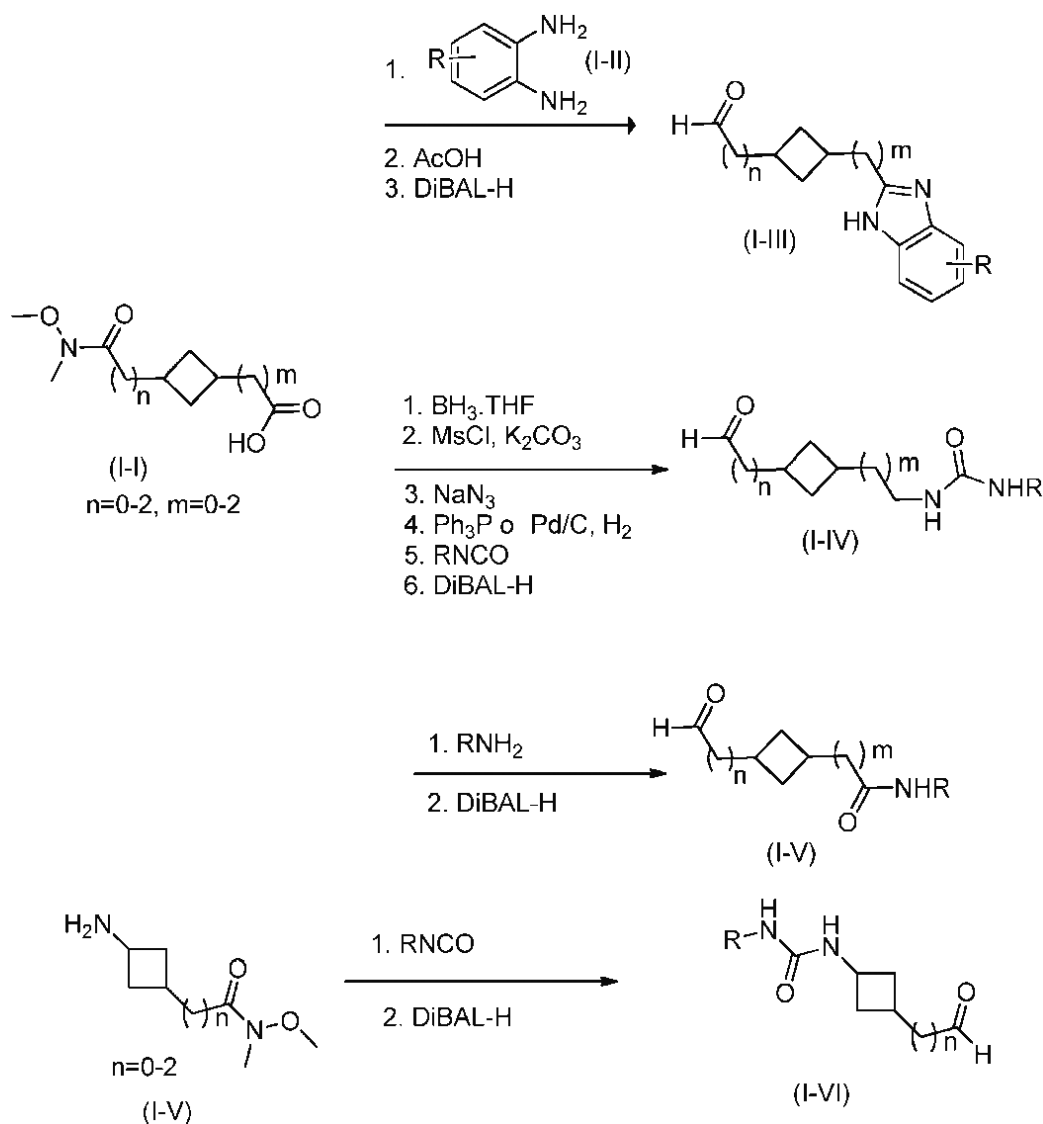
El ciclobutano (G-IV) se puede convertir en la amina (G-XXI) vía una secuencia de múltiples etapas que implica tratar (G-IV) con el fosforano (G-V) para producir el éter enólico (G-XIX). El tratamiento de (G-XIX) con N,O-dimetilhidroxilamina, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como cloroformiato de isobutilo y una base tal como base de Hunig, da la amida de Weinreb correspondiente (G-XX) que, tras la hidrólisis acuosa del éter enólico (por ejemplo TsOH/H₂O, HCl/H₂O) y la aminación reductora con un equivalente de amoníaco seguido de desprotección según sea necesario, da la amina (G-XXI). Los equivalentes de amoníaco adecuados incluyen benzhidril amina, NH₃, NH₄Cl, BnNH₂, PMB-NH₂, 2,4 DMB-NH₂. Los agentes reductores adecuados para la aminación reductora incluyen NaCN(BH₃) o Na(OAc)₃BH usados en presencia de un ácido, si se requiere, tal como HCl o AcOH. Los grupos protectores en los productos de la aminación reductora se pueden eliminar mediante métodos conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica.

Esquema H: Elaboración de ciclobutanos



Las ciclobutanonas (H-I) se pueden convertir en los bencimidazoles (H-III), ureas (H-IV) y amidas (H-V) mediante las secuencias de reacción representadas en el Esquema H. Los bencimidazoles (H-III) se pueden formar tratando los ácidos (H-I) con la benceno diamina apropiada (H-II) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, HATU, PPAA, COMU, EDC, EDCI), en presencia de una base (por ejemplo, Et₃N, base Hunig, K₂CO₃). Si es necesario, se pueden añadir reactivos adicionales tales como HOAT, HOBt u HOSu. Las amino-amidas resultantes se ciclan entonces a los bencimidazoles en presencia de ácido, por ejemplo AcOH, que también puede servir como disolvente. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas que oscilan desde RT hasta 80°C. Las ureas (H-IV) se pueden preparar convirtiendo los ácidos (H-I) como sigue. El ácido se reduce al alcohol primario correspondiente usando un reactivo tal como LiAlH₄ o BH₃.THF. Si es necesario, la funcionalidad cetónica se puede proteger en primer lugar (por ejemplo, como un acetal) antes de la reducción, y después se puede desproteger. El alcohol primario se convierte entonces en un grupo saliente tal como un mesilato. El grupo saliente resultante se desplaza con azida procedente de una fuente tal como NaN₃. El compuesto de producto azídico se reduce al amino compuesto correspondiente usando H₂ en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C o mediante una reacción de Staudinger con una fosfina tal como PMe₃ o PPh₃. La urea (H-IV) se forma entonces mediante tratamiento de la amina primaria con el isocianato apropiado, R-C=N=O, en presencia de una base tal como Et₃N o K₂CO₃ en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂. Las amidas (H-V) se forman tratando los ácidos (H-I) con la amina apropiada R-NH₂ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo HATU, PPAA, COMU, EDC, EDCI), en presencia de una base (por ejemplo Et₃N, base de Hunig, K₂CO₃). Si es necesario, se pueden añadir reactivos adicionales tales como HOAT, HOBt u HOSu.

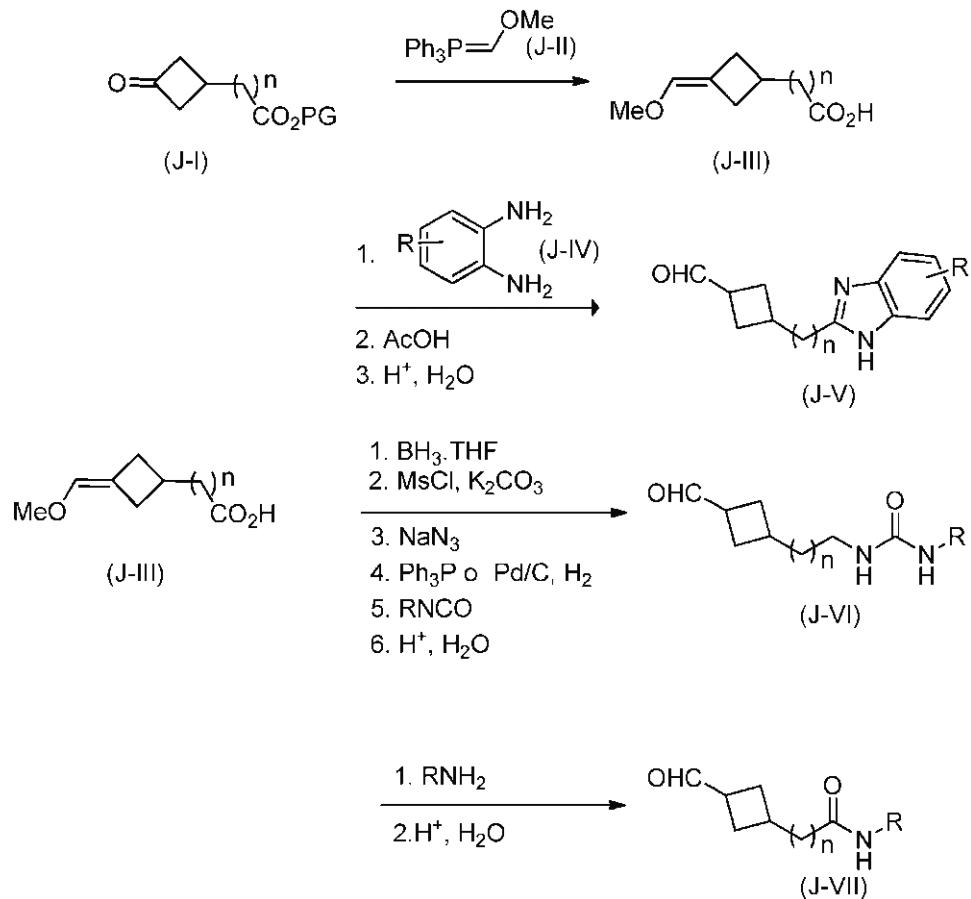
20 Esquema I: Elaboración de amidas de Weinreb de ciclobutano



Como se muestra en el Esquema I anterior, las amidas de Weinreb (I-I) y (I-V) se pueden transformar en los aldehídos de bencimidazol (I-III), aldehídos de urea (I-IV) y (I-VI) y aldehídos de amida (I-V) usando procedimientos similares como se describen en el Esquema H, seguido de reducción de la amida de Weinreb. La reducción de la

amida de Weinreb se puede llevar a cabo usando DiBAL-H en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF a una temperatura de 10 a -78°C. La amino-amida de Weinreb (I-V) también se puede convertir en la urea (I-VI) mediante tratamiento con el isocianato apropiado seguido de reducción con DiBAL-H.

Esquema J: Elaboración de ciclobutano

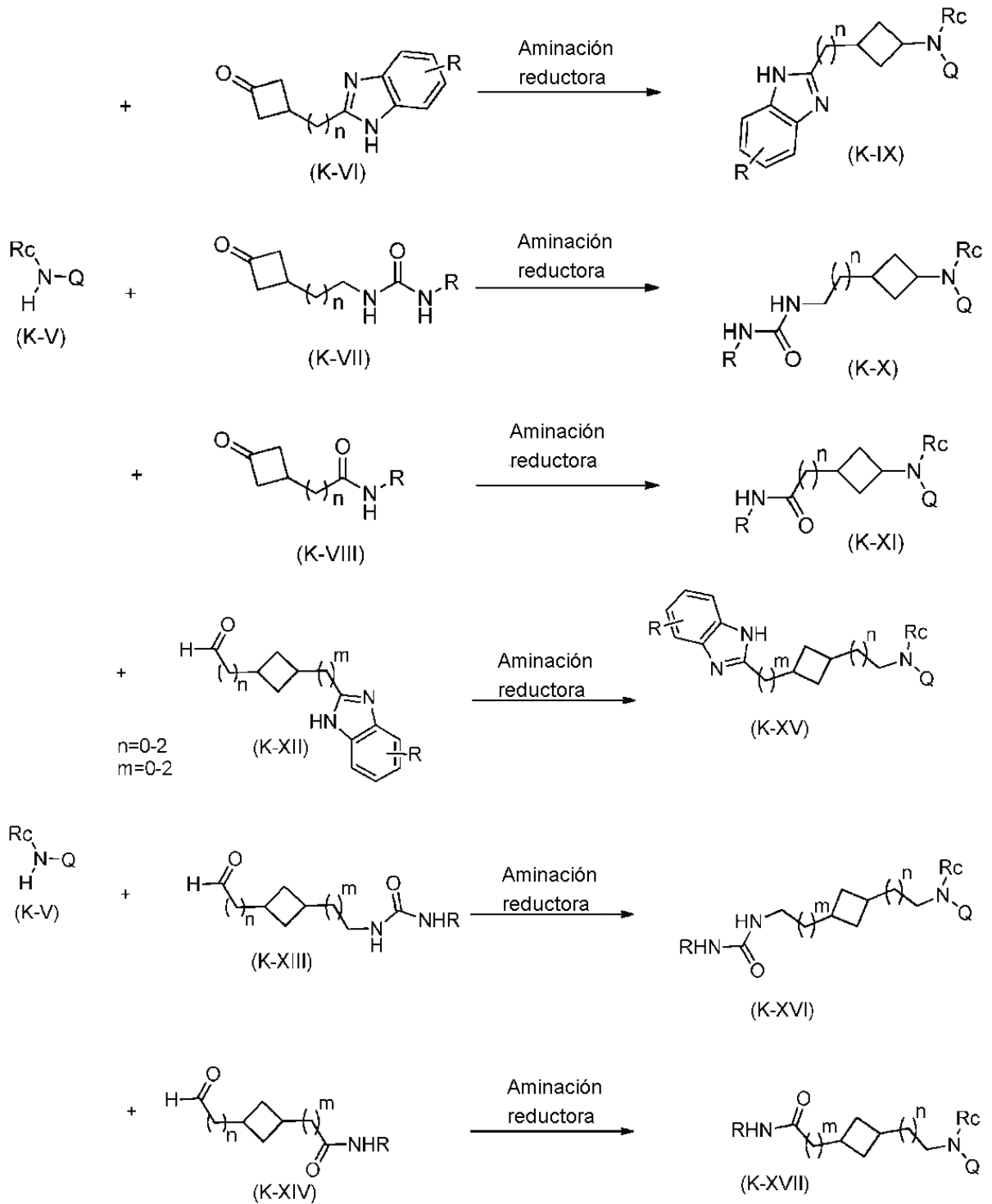


5

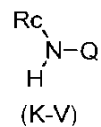
10

Los intermedios de benzimidazol (J-V), de urea (J-VI) y de amida (J-VII) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema J. Las ciclobutanonas (J-I) se pueden someter a una reacción de Wittig con el fosforano (J-II) para producir el éter enólico (J-III). El ácido del éter enólico se somete entonces a condiciones de reacción similares a aquellas como se describen en el esquema H para producir los benzimidazoles, ureas y amidas de éter enólico correspondientes, que, tras el tratamiento con ácido acuoso, tal como TsOH/H₂O, HCl, genera los intermedios aldehídicos correspondientes (J-V), (J-VI) y (J-VII) respectivamente.

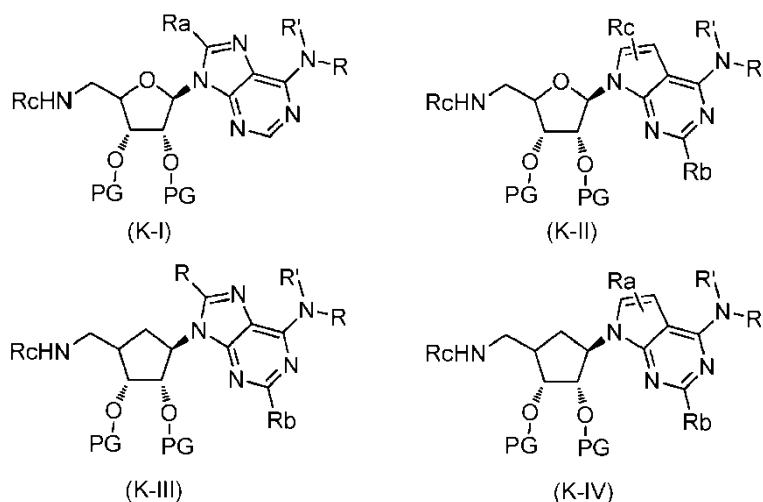
Esquema K: Acoplamiento de ciclobutanos a aminas



La fórmula (K-V)

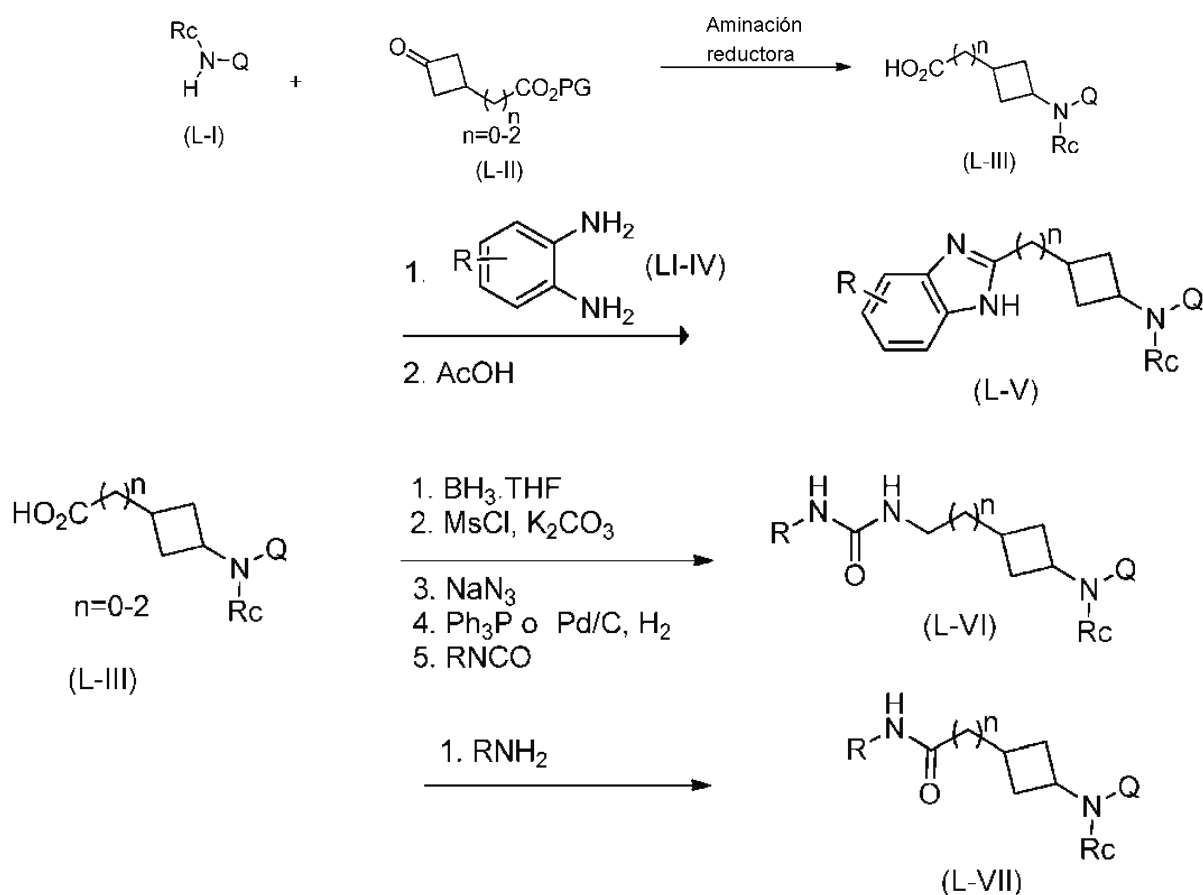


5 en el Esquema K anterior representa los intermedios (K-I a K-IV) más abajo, y sus intermedios 2'- o 3'-desoxi correspondientes, cuyas síntesis se describen en los Esquemas A-F.



- 5 Como se muestra en el Esquema K, las cetonas (K-VI), (K-VII) y (K-VIII) y los aldehídos (K-XII), (K-XIII) y (K-XIV) se convierten en los benzimidazoles (K-IX) y (K-XV), ureas (K-X) y (K-XVI) y amidas (K-XI) y (K-XVII) correspondientes mediante aminación reductora con (K-V). La aminación reductora se puede llevar a cabo con un agente reductor adecuado tal como $\text{NaCN}(\text{BH}_3)$ o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ en presencia de un ácido, si se requiere, tal como HCl o AcOH , o un ácido de Lewis/agente deshidratante tal como $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ o MgSO_4 .

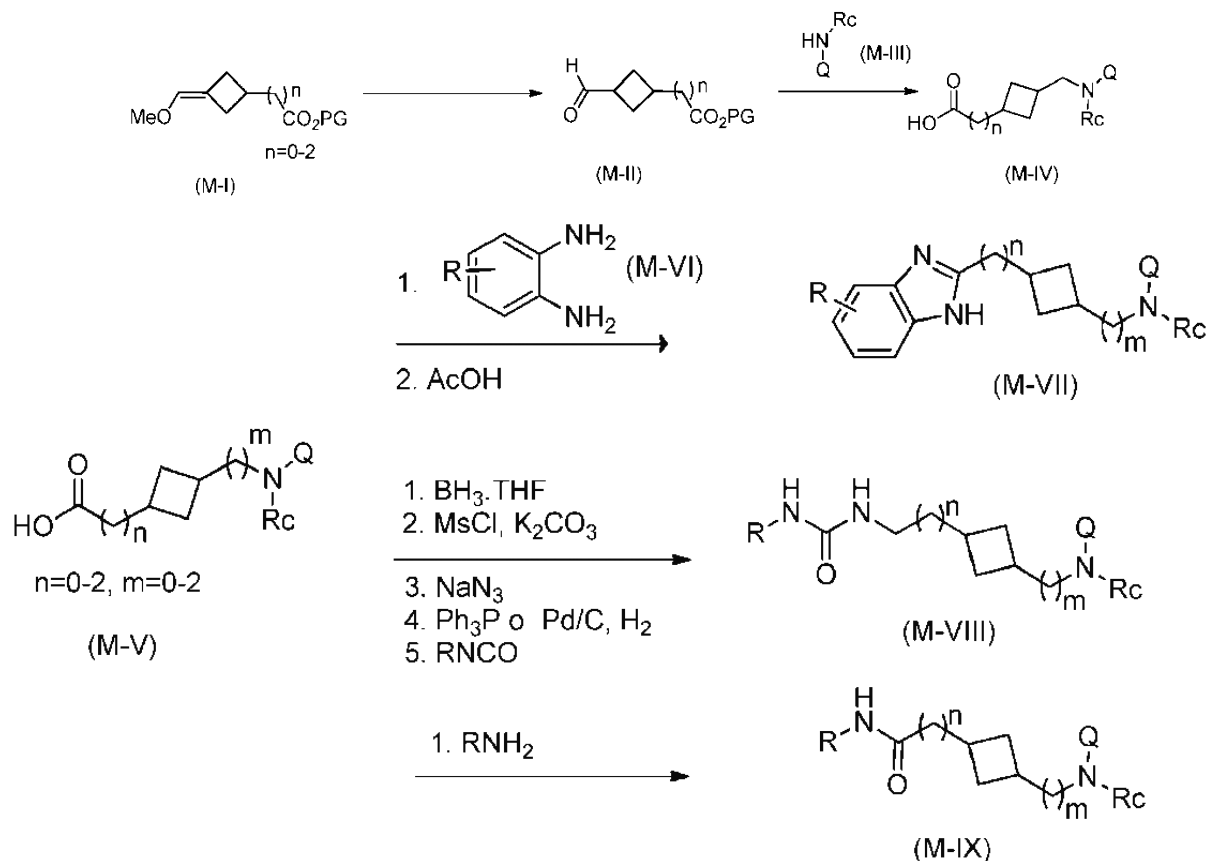
Esquema L: Acoplamiento alternativo



- 10 En el esquema de reacción alternativo, los benzimidazoles (L-V), ureas (L-VI) y amidas (L-VII) diana se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones representada en el Esquema L. Las aminas (L-I), en las que Q y R_c tienen las mismas definiciones como en el Esquema K, se tratan con los ciclobutanos (L-II) en condiciones de aminación reductora usando un agente reductor tal como NaCNBH_3 o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ en presencia de un ácido tal como HCl o AcOH , o un ácido de Lewis tal como $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, para dar el ácido (L-III). El ácido se puede convertir en

los bencimidazoles (L-V), ureas (L-VI) y amidas (L-VII) diana correspondientes usando condiciones de reacción similares a aquellas en el esquema H.

Esquema M: Acoplamiento alternativo

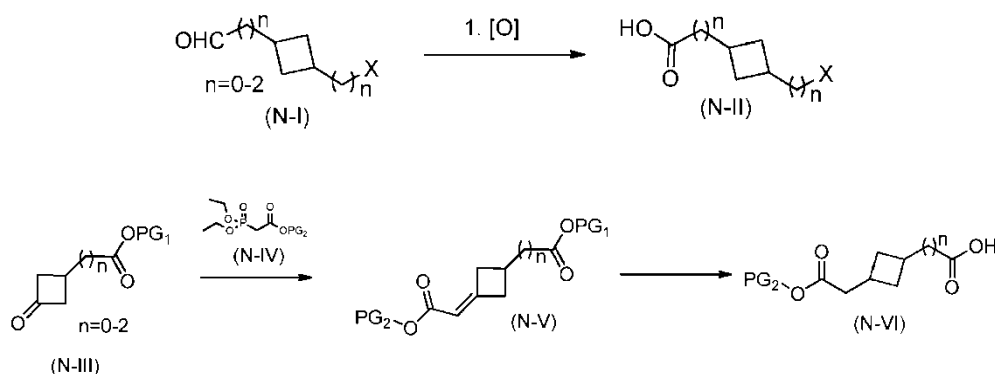


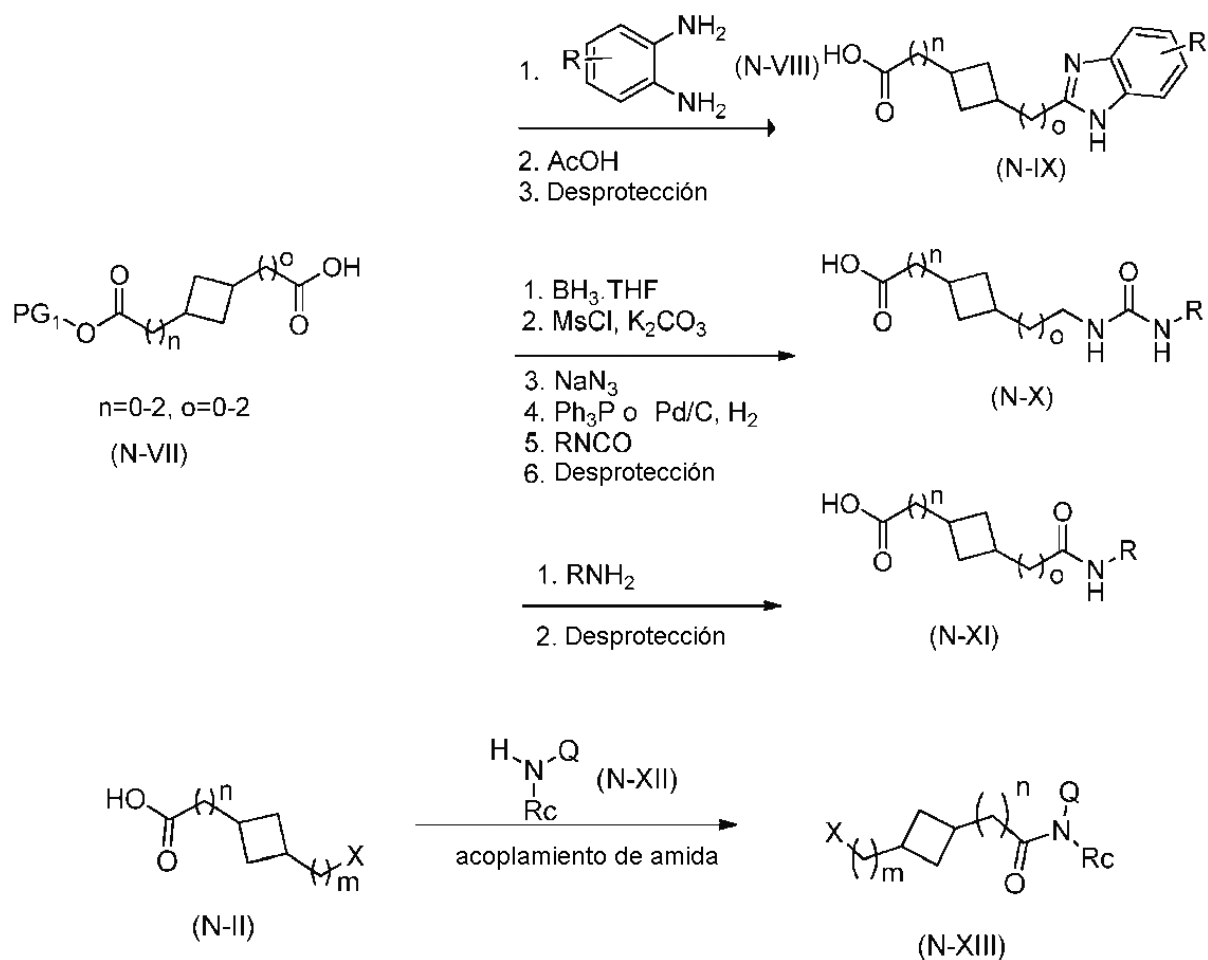
5

10

Los éteres enólicos (M-1) se pueden hidrolizar en condiciones ácidas (por ejemplo $\text{TsOH}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$) para dar los aldehídos (M-II). La aminación reductora de (M-II) se realiza con aminas (M-III) en las que Q y R_c tienen el mismo significado como en el esquema K, usando un agente reductor tal como NaCNBH_3 o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ en presencia de un ácido, tal como HCl o AcOH o un ácido de Lewis/agente deshidratante tal como $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ o MgSO_4 . Entonces se lleva a cabo la eliminación subsiguiente del grupo protector de éster para dar el ácido (M-IV). Los ácidos (M-V) (que incluyen los ácidos (M-IV)) se pueden transformar en los bencimidazoles (M-VII), ureas (M-VIII) y amidas (M-IX) diana correspondientes usando condiciones de reacción similares a las descritas en el esquema H.

Esquema N: Síntesis de amidas

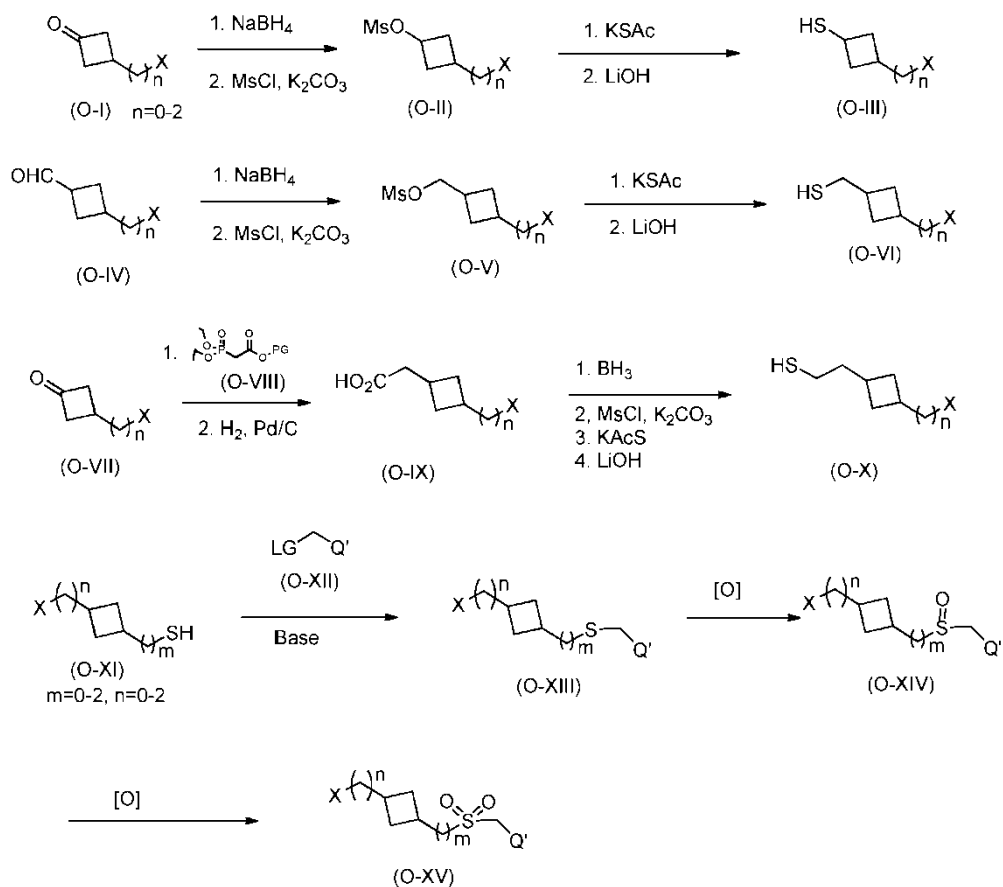




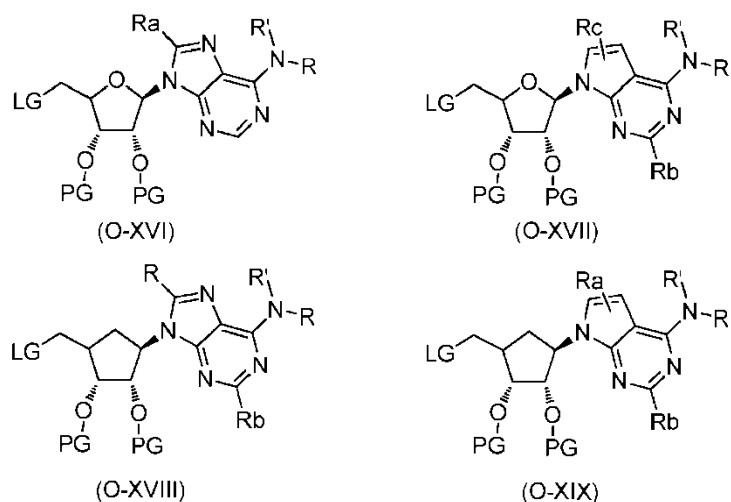
Los bencimidazoles, ureas y amidas de fórmula (N-XIII) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema N. El aldehído (N-I), en el que X representa una funcionalidad de bencimidazol, de urea o de amida, se puede convertir en el ácido correspondiente mediante oxidación con un reactivo tal como $NaClO_2$. Las ciclobutanonas de fórmula (N-III) se pueden tratar con fosfonatos de fórmula (N-IV) y una base adecuada tal como $LiHMDS$, $NaHMDS$, $KHMDS$, $KOtBu$, LDA o $Et_3N/LiCl$ en un disolvente inerte para dar los ciclobutanos (N-V), que, con la reducción mediante tratamiento con H_2 en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como Pd/C , PtO_2 o $Pd(OH)_2$ da el ácido (N-VI).

Los ácidos de fórmula (N-VII), que incluyen los ácidos de fórmula (N-VI) se pueden convertir en los bencimidazoles (N-IX), ureas (N-X) y amidas (N-XI) correspondientes mediante una serie de reacciones similares a las representadas en el esquema H. Los bencimidazoles, ureas y amidas de fórmula (N-II) se pueden convertir entonces en los bencimidazoles, ureas y amidas de fórmula (N-XIII) mediante una reacción de acoplamiento de amida con la amina (N-XII), en la que Rc y Q tienen las mismas definiciones como en el Esquema K, usando un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo HATU, PPAA, COMU, EDC, EDCI), en presencia de una base (por ejemplo Et_3N , base de Hunig, K_2CO_3). Si es necesario, se pueden añadir reactivos adicionales tales como HOAT, HOBT o HOSu.

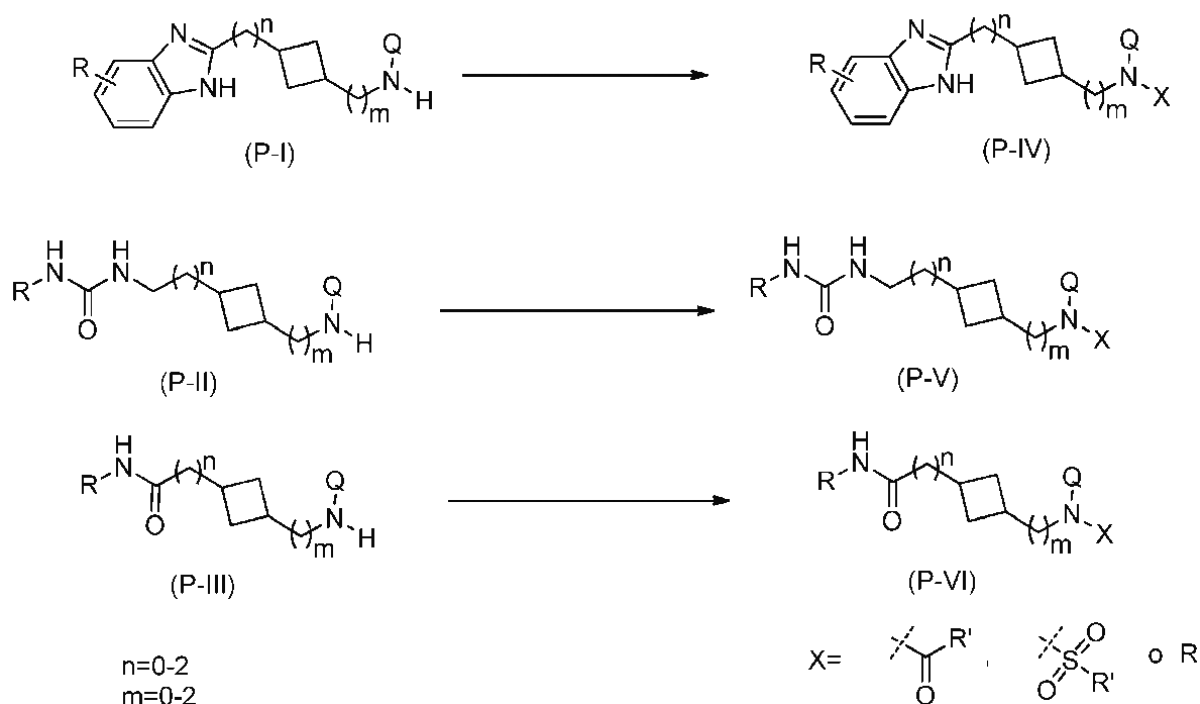
Esquema O: Análogos que contienen azufre en 5'



- Los tioéteres (O-XIII), sulfóxidos (O-XIV) y sulfonas (O-XV) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema O. Las ciclobutanonas (O-I), en las que X representa una funcionalidad de bencimidazol, de urea o de amida, se pueden reducir como un agente reductor tal como NaBH₄ para dar el alcohol correspondiente, que a su vez se puede convertir en un grupo saliente, tal como MsO, mediante tratamiento con MsCl con una base tal como K₂CO₃ en un disolvente inerte. El ciclobutano (O-II) se convierte entonces en el tiol correspondiente (O-III) tratando en primer lugar con un nucleófilo a base de azufre, tal como KSAc, seguido de la hidrólisis del tioéster en condiciones básicas, por ejemplo LiOH/H₂O/MeOH.
- 5 Los aldehídos (O-IV) se pueden convertir en los tioles correspondientes mediante una secuencia de reacciones similar a la descrita para convertir (O-I) en (O-III).
- Las ciclobutanonas (O-VII) se pueden convertir en ácidos (O-IX) mediante tratamiento con un fosfonato de fórmula (O-VIII) en presencia de una base adecuada (Cs₂CO₃, K₂CO₃, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, KOtBu, LDA), seguido de la reducción usando H₂ en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como Pd/C, PtO₂ o Pd(OH)₂. El ácido se reduce selectivamente al alcohol primario usando un reactivo tal como BH₃:THF o mediante reacción con carbonildiimidazol, Et₃N seguido de NaBH₄. El alcohol primario se convierte en el tiol correspondiente usando reacciones similares a las usadas para la síntesis de (O-III) y (O-VI) a partir de sus intermedios de alcohol secundario.
- 15 Los tioles (O-XI) se pueden tratar entonces con los intermedios (O-XII), en los que Q' representa los intermedios (O-XVI), (O-XVII), (O-XVIII) y (O-XIX) representados más abajo (y también los intermedios 2'- o 3'-desoxi correspondientes) y LG representa un grupo saliente tal como Cl, TfO o MsO. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N o base de Hunig para dar los tioéteres (O-XIII), que se pueden convertir en los sulfóxidos (O-XIV) o sulfonas (O-XV) correspondientes mediante tratamiento con agentes oxidantes adecuados tales como H₂O₂ o mCPBA.
- 20

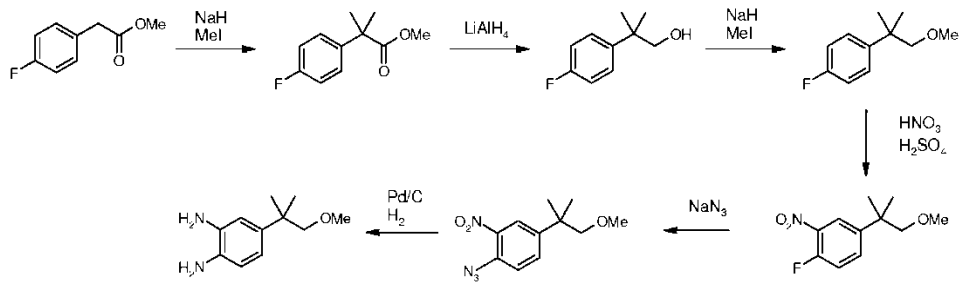


Esquema P: Caperuzas de amina, de amida y de sulfonamida

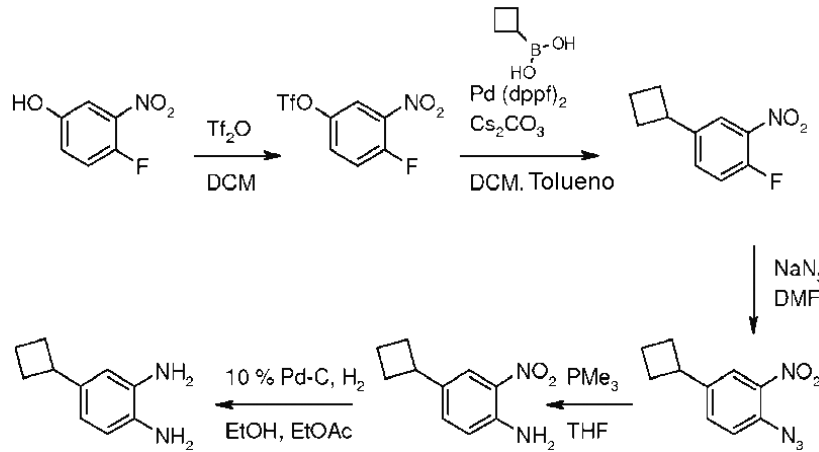


Las moléculas diana de amina, amida y sulfonamida se pueden sintetizar a partir de las aminas (P-I), (P-II) y (P-III) usando condiciones de reacción estándar. Las moléculas diana de amida se pueden producir tratando las aminas con el ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo HATU, PPA, COMU, EDC, EDCI), en presencia de una base (por ejemplo Et₃N, base de Hunig, K₂CO₃). Si es necesario, se pueden añadir reactivos adicionales tales como HOAt, HOBt o HOSu. Las moléculas diana de sulfonamida se pueden producir tratando las aminas con el cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base tal como K₂CO₃, o Et₃N. Las moléculas diana de amina se pueden formar mediante una reacción de aminación reductora con el aldehído o cetona apropiado en presencia de un agente reductor adecuado tal como NaBH(OAc)₃ o NaCNBH₃. Se pueden añadir reactivos adicionales tales como ácidos AcOH o HCl, o el ácido de Lewis/agentes deshidratantes Ti(OiPr)₄ o MgSO₄.

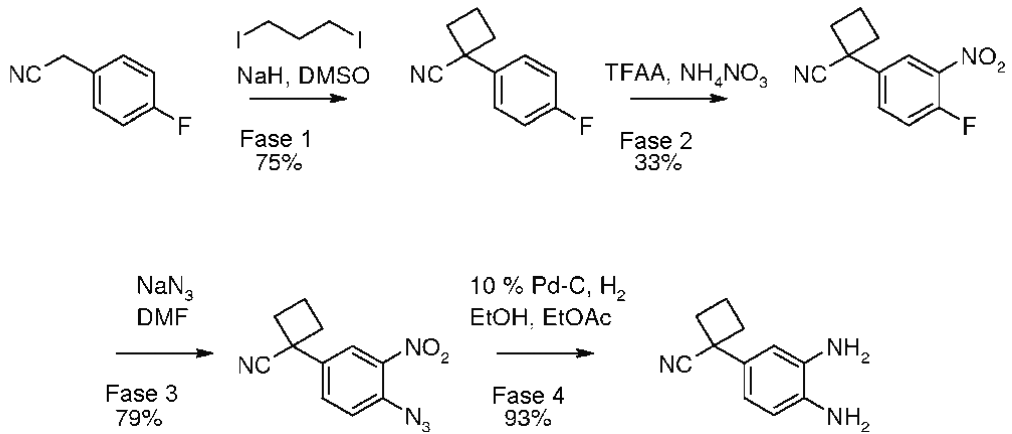
Esquema Q: Preparación de 4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno-1,2-diamina



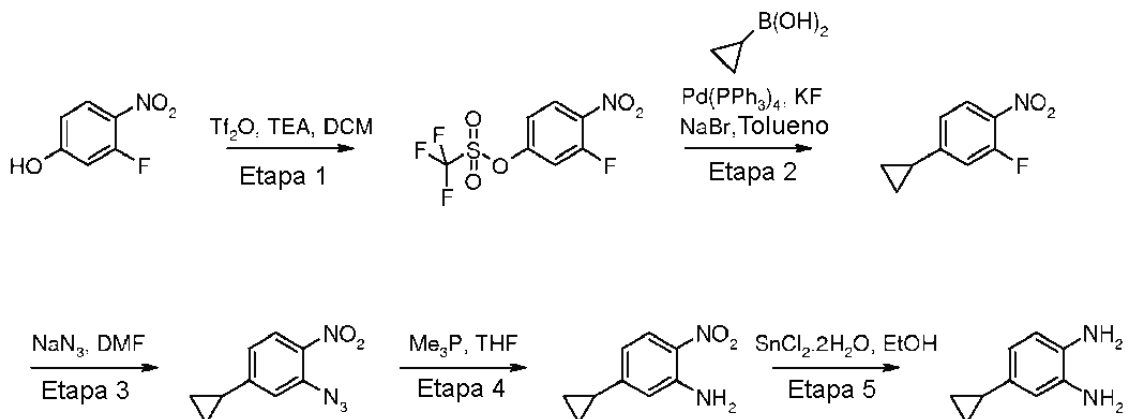
Esquema R: Preparación de 4-ciclobutilbenceno-1,2-diamina



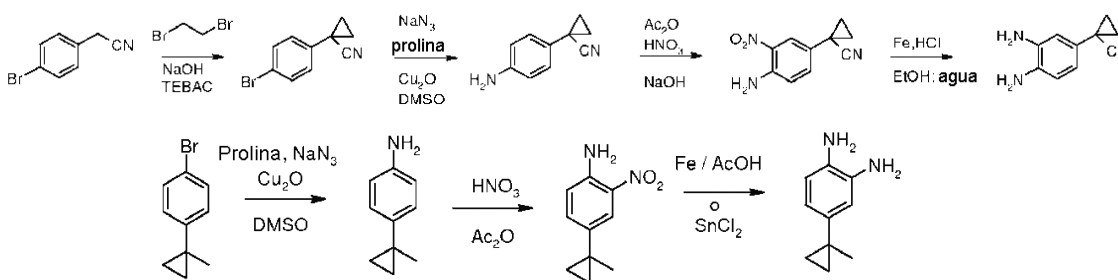
Esquema S: 1-(3,4-diaminofenol)ciclobutanocarbonitrilo



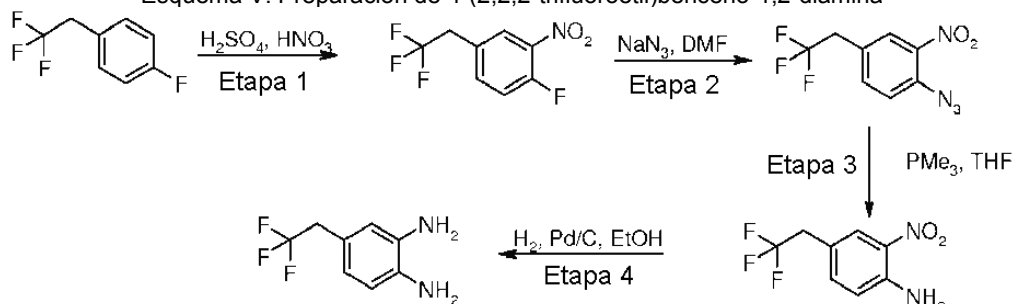
Esquema T: Preparación de 4-ciclopropilbenceno-1,2-diamina



Esquema U: Preparación de 1-(3,4-diaminofenil)ciclopropanocarbonitrilo

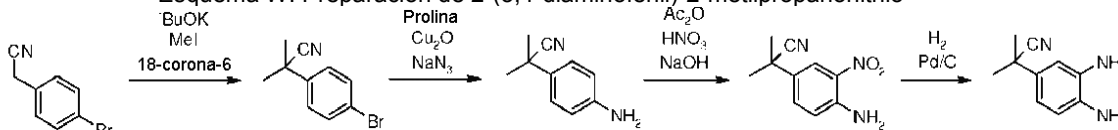


Esquema V: Preparación de 4-(2,2,2-trifluoroetil)benceno-1,2-diamina



5

Esquema W: Preparación de 2-(3,4-diaminofenil)-2-metilpropanonitrilo



10 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procedimientos tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, se contempla que las composiciones de la presente invención también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados, y que los procedimientos de la presente invención también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debería entender que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo ciertas acciones es inmaterial en tanto que la invención siga siendo operable. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

15 Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante métodos descritos anteriormente, una vez producidos, se pueden caracterizar usando una variedad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos ensayos descritos más abajo, para determinar si tienen una actividad, actividad de unión y/o especificidad de unión predichas.

20 Además, se puede usar un cribado de alto rendimiento para acelerar el análisis usando tales ensayos. Como resultado, puede ser posible cribar rápidamente las moléculas descritas aquí en busca de la actividad, usando técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para llevar a cabo el cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y en la patente U.S. n° 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes, incluyendo, pero sin limitarse a, las descritas aquí.

30 Para evaluar adicionalmente las propiedades similares a fármaco de los compuestos, también se pueden realizar medidas de la inhibición de las enzimas del citocromo P450 y la actividad de la enzima metabolizante de fase II usando sistemas de enzimas humanas recombinantes o sistemas más complejos como microsomas hepáticos humanos. Además, los compuestos se pueden evaluar igualmente como sustratos de estas actividades enzimáticas metabólicas. Estas actividades son útiles para determinar el potencial de un compuesto para provocar interacciones fármaco-fármaco o generar metabolitos que retienen o no tienen actividad antimicrobiana útil.

35 Para obtener una estimación del potencial del compuesto para estar oralmente biodisponible, también se pueden llevar a cabo ensayos de solubilidad y de Caco-2. Esta última es una estirpe celular procedente de epitelio humano que permite la medida de la captación de fármaco y pasada a través de una monocapa de células Caco-2 que crece a menudo en pocillos de una placa de microtitulación de 24 pocillos equipada con una membrana de 1 micrómetro. Las concentraciones de fármaco libre se pueden medir en el lado basolateral de la monocapa, evaluando la cantidad de fármaco que puede pasar a través de la monocapa intestinal. Se necesitan controles apropiados para asegurar la

integridad y hermeticidad de las uniones de los espacios de la monocapa. Usando el mismo sistema, se puede obtener una estimación del flujo mediado por la glicoproteína P. La glicoproteína P es una bomba que se localiza en la membrana apical de las células, formando monocapas polarizadas. Esta bomba puede abolir la captación activa o pasiva a través de la membrana de células Caco-2, dando como resultado que pase menos fármaco a través de la capa epitelial intestinal. Estos resultados se obtienen a menudo conjuntamente con medidas de solubilidad, y se sabe que estos dos factores contribuyen a la biodisponibilidad oral en mamíferos. Las medidas de biodisponibilidad oral en animales y finalmente en el hombre usando experimentos farmacocinéticos tradicionales determinarán la biodisponibilidad oral absoluta.

También se pueden usar resultados experimentales para construir modelos que ayuden a predecir parámetros físico-químicos que contribuyen a las propiedades similares a fármaco. Cuando se verifica tal modelo, se puede reducir la metodología experimental, con mayor confianza en la previsibilidad del modelo.

3. Tratamiento

La leucemia de linaje mixto (MLL) es una forma genéticamente distinta de leucemia aguda que constituye alrededor del 70% de las leucemias de lactantes y aproximadamente 10% de las leucemias mieloides agudas (AML) de adultos (Hess, J. L. (2004), Trends Mol Med 10, 500-507; Krivtsov, A. V., y Armstrong, S. A. (2007), Nat Rev Cancer 7, 823-833). MLL representa una forma particularmente agresiva de leucemia, y los pacientes con esta enfermedad tienen generalmente muy mal pronóstico; estos pacientes sufren a menudo de una pronta recaída tras el tratamiento con quimioterapias actuales. De este modo, existe una necesidad enorme y actual de nuevas modalidades de tratamiento para pacientes que sufren MLL.

Una marca distintiva universal de la enfermedad de MLL es una translocación cromosómica que afecta al gen MLL en el cromosoma 11q23 (Hess, 2004; Krivtsov y Armstrong, 2007). Normalmente, el gen MLL codifica una histona metiltransferasa con dominio SET que cataliza la metilación de lisina 4 de histona H3 (H3K4) en loci génicos específicos (Milne et al. (2002) Mol Cell 10, 1107-1117; Nakamura et al. (2002), Mol Cell 10, 1119-1128). La localización génica es conferida por interacciones específicas con elementos de reconocimiento en MLL, externos al dominio SET (Ayton et al. (2004) Mol Cell Biol 24, 10470-10478; Slany et al., (1998) Mol Cell Biol 18, 122-129; Zeleznik-Le et al. (1994) Proc Natl Acad Sci USA 91, 10610-10614). En las translocaciones asociadas a enfermedades, el dominio SET catalítico se pierde y la proteína MLL que queda se fusiona a una variedad de parejas, incluyendo miembros de la familia de proteínas AF y ENL, tales como AF4, AF9, AF10 y ENL (Hess, 2004; Krivtsov y Armstrong, 2007; Slany (2009) Haematologica 94, 984-993). Estas parejas de fusión son capaces de interactuar directamente, o indirectamente, con otra histona metiltransferasa, DOT1L (Bitoun et al. (2007) Hum Mol Genet 16, 92-106; Mohan et al. (2010) Genes Dev. 24, 574-589; Mueller et al. (2007) Blood 110, 4445-4454; Mueller et al. (2009) PLoS Biol 7, e1000249; Okada et al. (2005) Cell 121, 167-178; Park et al. (2010) Protein J 29, 213-223; Yokoyama et al. (2010) Cancer Cell 17, 198-212; Zhang et al. (2006) J Biol Chem 281, 18059-18068). Como resultado, los productos de la translocación retienen elementos de reconocimiento específicos del gen en el resto de la proteína MLL, pero también ganan la capacidad de reclutar DOT1L, hacia estas localizaciones (Monroe et al. (2010) Exp Hematol. 2010 Sep18. [Publicación electrónica antes de impresión] Pubmed PMID: 20854876; Mueller et al., 2007; Mueller et al., 2009; Okada et al., 2005). DOT1L cataliza la metilación de H3K79, una modificación de la cromatina asociada con genes transcritos activamente (Feng et al. (2002) Curr Biol 12, 1052-1058; Steger et al. (2008) Mol Cell Biol 28, 2825-2839). La metilación ectópica de H3K79 que resulta del reclutamiento de la proteína de fusión de MLL con DOT1L conduce a la expresión potenciada de genes leuquemogénicos, incluyendo HOXA9 y MEIS1 (Guenther et al. (2008) Genes & Development 22, 3403-3408; Krivtsov et al. (2008) Nat Rev Cancer 7, 823-833; Milne et al. (2005) Cancer Res 65, 11367-11374; Monroe et al., 2010; Mueller et al., 2009; Okada et al., 2005; Thiel et al.(2010) Cancer Cell 17, 148-159). Por tanto, aunque DOT1L no está genéticamente alterado en la enfermedad *per se*, su actividad enzimática mal localizada es una consecuencia directa de la translocación cromosómica que afecta a pacientes con MLL; de este modo, se ha propuesto que DOT1L es un conductor catalítico de leuquemogénesis en esta enfermedad (Krivtsov et al., 2008; Monroe et al., 2010; Okada et al., 2005; Yokoyama et al. (2010) Cancer Cell 17, 198-212). Un respaldo adicional para un papel patogénico de DOT1L en MLL procede de estudios en sistemas modelo que demuestran la necesidad de DOT1L en la propagación de la actividad transformante de proteínas de fusión de MLL (Mueller et al., 2007; Okada et al., 2005).

Las pruebas indican que la actividad enzimática de DOT1L es crítica para la patogénesis en MLL, y la inhibición de DOT1L puede proporcionar una base farmacológica para la intervención terapéutica en esta enfermedad. El tratamiento con compuestos da como resultado el exterminio selectivo, dependiente de la concentración, de células de leucemia que portan la translocación de MLL, sin afectar a células sin transformación de MLL. El análisis de la expresión génica de células tratadas con inhibidores muestra una disminución de genes sobreexpresados aberrantemente en leucemias con MLL reordenado, y similitudes con cambios en la expresión génica provocados por silenciamiento genético del gen Dot1L en un modelo de ratón de leucemia MLL-AF9.

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células en un sujeto que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. El trastorno proliferativo de las células puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención proporciona además el uso de un

compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células.

5 La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de cáncer hematológico o tumores hematológicos en un sujeto que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el
10 tratamiento de cáncer hematológico o tumores hematológicos.

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de leucemia en un sujeto que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. La leucemia puede ser leucemia aguda o crónica.
15 Preferiblemente, la leucemia es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de leucemia.

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. El gen puede ser el gen MLL. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad o trastorno
20 mediado por la translocación de un gen en el cromosoma 11q23.

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1 (por ejemplo, DOT1L) en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad o trastorno
30 mediado por la metilación de proteínas mediada por DOT1L.

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de un trastorno cuyo curso está influido por la modulación del estado de metilación de histonas u otras proteínas, en los que dicho estado de metilación está mediado al menos en parte por la actividad de DOT1L. La modulación del estado de metilación de histonas puede influir a su vez en el nivel de expresión de genes diana activados por metilación, y/o genes diana suprimidos por metilación. El método incluye administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, o estereoisómero del mismo.
35 40

El trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1L desempeña un papel puede ser cáncer o una afección precancerosa o una enfermedad neurológica. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de cáncer o una enfermedad neurológica.
45

La presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para proteger frente a un trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por DOT1L desempeña un papel en un sujeto que lo necesita administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, a un sujeto que necesite de tal tratamiento. El trastorno puede ser cáncer o una enfermedad neurológica. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, o estereoisómero del mismo, para la preparación de un medicamento útil para la prevención de una enfermedad proliferativa de células.
50

Los compuestos de esta invención se pueden usar para modular la metilación de proteínas (por ejemplo, histona), por ejemplo para modular la actividad de la enzima histona metiltransferasa o histona desmetilasa. Se ha dado a conocer que la metilación de la histona está implicada en la expresión aberrante de ciertos genes en cánceres, y en el silenciamiento de genes neuronales en células no neuronales. Los compuestos descritos aquí se pueden usar
55

para tratar estas enfermedades, es decir, para disminuir la metilación o restaurar la metilación hasta aproximadamente su nivel en células normales equivalentes.

En general, los compuestos que son moduladores de la metilación se pueden usar generalmente para modular la proliferación celular. Por ejemplo, en algunos casos, la proliferación excesiva se puede reducir con agentes que disminuyen la metilación, mientras que la proliferación insuficiente se puede estimular con agentes que aumentan la metilación. En consecuencia, las enfermedades que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen enfermedades hiperproliferativas, tales como crecimiento benigno y crecimiento celular maligno.

Como se usa aquí, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo de células, o un sujeto que tiene un riesgo creciente de desarrollar un trastorno proliferativo de células con respecto a la población en general. El sujeto puede tener cáncer o precáncer. Preferiblemente, un sujeto que lo necesita tiene cáncer. Más preferiblemente, un cáncer hematológico o leucemia. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, *por ejemplo*, cualquier mamífero, *por ejemplo* un ser humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave de corral, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

Como se usa aquí, la expresión "trastorno proliferativo de células" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de las células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad indeseada, que puede ser o no cancerosa. Los trastornos proliferativos de células ejemplares de la invención engloban una variedad de afecciones en las que la división celular está desregulada. El trastorno proliferativo de células ejemplar incluye, pero no se limita a, neoplasias, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas, y células que se dividen rápidamente. La expresión "célula que se divide rápidamente", como se usa aquí, se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que supera o es mayor que lo que se espera o se observa entre células vecinas o yuxtapuestas en el mismo tejido. Un trastorno proliferativo de células incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno proliferativo de células incluye cáncer. Preferiblemente, los métodos proporcionados aquí se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como también tumores hematológicos y/o neoplasias. Una "célula de precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo de células que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo de células que es un cáncer. Para identificar células de cáncer o células precancerosas, se puede usar cualquier medio reproducible de medida. Las células de cáncer o células precancerosas se pueden identificar mediante tipificación o graduación histológica de una muestra tisular (*por ejemplo*, una muestra de biopsia). Las células de cáncer o células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Las afecciones o trastornos no cancerosos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; afecciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia por gramnegativas; síndrome de choque tóxico; asma; síndrome disneico del adulto; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática, nefropatía aguda y crónica; síndrome de intestino irritable; piresis; restenosis; malaria cerebral; apoplejía y lesión isquémica; trauma neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; restenosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis; reacción de hospedante frente a injerto; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades víricas tales como herpes zoster, herpes simple I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía visual e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, cáncer gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneos, neoplasias linfoides, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer endometrial, cáncer esofágico, tumor de células germinales extracraniales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estrómic gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales ováricas, glioma tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y

5 cuello, cáncer hepatocelular (de hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia de células pilosas, 10 cáncer de la cavidad oral y de los labios, cáncer hepático, cáncer pulmonar, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (del ojo), melanoma de células de merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de la lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes 15 mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor potencial poco maligno ovárico, cáncer pancreático, cáncer pancreático de las células de los islotes, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroide, cáncer de pene, cáncer faríngeo, ceocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de la pelvis renal y de uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, tumores de la familia de sarcoma de ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de merkel, 20 cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de la garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, y tumor de Wilm.

25 Un “trastorno proliferativo de células del sistema hematológico” es un trastorno proliferativo de células que implica células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo de células del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloide agnoscénica, y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo de células del sistema hematológico puede 30 incluir hiperplasia, displasia, y metaplasia de células del sistema hematológico. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo de células hematológicas. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfomas de la niñez, y linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia de la niñez, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasias de mastocitos.

35 Un “trastorno proliferativo de células del pulmón” es un trastorno proliferativo de células que implica células del pulmón. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células del pulmón. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, un precáncer o afección precancerosa del pulmón, crecimientos o lesiones benignas del pulmón, y crecimientos o lesiones malignas del pulmón, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del pulmón. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de pulmón o trastornos proliferativos de células del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de 40 cáncer del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias malignas del pulmón, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón microcítico (“SCLC”), cáncer de pulmón no microcítico (“NSCLC”), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma microcítico, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamosas, y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir “carcinoma de cicatrices”, carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células del huso, y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (*por ejemplo*, tipos mixtos de células).

45 Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células del pulmón. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, afecciones precancerosas del pulmón. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia del pulmón. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por amianto, metaplasia escamosa, y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Los trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir sustitución de epitelio columnar por epitelio escamoso 50 estratificado, y displasia mucosal. Los individuos expuestos a agentes medioambientales perjudiciales inhalados, tales como humo de cigarrillo y amianto, pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos proliferativos de células del pulmón. Las enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrotizante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonía intersticial, tuberculosis,

neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granuloma, asbestosis, alveolitis fibrosante, y enfermedad de Hodgkin.

Un “trastorno proliferativo de células del colon” es un trastorno proliferativo de células que implica células del colon. Preferiblemente, el trastorno proliferativo de células del colon es cáncer de colon. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos de células del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer del colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasias malignas del colon, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon puede estar asociado con un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede estar provocado por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome Peutz-Jeghers, síndrome Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células del colon. Los trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir cáncer de colon, afecciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon, y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno proliferativo de células del colon puede incluir adenoma. Los trastornos proliferativos de células del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia, y displasia del colon. Las enfermedades previas del colon que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir cáncer de colon previo. La enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del colon puede incluir enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo de células del colon puede estar asociado con una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC. Un individuo puede tener riesgo elevado de desarrollar un trastorno proliferativo de células del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC.

Un “trastorno proliferativo de células del páncreas” es un trastorno proliferativo de células que implica células del páncreas. Los trastornos proliferativos de células del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células pancreáticas. Los trastornos proliferativos de células del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, un precáncer o una afección precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas, y displasia del páncreas, crecimientos o lesiones benignas del páncreas y crecimientos o lesiones malignas del páncreas, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer del páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleiomórfico, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes similares a osteoclastos, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes sin clasificar, carcinoma microcítico, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar, y cistadenoma seroso. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasias pancreáticas que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (*por ejemplo*, tipos mixtos de células).

Un “trastorno proliferativo de células de la próstata” es un trastorno proliferativo de células que implica células de la próstata. Los trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células de la próstata. Los trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un precáncer o afección precancerosa de la próstata, crecimientos o lesiones benignas de la próstata, y crecimientos o lesiones malignas de la próstata, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la próstata. Los trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la próstata.

Un “trastorno proliferativo de células de la piel” es un trastorno proliferativo de células que implica células de la piel. Los trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a células de la piel. Los trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir un precáncer o afección precancerosa de la piel, crecimientos o lesiones benignas de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos o lesiones malignas de la piel, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la piel. Los trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la piel.

Un “trastorno proliferativo de células del ovario” es un trastorno proliferativo de células que implica células del ovario. Los trastornos proliferativos de células del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a las células del ovario. Los trastornos proliferativos de células del ovario pueden incluir un precáncer o afección precancerosa del ovario, crecimientos o lesiones benignas del ovario, cáncer ovárico, crecimientos o lesiones malignas del ovario, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del ovario. Los trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia del ovario.

Un “trastorno proliferativo de células de la mama” es un trastorno proliferativo de células que implica células de la mama. Los trastornos proliferativos de células de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos

proliferativos de células que afectan a células de la mama. Los trastornos proliferativos de células de la mama pueden incluir cáncer de mama, un precáncer o afección precancerosa de la mama, crecimientos o lesiones benignas de la mama, y crecimientos o lesiones malignas de la mama, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la mama. Los trastornos proliferativos de células de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la mama.

Un trastorno proliferativo de células de la mama puede ser una afección precancerosa de la mama. Las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar una afección precancerosa de la mama. Una afección precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar, y crecimiento o lesión de fase 0 o grado 0 de la mama (*por ejemplo*, cáncer de mama de fase 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*). Una afección precancerosa de la mama se puede clasificar según el esquema de clasificación TNM como se acepta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que al tumor primario (T) se le ha asignado una fase de T0 o Tis; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una fase de N0; y en el que a la metástasis distante (M) se le ha asignado una fase de M0.

El trastorno proliferativo de células de la mama puede ser cáncer de mama. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de cáncer de la mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está implicada mediante otros tumores tales como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de la mama, carcinoma ductal de la mama, carcinoma lobulillar de la mama, carcinoma no diferenciado de la mama, cistosarcoma filoides de la mama, angiosarcoma de la mama, y linfoma primario de la mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama de Fase I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de la mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio, y un carcinoma ductal de la mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que consiste en comedo, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltración linfocítica, papilar, cirroso, y tubular. El carcinoma lobulillar de la mama puede incluir carcinoma lobulillar invasivo con componente *in situ* predominante, carcinoma lobulillar invasivo, y carcinoma lobulillar infiltrante. El cáncer de mama puede incluir enfermedad de Paget, enfermedad de Paget con carcinoma intraductal, y enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de la mama que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (*por ejemplo*, tipos mixtos de células).

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede usar para tratar cáncer de mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto femenino premenopáusico o un sujeto femenino postmenopáusico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto igual o mayor que 30 años de edad, o un sujeto más joven que 30 años de edad. Un cáncer de mama que se va a tratar ha aparecido en un sujeto igual o mayor que 50 años de edad, o un sujeto más joven que 50 años de edad. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto igual o mayor que 70 años de edad, o un sujeto más joven que 70 años de edad.

Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2, o p53. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar por tener una amplificación del gen HER2/neu, por sobreexpresar HER2/neu, o por tener un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como ER desconocido, rico en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como ER negativo o ER positivo. La tipificación de ER de un cáncer de mama se puede llevar a cabo por cualquier medio reproducible. La tipificación de ER de un cáncer de mama se puede llevar a cabo como se expone en *Onkologie 27: 175-179 (2004)*. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como PR desconocido, rico en PR, o pobre en PR. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como PR negativo o PR positivo o pobre en PR. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como receptor positivo o receptor negativo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como asociado con niveles sanguíneos elevados de CA 15-3, o CA 27-29, o ambos.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) negativa. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) positiva. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, en el que los ganglios linfáticos axilares se han clasificado por fases mediante un método aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha tipificado por tener un estado ganglionar negativo (*por ejemplo*, ganglio negativo) o estado ganglionar positivo (*por ejemplo*, ganglio positivo). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha metastatizado a otras localizaciones en el cuerpo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar por haberse metastatizado hacia una localización seleccionada del grupo que

consiste en hueso, pulmón, hígado, o cerebro. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar según una característica seleccionada del grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recientemente diagnosticado, recurrente, e inoperable.

5 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede usar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo de células de la mama, o para tratar o prevenir cáncer de mama, en un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general. Un sujeto con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a la población en general es un sujeto femenino con una antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un
10 mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino que tiene una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o en ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino con un antecedente familiar de cáncer de mama y una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o en ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto
15 femenino que tiene más de 30 años de edad, más de 40 años de edad, más de 50 años de edad, más de 60 años de edad, más de 70 años de edad, más de 80 años de edad, o más de 90 años de edad. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar, o un crecimiento o lesión de fase 0 de la mama (por ejemplo, cáncer de mama de fase 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*).

Un cáncer de mama que se va a tratar se puede graduar histológicamente según el sistema de Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de recuento mitótico de 1, 2 o 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2, o 3; una puntuación de formación de túbulos de 1, 2, o 3; y una puntuación de Scarff-Bloom-Richardson total de entre 3 y 9. A un cáncer de mama que se va a tratar se le puede
25 asignar un grado tumoral según el Panel de Consenso Internacional en el Tratamiento de Cáncer de Mama seleccionado del grupo que consiste en grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3, o grado 3.

Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que al tumor (T) se le asigna una fase de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, o T4d; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una fase de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y en el que a la metástasis distante (M) se le puede asignar una fase de MX, M0, o M1. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según una clasificación de la American Joint
30 Committee on Cancer (AJCC) de Fase I, Fase IIA, Fase IIB, Fase IIIA, Fase IIIB, Fase IIIC, o Fase IV. A un cáncer que se va a tratar se le puede asignar un grado según una clasificación de AJCC como Grado GX (*por ejemplo*, el grado no se puede evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según una clasificación patológica (pN) de AJCC de pNX, pN0, pN0 (I-), pN0 (I+), pN0 (mol-), pN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, o pN3c.

Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es menor o igual que alrededor de 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que tiene de alrededor de 2 a alrededor de 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es mayor o igual que alrededor de 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es mayor que 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por aspecto microscópico así como diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, o no diferenciado. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar mediante aspecto microscópico con respecto al recuento mitótico (*por ejemplo*, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (*por ejemplo*, cambio en las células). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar mediante aspecto microscópico por estar asociado con áreas de necrosis (*por ejemplo*, áreas de células que mueren o que se degeneran). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por tener un cariotipo anormal, tener un número anormal de cromosomas, o tener uno o más cromosomas que tienen aspecto anormal. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por ser aneuploide, triploide, tetraploide, o por tener una ploidía alterada. Un cáncer que se va a
40 tratar se puede clasificar por tener una translocación cromosómica, o una supresión o duplicación de todo el cromosoma, o una región de supresión, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

Un cáncer que se va a tratar se puede evaluar mediante citometría de ADN, citometría de flujo, o citometría de imagen. Un cáncer que se va a tratar se puede tipificar por tener 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de células en la fase de síntesis de la división celular (*por ejemplo*, en la fase S de la división celular). Un
45 cáncer que se va a tratar se puede tipificar por tener una fracción baja de fase S o una fracción elevada de fase S.

Como se usa aquí, una "célula normal" es una célula que no se puede clasificar como parte de un "trastorno proliferativo de células". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o de ambos, que puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad indeseada. Preferiblemente, una célula normal posee mecanismos de control del punto de control del ciclo celular que funcionan normalmente.

Como se usa aquí, “poner en contacto una célula” se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición de materia están en contacto directo con una célula, o está suficientemente próximo para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

5 Como se usa aquí, “compuesto candidato” se refiere a un compuesto de la presente invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, que se ha ensayado o se ensayará en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, a fin de determinar si es probable que ese compuesto provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador o médico. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. La respuesta biológica o
10 médica puede ser el tratamiento de cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo de células. Los ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de la movilidad electroforética, ensayos de gen informador, ensayos de viabilidad celular *in vitro*, y los ensayos descritos aquí.

15 Como se usa aquí, “monoterapia” se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo necesita. Preferiblemente, la monoterapia puede implicar la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un único compuesto activo. Por ejemplo, monoterapia del cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado de los mismos, a un sujeto que necesita tratamiento de cáncer. En un aspecto, el único compuesto activo es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito,
20 polimorfo o solvato del mismo.

Como se usa aquí, “tratando” o “tratar” describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

25 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede usar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Como se usa aquí, “que previene” o “prevenir” describe reducir o eliminar el comienzo de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

30 Como se usa aquí, el término “aliviar” describe un proceso mediante el cual se disminuye la gravedad de un signo o síntoma de una enfermedad. De forma importante, un signo o síntoma se puede aliviar sin ser eliminado. En una realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma; sin embargo, no se requiere la eliminación. Se espera que las dosis eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como cáncer, que puede aparecer en múltiples ocasiones, se alivia si la gravedad del cáncer se disminuye en al menos una de las múltiples
35 localizaciones.

Como se usa aquí, el término “gravedad” describe el potencial del cáncer para transformarse de un estado precanceroso, o benigno, en un estado maligno. Como alternativa, o además, la gravedad describe una fase del cáncer, por ejemplo según el sistema TNM (aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o mediante otros métodos reconocidos en la técnica. La fase del
40 cáncer se refiere a grado o gravedad del cáncer, en base a factores tales como la localización del tumor primario, tamaño del tumor, número de tumores, e implicación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer en los ganglios linfáticos). Como alternativa, o además, la gravedad describe el grado tumoral mediante métodos reconocidos en la técnica (véase el Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov). El grado tumoral es un sistema usado para clasificar células cancerosas en términos de cuán anormales parecen bajo un microscopio y cuán rápidamente crecerá y se diseminará probablemente el tumor. Cuando se determina el grado tumoral se consideran muchos factores, incluyendo la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos usados para determinar el grado tumoral varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también denominado diferenciación, que se refiere a cuánto se asemejan las células tumorales a células normales del mismo tipo tisular (véase Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov). Además, la gravedad
45 describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y forma del núcleo en células tumorales, y el porcentaje de células tumorales que se dividen (véase Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov).

50 En otro aspecto de la invención, la gravedad describe el grado hasta el cual un tumor ha segregado factores de crecimiento, ha degradado la matriz extracelular, se ha vascularizado, ha perdido adhesión a tejidos yuxtapuestos, o se ha metastatizado. Además, la gravedad describe el número de localizaciones hacia las cuales se ha metastatizado un tumor primario. Finalmente, la gravedad incluye la dificultad de tratar tumores de tipos y localizaciones variables. Por ejemplo, los tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen un mayor acceso a múltiples sistemas del cuerpo (tumores hematológicos e inmunológicos), y aquellos que son los más resistentes a tratamientos tradicionales son considerados muy graves. En estas situaciones, prolongar la esperanza de vida del sujeto y/o reducir el dolor, disminuir la proporción de células cancerosas o restringir las células a un sistema, y
55

mejorar la fase del cáncer/grado tumoral/grado histológico/grado nuclear se consideran aliviar un signo o síntoma del cáncer.

5 Como se usa aquí, el término “síntoma” se define como una indicación de enfermedad, mal, lesión, o que algo no va bien en el cuerpo. Los síntomas son sentidos o percibidos por el individuo que experimenta el síntoma, pero pueden no ser percibidos fácilmente por otros. Otros se definen como profesionales no sanitarios.

Como se usa aquí, el término “signo” también se define como una indicación de que algo no va bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como sucesos que pueden ser observados por un médico, enfermera, u otro profesional sanitario.

10 El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden provocar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de dónde está el cáncer, del tamaño del cáncer, y de cuánto afecta a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se disemina (metastatiza), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.

15 A medida que un cáncer crece, comienza a presionar órganos, vasos sanguíneos, y nervios. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas de cáncer. Si el cáncer está en un área crítica, tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede provocar síntomas tempranos.

20 Pero algunas veces los cánceres comienzan en lugares en los que no provocan ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante. Por ejemplo, los cánceres del páncreas habitualmente no crecen suficientemente para ser sentidos fuera del cuerpo. Algunos cánceres pancreáticos no provocan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de nervios cercanos (esto provoca dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, que bloquea el flujo de bilis y conduce a un amarillamiento de la piel conocido como ictericia. Para cuando un cáncer pancreático provoca estos signos o síntomas, habitualmente ha alcanzado una fase avanzada.

25 Un cáncer también puede provocar síntomas tales como fiebre, fatiga, o pérdida de peso. Esto puede ser debido a que las células del cáncer gastan mucho del suministro de energía del cuerpo, o liberan sustancias que cambian el metabolismo corporal. O el cáncer puede hacer que el sistema inmune reaccione de manera que produzca estos síntomas.

30 Algunas veces, las células del cáncer liberan sustancias en el torrente sanguíneo que provocan síntomas que no se piensa habitualmente que resultan de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres del páncreas pueden liberar sustancias que provocan que se desarrollen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón crean sustancias similares a hormonas que afectan a los niveles de calcio en sangre, afectando a nervios y músculos y provocando debilidad y mareo.

El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que aparecen cuando está presente una variedad de subtipos de células de cáncer. La mayoría de personas con cáncer perderán peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso inexplicada (no intencionada) de 4,53 kilos o más puede ser el primer signo de cáncer, particularmente cánceres del páncreas, estómago, esófago o pulmón.

35 La fiebre es muy común con el cáncer, pero se observa más a menudo en enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta al sistema inmune y hace más difícil que el cuerpo luche contra la infección. Menos a menudo, la fiebre puede ser un signo temprano de cáncer, tal como con leucemia o linfoma.

40 La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que el cáncer avanza. Sin embargo, puede ocurrir tempranamente en cánceres tales como con leucemia, o si el cáncer está provocando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de colon o de estómago.

El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos cánceres tales como cánceres de hueso o cáncer testicular. Pero muy a menudo el dolor es un síntoma de la enfermedad avanzada.

45 Junto con cánceres de la piel (véase la próxima sección), algunos cánceres internos pueden provocar signos de la piel que se pueden observar. Estos cambios incluyen el oscurecimiento (hiperpigmentación), amarillamiento (ictericia), o enrojecimiento (eritema) de la piel; prurito; o crecimiento excesivo del pelo.

50 Como alternativa, o además, subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o en la función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento a largo plazo, la diarrea, o un cambio en el tamaño de las heces puede ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, la sangre en la orina, o un cambio en la función de la vejiga (tal como micción más frecuente o menos frecuente) podrían estar relacionados con cáncer de vejiga o de próstata.

Los cambios en el estado de la piel o la aparición de un nuevo estado de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y parecer úlceras que no se curan. Una úlcera de larga duración en la boca podría ser un

cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco, o beben alcohol frecuentemente. Las úlceras en el pene o vagina pueden ser signos de infección o de un cáncer temprano.

5 La hemorragia o flujo inusual podría indicar cáncer. La hemorragia inusual puede ocurrir en cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. La sangre en las heces (o unas heces oscuras o negras) podría ser un signo de cáncer de colon o cáncer rectal. El cáncer del cuello uterino o del endometrio (forro del útero) puede provocar hemorragia vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o de riñón. Un flujo sangriento del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

10 Un engrosamiento o bulto en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, mayoritariamente en la mama, testículo, ganglios linfáticos (glándulas), y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo temprano o tardío de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la información es nueva o ha crecido en tamaño.

15 La indigestión o los problemas al tragar podrían indicar cáncer. Aunque estos síntomas tienen habitualmente otras causas, la indigestión o los problemas al tragar pueden ser un signo de cáncer del esófago, estómago, o faringe (garganta).

Cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar, o peca que cambia de color, tamaño, o forma, o pierde sus fronteras definidas indica el desarrollo potencial de cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

20 Una tos o ronquera persistente podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no se va puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de la laringe (caja de la voz) o de tiroides.

Aunque los signos y síntomas enunciados anteriormente son los más comunes observados con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no se enumeran aquí. Sin embargo, todos los signos y síntomas de cáncer reconocidos en la técnica están contemplados y englobados por la actual invención.

25 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también se puede denominar como "regresión tumoral". Preferiblemente, tras el tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; más preferiblemente, el tamaño tumoral se reduce en 10% o más; más preferiblemente se reduce en 20% o más; más preferiblemente se reduce en 30% o más; más preferiblemente se reduce en 40% o más; incluso más preferiblemente se reduce en 50% o más; y lo más preferible, se reduce en más de 75% o más. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El tamaño de un tumor se puede medir como un diámetro del tumor.

30

35 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el volumen tumoral. Preferiblemente, tras el tratamiento, el volumen tumoral se reduce en 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; más preferiblemente, el volumen tumoral se reduce en 10% o más; más preferiblemente se reduce en 20% o más; más preferiblemente se reduce en 30% o más; más preferiblemente se reduce en 40% o más; incluso más preferiblemente se reduce en 50% o más; y lo más preferible, se reduce en más de 75% o más. El volumen tumoral se puede medir por cualquier medio reproducible de medida.

40 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de tumores. Preferiblemente, tras el tratamiento, el número de tumores se reduce en 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; más preferiblemente, el número de tumores se reduce en 10% o más; más preferiblemente se reduce en 20% o más; más preferiblemente se reduce en 30% o más; más preferiblemente se reduce en 40% o más; incluso más preferiblemente se reduce en 50% o más; y lo más preferible, se reduce en más de 75% o más. El número de tumores se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o a un aumento específico. Preferiblemente, el aumento específico es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

45 El tratamiento el cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferiblemente, tras el tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; más preferiblemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en 10% o más; más preferiblemente se reduce en 20% o más; más preferiblemente se reduce en 30% o más; más preferiblemente se reduce en 40% o más; incluso más preferiblemente se reduce en 50% o más; y lo más preferible, se reduce en más de 75% o más. El número de lesiones metastásicas se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El número de lesiones metastásicas se puede medir contando los lesiones metastásicas visibles a simple vista o a un aumento específico. Preferiblemente, el aumento específico es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

50

55 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferible, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de

supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferible, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados con comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferible, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. Preferiblemente, la tasa de mortalidad se disminuye en más de 2%; más preferiblemente en más de 5%; más preferiblemente en más de 10%; y lo más preferible, en más de 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir por cualquier medio reproducible. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. Preferiblemente, tras el tratamiento, la tasa de crecimiento del tumor se reduce en al menos 5% con respecto al número previo al tratamiento; más preferiblemente, la tasa de crecimiento del tumor se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferible, se reduce en al menos 75%. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir según un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el recrecimiento del tumor. Preferiblemente, tras el tratamiento, el recrecimiento del tumor es menor que 5%; el recrecimiento del tumor es menor que 10%; más preferiblemente, menor que 20%; más preferiblemente, menor que 30%; más preferiblemente, menor que 40%; más preferiblemente, menor que 50%; incluso más preferiblemente, menor que 50%; y lo más preferible, menor que 75%. El recrecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El recrecimiento del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un incremento en el diámetro de un tumor tras una contracción previa del tumor que siguió al tratamiento. Una disminución en el recrecimiento del tumor está indicada mediante la imposibilidad de los tumores para volver a aparecer después de que el tratamiento se ha detenido.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo de células puede dar como resultado una reducción en la tasa de proliferación celular. Preferiblemente, tras el tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduce en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, en al menos 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferible, en al menos 75%. La tasa de proliferación celular se puede

medir por cualquier medio reproducible de medida. La tasa de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células que se dividen en una muestra tisular por unidad de tiempo.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo de células puede dar como resultado una reducción en la proporción de células proliferantes. Preferiblemente, tras el tratamiento, la proporción de células proliferantes se reduce en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, en al menos 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferible, en al menos 75%. La proporción de células proliferantes se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. Preferiblemente, la proporción de células proliferantes se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células que se dividen con respecto al número de células que no se dividen en una muestra tisular. La proporción de células proliferantes puede ser equivalente al índice mitótico.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo de células puede dar como resultado una disminución en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferiblemente, tras el tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en al menos 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferible, se reduce en al menos 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir como un diámetro o anchura de un área o zona de proliferación celular.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo de células puede dar como resultado una disminución en el número o proporción de células que tienen un aspecto o morfología anormal. Preferiblemente, tras el tratamiento, el número de células que tienen una morfología normal se reduce en al menos 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferible, se reduce en al menos 75%. Un aspecto o morfología celular anormal se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. Una morfología celular anormal se puede medir mediante microscopía, *por ejemplo* usando un microscopio de cultivo tisular invertido. Una morfología celular anormal puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.

Como se usa aquí, el término “selectivamente” significa que tiende a ocurrir a una mayor frecuencia en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones de células. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, actúa selectivamente sobre un cáncer o célula precancerosa pero no sobre una célula normal. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, actúa selectivamente para modular una diana molecular (*por ejemplo*, una proteína metiltransferasa diana) que no modula significativamente otra diana molecular (*por ejemplo*, una proteína metiltransferasa no diana). La invención también proporciona un método para inhibir selectivamente la actividad de una enzima, tal como una proteína metiltransferasa proteínica. Preferiblemente, un suceso ocurre selectivamente en una población A con respecto a una población B si ocurre más de dos veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Un suceso ocurre selectivamente si ocurre más de cinco veces más frecuentemente en la población A. Un suceso ocurre selectivamente si ocurre más de diez veces más frecuentemente en la población A; más preferiblemente, más de cincuenta veces; incluso más preferiblemente, más de 100 veces; y lo más preferible, más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, se afirmarí que la muerte celular ocurre selectivamente en células cancerosas si ocurre más de dos veces tan frecuentemente en células cancerosas según se compara con células normales.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede modular la actividad de una diana molecular (*por ejemplo*, una proteína metiltransferasa diana). Modular se refiere a estimular o inhibir una actividad de una diana molecular. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular se puede medir por cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* mediante un ensayo de actividad enzimática o un ensayo de unión a ADN, o la actividad de una diana molecular se puede medir *in vivo* evaluando la expresión de un gen informador.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en más de 10% con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto.

5 Como se usa aquí, la expresión “selectivo de la isozima” significa inhibición o estimulación preferente de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (*por ejemplo*, inhibición o estimulación preferente de una isozima alfa de la proteína metiltransferasa en comparación con una isozima beta de la proteína metiltransferasa. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, demuestra un mínimo de un diferencial de cuatro veces, preferiblemente un diferencial de diez veces, más preferiblemente un diferencial de cincuenta veces, en la dosis requerida para lograr un efecto biológico. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, demuestra este diferencial a lo largo del intervalo de inhibición, y el diferencial se ejemplifica en la IC_{50} , *es decir*, una inhibición del 50%, para una diana molecular de interés.

15 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, a una célula o a un sujeto que lo necesita puede dar como resultado la modulación (*es decir*, estimulación o inhibición) de una actividad de una proteína metiltransferasa de interés.

20 La presente invención proporciona métodos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, o métodos para identificar un compuesto de ensayo como un modulador (por ejemplo, un inhibidor) de DOT1L. Los polipéptidos y ácidos nucleicos de DOT1L se pueden usar para identificar compuestos que se unen a y/o modulan (por ejemplo, incrementan o disminuyen) una o más actividades biológicas de DOT1L, incluyendo, pero sin limitarse a, actividad de HMTasa de H3K79, actividad de unión a SAM, actividad de unión a histonas y/o nucleosomas, actividad de unión a AF10, actividad de unión a AF10-MLL o a otras proteínas de fusión de MLL, y/o cualquier otra actividad biológica de interés. Un polipéptido de DOT1L puede ser un fragmento funcional de un polipéptido de DOT1L de longitud completa o equivalente funcional del mismo, y puede comprender cualquier dominio de DOT1 de interés, incluyendo, pero sin limitarse a, el dominio catalítico, el dominio de unión de SAM y/o el dominio cargado positivamente, el dominio de interacción de AF10 y/o una señal de exportación nuclear.

30 Los métodos para evaluar la unión de DOT1L a histonas, nucleosomas, ácidos nucleicos o polipéptidos se pueden llevar a cabo usando técnicas estándar que serán manifiestas para los expertos en la técnica (véase la Ejemplificación para métodos ejemplares). Tales métodos incluyen ensayos de dos híbridos de levadura y de mamífero y técnicas de co-inmunoprecipitación.

35 Por ejemplo, un compuesto que modula la actividad de HMTasa de H3K79 de DOT1L se puede verificar: poniendo en contacto un polipéptido de DOT1L con una histona o sustrato peptídico que comprende H3 en presencia de un compuesto de ensayo; detectando el nivel de metilación de H3K79 de la histona o del sustrato peptídico en condiciones suficientes para proporcionar la metilación de H3K79, en el que una elevación o reducción en la metilación de H3K79 en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el nivel de metilación de H3K79 de la histona en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo modula la actividad de HMTasa de H3K79 de DOT1L.

40 Los métodos de identificación de la invención se pueden llevar a cabo en un sistema a base de células o en un sistema libre de células. Como una alternativa adicional, el ensayo se puede realizar en un animal completo (incluyendo animales no humanos transgénicos). Además, con respecto a los sistemas a base de células, el polipéptido de DOT1L (o cualquier otro polipéptido usado en el ensayo) se puede añadir directamente a la célula o se puede producir a partir de un ácido nucleico en la célula. El ácido nucleico puede ser endógeno a la célula, o puede ser extraño (por ejemplo, una célula modificada genéticamente).

45 En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, *por ejemplo* anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medida de la actividad enzimática en algunos ensayos. Como se usa aquí, “fluorescencia” se refiere a un proceso a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de absorber un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. En los ejemplos se describen métodos específicos para evaluar la actividad biológica de los compuestos deseados.

50 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, a una célula o a un sujeto que lo necesita da como resultado la modulación (*es decir*, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (*por ejemplo*, sustrato). Varias dianas intracelulares se pueden modular con los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitarse a, la proteína metiltransferasa.

Activar se refiere a colocar una composición de materia (*por ejemplo*, proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada

también tiene un estado inactivado. Una composición de materia activada puede tener una función biológica inhibidora o estimulante, o ambas.

La elevación se refiere a un incremento en una actividad biológica deseada de una composición de materia (*por ejemplo*, una proteína o un ácido nucleico). La elevación se puede producir a través de un incremento en la concentración de una composición de materia.

Como se usa aquí, “una ruta del punto de control del ciclo celular” se refiere a una ruta bioquímica que está implicada en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, sobre una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular comprende al menos dos composiciones de materia, preferiblemente proteínas, las cuales contribuyen a la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular se puede activar mediante una activación de uno o más miembros de la ruta del punto de control del ciclo celular. Preferiblemente, una ruta del punto de control del ciclo celular es una ruta de señalización bioquímica.

Como se usa aquí, “regulador del punto de control del ciclo celular” se refiere a una composición de materia que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, sobre una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede ser una proteína o no.

El tratamiento de cáncer o de un trastorno proliferativo de células puede dar como resultado la muerte celular, y preferiblemente, la muerte celular da como resultado una disminución de al menos 10% en el número de células en una población. Más preferiblemente, muerte celular significa una disminución de al menos 20%; más preferiblemente, una disminución de al menos 30%; más preferiblemente, una disminución de al menos 40%; más preferiblemente, una disminución de al menos 50%; lo más preferible, una disminución de al menos 75%. El número de células en una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un número de células en una población se puede medir mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía óptica. Los métodos para medir la muerte celular son como se muestran en Li et al., Proc Natl Acad Sci USA. 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

Preferiblemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, no es significativamente tóxico para las células normales. Una cantidad eficaz de un compuesto no es significativamente citotóxica para las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más de 10% de células normales. Una cantidad eficaz de un compuesto no afecta significativamente a la viabilidad de células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más de 10% de células normales. En un aspecto, la muerte celular se produce mediante apoptosis.

La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. La administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir selectivamente la muerte celular en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo de células. Preferiblemente, la administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, induce selectivamente la muerte celular en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo de células.

La presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir cáncer al administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, a un sujeto que lo necesita, en el que la administración del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, da como resultado una o más de las siguientes: acumulación de células en la fase G1 y/o S del ciclo celular, citotoxicidad vía muerte celular en células cancerosas sin una cantidad significativa de muerte celular en células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2, y activación de un punto de control del ciclo celular. Como se usa aquí, “índice terapéutico” es la dosis máxima tolerada dividida entre la dosis eficaz.

Un experto en la técnica se puede dirigir a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas explicadas aquí o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley y Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3ª edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis de Therapeutics (1975), Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). Por supuesto, estos textos también pueden citarse al obtener o usar un aspecto de la invención.

Los compuestos de la actual invención también se pueden utilizar para tratar o prevenir enfermedades o trastornos neurológicos. Las enfermedades o trastornos neurológicos que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar y otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos, neuropatías, atrofia del músculo esquelético, y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen: Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y enfermedad de Parkinson. Otra clase de enfermedades neurodegenerativas incluye enfermedades causadas al menos en parte por agregación de poli-glutamina. Las enfermedades de esta clase incluyen: enfermedades de Huntington, atrofia muscular espinobulbar (SBMA o enfermedad de Kennedy), atrofia dentato-rubro-palido-luisiana (DRPLA), ataxia espinocerebelosa 1 (SCA1), ataxia espinocerebelosa 2 (SCA2), enfermedad de Machado-Joseph (MJD; SCA3), ataxia espinocerebelosa 6 (SCA6), ataxia espinocerebelosa 7 (SCA7), y ataxia espinocerebelosa 12 (SCA12).

Cualquier otra enfermedad en la que la metilación epigenética, que está mediada por DOT1, desempeña un papel puede ser tratable o prevenible usando compuestos y métodos descritos aquí.

4. Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IV) en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosis unitaria. La forma de dosis unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (*por ejemplo*, una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz, y se varía según el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que algunas veces es necesario realizar variaciones habituales a la dosificación dependiendo de la edad y afección del paciente. La dosis también dependerá de la vía de administración. Se contempla una variedad de vías, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similar. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, amortiguadores, o propelentes que sean necesarios.

Como se usa aquí, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico juicioso, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de otro modo indeseable, e incluye excipiente que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. Un "uso farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de tal excipiente.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos de vías de administración incluyen parenteral, *por ejemplo* administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (*por ejemplo*, inhalación), transdérmica (tópica), y transmucosal. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringuillas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

Un compuesto o composición farmacéutica de la invención se puede administrar a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos usados actualmente para tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el tratamiento de cánceres, un compuesto de la invención se puede inyectar directamente en tumores, se puede inyectar en el torrente sanguíneo o cavidades del cuerpo, o se puede tomar oralmente o se puede aplicar a través de la piel con

parches. La dosis escogida debería de ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para provocar efectos secundarios inaceptables. El estado de la condición mórbida (*por ejemplo*, cáncer, precáncer, y similar) y la salud del paciente deberían de monitorizarse preferiblemente de forma cuidadosa durante el tratamiento y durante un período razonable después del tratamiento.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa aquí, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, del tamaño y de la salud del sujeto; de la naturaleza y del grado de la afección; y de la terapéutica seleccionada para la administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar mediante experimentación habitual que está dentro de la pericia y juicio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección a tratar es cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección a tratar es un trastorno proliferativo de células.

15 Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo celular, *por ejemplo* de células neoplásicas, o en modelos de animales, habitualmente ratas, ratones, conejos, perros, o cerdos. El modelo de animal también se puede usar para determinar el intervalo de concentraciones y la vía de administración apropiados. Tal información se puede usar entonces para determinar las dosis y vías de administración útiles en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, *por ejemplo* ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población) y LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, de la sensibilidad del paciente, y de la vía de administración.

25 La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos, o para mantener el efecto deseado. Los factores que se deben de tener en cuenta incluyen la gravedad del estado mórbido, la salud general del sujeto, la edad, el peso, y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la interacción o interacciones farmacéuticas, sensibilidades a la reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas que actúan prolongadamente se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y de la velocidad de aclaramiento de la formulación particular.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden fabricar de una manera que es generalmente conocida, *por ejemplo* por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, obtención de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento, o liofilización convencionales. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración escogida.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen disolución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o disolución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe de ser estéril y debe de ser fluida hasta el grado en que sea fácil administrar la composición con una jeringuilla. Debe de ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debe de conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similar), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partículas en el caso de dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabens, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polioles tales como manitol y sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

55 Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado a vacío y liofilización, que producen polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una disolución previamente filtrada de forma estéril del mismo.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina, o se pueden comprimir en comprimidos. Para los fines de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, trociscos, o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para uso como un colutorio, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica oralmente y se enjuaga y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes se pueden incluir como parte de la composición. Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo, o sabor a naranja.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos se suministran en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente o dispensador a presión, que contiene un propelente adecuado, *por ejemplo* un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede realizarse por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales agentes penetrantes son conocidos generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles, o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos farmacéuticamente aceptables que protegerán al compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poliácido glicólico, colágeno, poliortoésteres, y poliácido láctico. Los métodos para preparar tales formulaciones serán manifiestos para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Como vehículos farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos hacia células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales). Estas se pueden preparar según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente U.S. nº 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma unitaria de dosificación para una facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular a lograr.

En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas usadas según la invención varían dependiendo del agente, de la edad, peso, y condición clínica del paciente receptor, y de la experiencia y juicio del médico o sanitario que administra la terapia, entre otros factores que afectan a la dosificación seleccionada. Generalmente, la dosis debería de ser suficiente para dar como resultado la ralentización, y preferiblemente la regresión, del crecimiento de los tumores, y también para provocar preferiblemente la regresión total del cáncer. Las dosis pueden oscilar desde alrededor de 0,01 mg/kg por día hasta alrededor de 5000 mg/kg por día. En aspectos preferidos, las dosis pueden oscilar desde alrededor de 1 mg/kg por día hasta alrededor de 1000 mg/kg por día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 50 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 25 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 10 g/día; alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 g/día; o alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1 g/día, en dosis individuales, divididas, o continuas (dosis la cual se puede ajustar para el peso del paciente en kg, área superficial corporal en m², y edad en años). Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observa el médico u otro observador cualificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente se puede medir con referencia al diámetro de un tumor. La disminución en el diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por la imposibilidad de que los tumores vuelvan a aparecer después de que el tratamiento se ha detenido. Como se usa aquí, la expresión "manera eficaz de la dosis" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar incluidas en un recipiente, paquete, o dispensador, junto con instrucciones para la administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces de formar además sales. Todas estas formas también están contempladas dentro del alcance de la invención reivindicada.

Como se usa aquí, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto progenitor se modifica al obtener sales de ácidos o de bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los aminoácidos habituales, *por ejemplo* glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido mucónico, y similares. La presente invención también engloba sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ion metálico, *por ejemplo* un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen aquí, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, *por ejemplo* un éster metílico, etílico u otro éster. También, un grupo alcohólico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, *por ejemplo* éster de acetato, de propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos “pro-fármaco” y “profármaco” se usan aquí de forma intercambiable, y se refieren a cualquier compuesto que libera *in vivo* un fármaco progenitor activo. Puesto que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de las sustancias farmacéuticas (*por ejemplo*, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármacos. De este modo, la presente invención está destinada a cubrir profármacos de los compuestos reivindicados en la presente, métodos para suministrar los mismos y composiciones que los contienen. “Profármacos” están destinados a incluir cualesquiera vehículos enlazados covalentemente que liberan *in vivo* un fármaco progenitor activo de la presente invención cuando tal profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que las modificaciones se escinden, bien por manipulación habitual o *in vivo*, hasta el compuesto progenitor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está enlazado a cualquier grupo que se puede escindir *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (*por ejemplo*, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (*por ejemplo*, N,N-dimetilaminocarbonilo) de los grupos funcionales hidroxilo, ésteres (*por ejemplo*, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxílicos, N-acil derivados (*por ejemplo*, N-acetilo), N-bases de Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetónicos y aldehídicos en compuestos de la invención, y similares. Véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los mismos, se administran oralmente, nasalmente, transdérmicamente, pulmonarmente, mediante inhalación, bucalmente, sublingualmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, rectalmente, intrapleuralmente, intratecalmente, y parenteralmente. En una realización, el compuesto se administra oralmente. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona según una variedad de factores, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario de pericia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la afección.

En Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995), se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención. En una realización, los compuestos descritos aquí, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosis deseada en el intervalo descrito aquí.

Todos los porcentajes y relaciones usados aquí, excepto que se indique de otro modo, están en peso. Otras características y ventajas de la presente invención serán manifiestas a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos provistos ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente descripción, el experto puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para la práctica de la presente invención.

En los esquemas sintéticos descritos aquí, los compuestos se pueden dibujar con una configuración particular por simplicidad. Tales configuraciones particulares no se han de interpretar como limitantes de la invención a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluyen mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros.

Los compuestos descritos aquí se evalúan para determinar la modulación de la actividad, por ejemplo metilación de histonas, modulación del crecimiento celular y/o IC_{50} , descrita en los ejemplos más abajo. Los valores de IC_{50} se presentan como A = < 0,1 μ M; B = > 0,1 μ M y < 1 μ M; C = > 1 μ M y < 10 μ M; y D = > 10 μ M y < 50 μ M.

Compuesto	DOT1L IC_{50} (μ M)
2	0,00074
3	0,00073
5	0,00059
69	0,00251
75	0,00059
86	0,00062
87	0,0008
91	0,00218
93	0,00292

Todas las publicaciones y documentos de patentes citados aquí se incorporan aquí como referencia como si cada uno de tal publicación o documento se indicase específica e individualmente que se incorpora aquí como referencia. La cita de publicaciones y documentos de patentes no está destinada a ser una admisión de que cualquiera es técnica anterior pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto a los contenidos o fecha de los mismos. Habiéndose ahora descrito la invención por medio de la descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de realizaciones, y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación son para fines ilustrativos y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

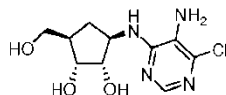
5. Ejemplos

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un Bruker Avance 400 que funciona en una potencia de campo de 400,130 MHz o un Bruker DRX 500 MHz. Los espectros de RMN o RMNH se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE III de 500 MHz. Los disolventes de reacción habituales fueron de grado de cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC) o de grado American Chemical Society (ACS), y fueron anhidros según se obtuvieron del fabricante excepto que se señale de otro modo. LCMS se llevó a cabo en Waters Micromass ZMD con un módulo de separación Waters 2795 y un detector de matriz de fotodiodos Waters 996, y en un Waters Micromass ZQ con un módulo de separación Waters 2695 y un detector de matriz de fotodiodos Waters 996, o en un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Waters Micromass Platform LCZ con un módulo de suministro de disolvente Waters 600, bombas auxiliares Waters 515, detector de UV Waters 2487 y un automuestreador Gilson 215 y colector de fracción. O, el análisis de LCMS se llevó a cabo usando el espectrómetro de masas SQ acoplado a HPLC serie AGILENT 1200. Cuando estuvieron disponibles, los datos de LCMS se proporcionan en los ejemplos más abajo así como en la Tabla 1. Los datos de MS se proporcionan usando la convención para m/z en el formato $[M + H]^+$.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando transformaciones químicas conocidas adaptadas a la situación particular a mano.

Ejemplo 1 Preparativo: Materiales de partida o intermedios

Etapas 1: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

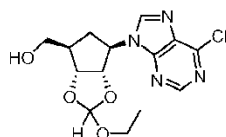


5

10

Una mezcla de hidrocloreto de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (16,9 g, 45,1 mmoles) y 4,6-dicloropirimidin-5-amina (5,7 g, 35 mmoles) en etanol (45 ml) se distribuyó en partes iguales entre tres tubos y se sometió a condiciones de microondas (aparato CEM, 300 W máx., 150°C máx., 250 psi máx., ascenso de 3 min., manteniendo 30 min.) para producir disoluciones marrones; la HPLC/LC MS indicó la conversión al producto deseado. Las tres mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *a vacío* para producir el compuesto del título bruto como un aceite marrón oscuro, que se concentró en tolueno (2 x 30 ml) y se usó sin purificación: MS (ESI+) para C₁₀H₁₅ClN₄O₃ *m/z* 275,0 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₀H₁₅ClN₄O₃ *m/z* 273,0 (M-H)⁻.

Etapas 2: ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-etoxitetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

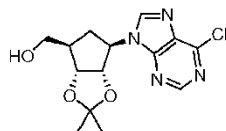


15

20

El (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol bruto anterior se trató con ortoformiato de etilo (120 ml, 720 mmoles) y ácido 10-canfosulfónico (8,11 g, 34,9 mmoles). La mezcla marrón heterogénea se agitó vigorosamente para producir una disolución marrón casi homogénea después de 10 min. A las 5 h, la LC MS indicó el producto deseado como el producto principal, y la reacción se paralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (120 ml). La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml), y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío* para producir el compuesto del título bruto como un líquido marrón oscuro, que se usó sin manipulación adicional: MS (ESI+) para C₁₄H₁₇ClN₄O₄ *m/z* 341,0 (M+H)⁺.

Etapas 3: ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

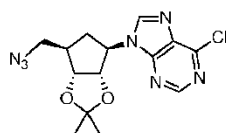


25

30

El ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-etoxitetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol bruto anterior se recogió en 2,2-dimetoxipropano (214 ml, 1740 mmoles) y se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (13,2 g, 69,5 mmoles) para producir un aceite marrón suspendido parcialmente en una disolución turbia, que se agitó a rt durante 1 h 20 min.; la HPLC/LC MS indicó la conversión completa al producto deseado. La reacción se paralizó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio (8,76 g, 104 mmoles) y una cantidad mínima de agua. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y la capa acuosa restante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío* para producir un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 7 x 16 cm; 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (8,30 g, 74% a lo largo de 3 etapas) como una espuma amarilla: MS (ESI+) para C₁₄H₁₇ClN₄O₃ *m/z* 325,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₇ClN₄O₃ *m/z* 369,0 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% de área.

Etapas 4: 9-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-9*H*-purina



35

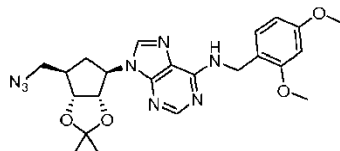
40

Una mezcla de ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol (7,9 g, 24 mmoles) y trifetilfosfina soportada en polímero (3 mmoles/g de carga; 11 g, 34 mmoles) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/salmuera), y se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (6,7 ml, 34 mmoles). La suspensión bronceada se agitó durante 15 min., y se trató gota a gota con una disolución de azida difenilfosfónica (7,3 ml, 34 mmoles) en THF (24 ml). La mezcla de reacción marrón se agitó durante 18,5 h a medida que el baño de hielo se derretía; la HPLC indicó conversión al producto deseado. A las 21,5 h la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo marrón rojizo se

recogió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml), con agua (1 x 100 ml), y con salmuera (1 x 150 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío* para producir un aceite naranja rojizo. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 7 x 16 cm; 0-10% de acetona/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (4,82 g, 57%) como un aceite/espuma amarillo: MS (ESI+) para C₁₄H₁₆ClN₇O₂ *m/z* 350,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₆ClN₇O₂ *m/z* 394,1 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% de área.

5

Etapa 5: 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina

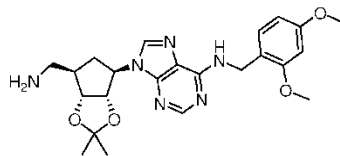


Una disolución de 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-9*H*-purina (1,29 g, 3,69 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,71 ml, 4,7 mmoles) en 1-butanol (10 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,3 mmoles) y se calentó a 80°C durante 16,5 h; la HPLC/LC MS indicó conversión al producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y los volátiles se eliminaron bajo el caudal de aire para producir una pasta naranja amarronada. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 8 cm; 0-10% de acetona/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,72 g, 97%) como una espuma/aceite amarilla anaranjada: MS (ESI+) para C₂₃H₂₈N₈O₄ *m/z* 481,2 (M+H)⁺; Pureza mediante HPLC >95% de área.

10

15

Etapa 6: 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina



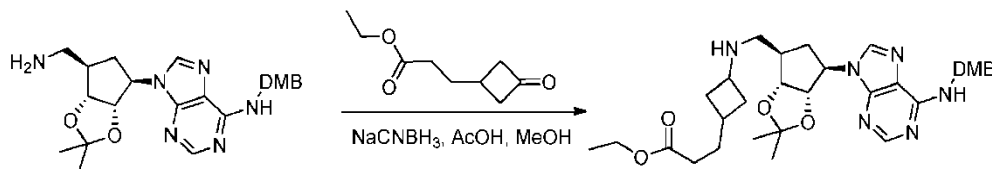
Una disolución de 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina (1,72 g, 3,58 mmoles) en THF (16 ml) se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/salmuera) y se trató gota a gota con una disolución 1,0 M de trimetilfosfina en THF (6,30 ml, 6,30 mmoles). El baño de enfriamiento se eliminó después de 30 min., y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h; la HPLC/LC MS indicó la consumición completa de la azida de partida. Se añadió agua (2,84 ml, 157 mmoles) a la disolución naranja (se observó desprendimiento de gas), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,75 h a rt; la HPLC indicó la conversión completa a la amina deseada. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* para producir un aceite naranja. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (1 x 75 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío* para producir el compuesto del título (1,6 g, 98%) como una espuma amarilla pálida: MS (ESI+) para C₂₃H₃₀N₈O₄ *m/z* 455,2 (M+H)⁺; Pureza mediante HPLC >95% de área.

20

25

Etapa 1: 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo

30

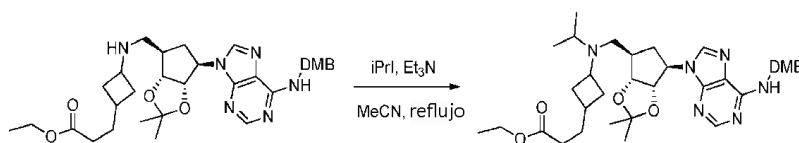


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,839 g, 3,96 mmoles) a una disolución de 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina (1,5 g, 3,3 mmoles), 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (0,562 g, 3,30 mmoles) y ácido acético (0,188 ml, 3,30 mmoles) en 1,2-dicloroetano (26,0 ml, 3,30E2 mmoles), y la reacción se agitó a RT toda la noche. A la mañana siguiente el material de partida se había consumido mediante HPLC, así que se añadió NaHCO₃, y el acuoso se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se purificaron mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para producir 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,5 g; 75%) como una resina/espuma amarilla pegajosa. MS (ESI⁺) para C₃₂H₄₄N₈O₆ *m/z* 609,3 [M+H]⁺.

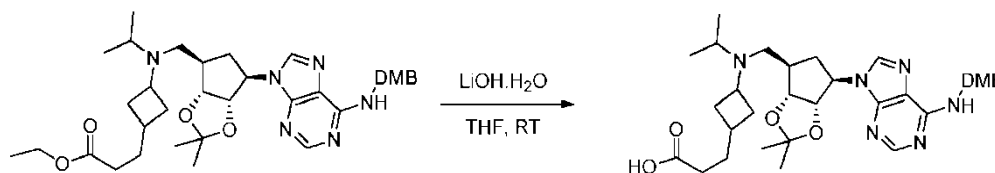
35

40

Etapa 2: 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo

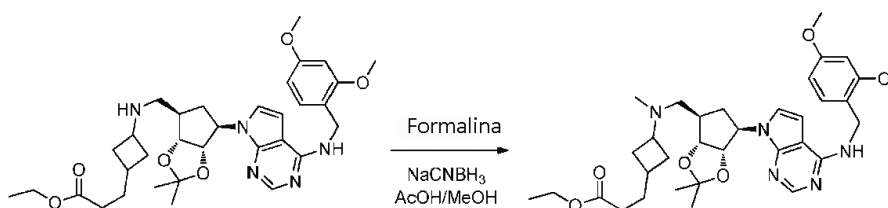


Se recogió 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,06 g, 0,1 mmoles) en acetonitrilo (2,6 ml, 50 mmoles), y se añadieron yoduro de isopropilo (0,098 ml, 0,98 mmoles) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmoles). La reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas, en cuyo punto la reacción pareció detenerse. Se añadieron otros 15 equivalentes de trietilamina y otros 15 equivalentes de yoduro de isopropilo, y la reacción se continuó 8 horas más. Pareció que la reacción se había parado de nuevo, así que se añadieron otros 15 equivalentes de yoduro de isopropilo y de trietilamina. Tras la consumición del material de partida, la reacción se concentró, y se añadieron Na₂CO₃ saturado (20 ml) y DCM (20 ml). El residuo se repartió entre la capa orgánica y la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM, después los orgánicos combinados se secaron y se purificaron mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 97:3). El producto estaba contaminado todavía con TEA-H⁺, de manera que se añadieron 30 ml de disolución del producto en DCM, 20 ml de NaHCO₃ saturado y 10 ml de NaOH 1N. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después el acuoso se extrajo 3 veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, y el disolvente se eliminó para producir 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo puro (0,045 g; 70%) como una espuma/sólido marrón, sin más sales de amina presentes mediante NMR. MS (ESI⁺) para C₃₅H₅₀N₆O₆ m/z 651,3 [M+H]⁺.



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,838 g, 20,0 mmoles) a una disolución de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,3 g, 2,0 mmoles) en tetrahydrofurano (30 ml, 300 mmoles) y metanol (6,5 ml, 160 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a RT, y a la mañana siguiente el material de partida se había consumido y se había transformado en el ácido. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua restante se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol, seguido de 24 horas de liofilización. El sólido marrón resultante se usó sin purificación adicional.

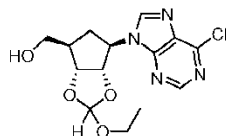
3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



La amina de 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de etilo (1,8 g, 3,0 mmoles) se recogió en metanol (20 ml, 600 mmoles), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,19 g, 3,0 mmoles). El pH se ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en MeOH, después se añadió formalina (0,29 ml, 3,9 mmoles) en una porción. La reacción se dejó continuar durante 3 horas en cuyo momento la MS indicó la consumición completa del material de partida. Se añadió NaHCO₃ (saturado) a la mezcla de reacción, que después se extrajo 3 veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta una resina amarilla. Este residuo se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para producir 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,6 g; 87%) como una espuma incolora. MS (ESI⁺) para C₃₄H₄₇N₅O₆ m/z 622,3 [M+H]⁺.

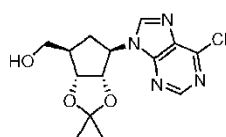
¹H RMN (400 MHz, d₃-cloroformo) δ_H 8,282 (s, 1H), 7,203 - 7,168 (m, 1H), 6,877 - 6,865 (m, 1H), 6,399 - 6,334 (m, 2H), 6,242 - 6,236 (m, 1H), 5,330 (s, 1H), 4,890 - 4,835 (m, 2H), 4,664 - 4,650 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,391 - 4,354 (m, 1H), 4,067 - 4,000 (m, 2H), 3,757 (s, 3H), 3,710 (s, 3H), 2,864 - 2,784 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 2,553 - 2,474 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 2,432 - 2,370 (m, 1H), 2,322 - 2,278 (m, 2H), 2,212 - 2,089 (m, 4H), 2,022 & 2,018 (s, 3H (solapamiento de singletes debido al N-metilo de los isómeros cis y trans)), 1,964 - 1,908 (m, 3H), 1,778 - 1,584 (m, 4H), 1,486 (s, 3H), 1,363 - 1,296 (m, 1H), 1,219 (s, 3H), 1,182 - 1,146 (m, 3H).

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-etoxitetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



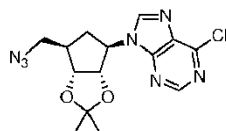
5 El (1R,2S,3R,5R)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol bruto anterior se trató con ortoformiato de etilo (120 ml, 720 mmoles) y ácido 10-canfosulfónico (8,11 g, 34,9 mmoles). La mezcla marrón heterogénea se agitó vigorosamente para producir una disolución marrón casi homogénea después de 10 min. A las 5 h, la LC MS indicó el producto deseado como el producto principal, y la reacción se paralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (120 ml). La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml), y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título bruto como un líquido marrón oscuro, que se usó sin manipulación adicional: MS (ESI+) para C₁₄H₁₇ClN₄O₄ m/z 341,0 (M+H)⁺.

10 Etapa 3: ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



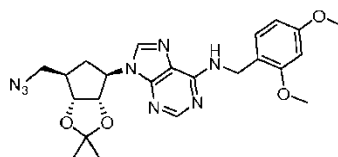
15 El ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-etoxitetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol bruto anterior se recogió en 2,2-dimetoxipropano (214 ml, 1740 mmoles) y se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (13,2 g, 69,5 mmoles) para producir un aceite marrón suspendido parcialmente en una disolución turbia, que se agitó a rt durante 1 h 20 min.; la HPLC/LC MS indicó la conversión completa al producto deseado. La reacción se paralizó mediante adición cuidadosa de bicarbonato de sodio (8,76 g, 104 mmoles) y una cantidad mínima de agua. Los volátiles se eliminaron a vacío, y la capa acuosa restante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 7 x 16 cm; 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (8,30 g, 74% a lo largo de 3 etapas) como una espuma amarilla: MS (ESI+) para C₁₄H₁₇ClN₄O₃ m/z 325,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₇ClN₄O₃ m/z 369,0 (M+HCO₂)⁻.

20 Etapa 4: 9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-9H-purina



25 Una mezcla de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (7,9 g, 24 mmoles) y trifetilfosfina soportada en polímero (3 mmoles/g de carga; 11 g, 34 mmoles) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/salmuera) y se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (6,7 ml, 34 mmoles). La suspensión bronceada se agitó durante 15 min., y se trató gota a gota con una disolución de azida difenilfosfónica (7,3 ml, 34 mmoles) en THF (24 ml). La mezcla de reacción marrón se agitó durante 18,5 h a medida que el baño de hielo se derretía; la HPLC indicó conversión al producto deseado. A las 21,5 h la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo marrón rojizo se recogió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml), con agua (1 x 100 ml), y con salmuera (1 x 150 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir un aceite naranja rojizo. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 7 x 16 cm; 0-10% de acetona/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (4,82 g, 57%) como un aceite/espuma amarillo: MS (ESI+) para C₁₄H₁₆ClN₇O₂ m/z 350,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₆ClN₇O₂ m/z 394,1 (M+HCO₂)⁻.

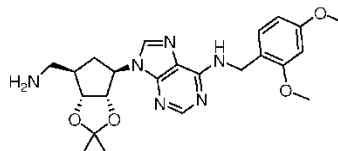
35 Etapa 5: 9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-amina



40 Una disolución de 9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-6-cloro-9H-purina (1,29 g, 3,69 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,71 ml, 4,7 mmoles) en 1-butanol (10 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,3 mmoles) y se calentó a 80°C durante 16,5 h; la HPLC/LC MS indicó

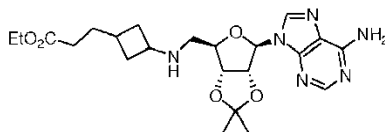
conversión al producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y los volátiles se eliminaron bajo el caudal de aire para producir una pasta naranja amarronada. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 8 cm; 0-10% de acetona/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,72 g, 97%) como una espuma/aceite amarilla anaranjada: MS (ESI+) para C₂₃H₂₈N₈O₄ *m/z* 481,2 (M+H)⁺.

- 5 Etapa 6: 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahydro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina



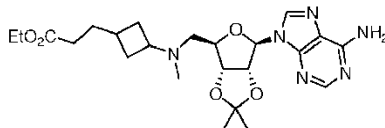
- 10 Una disolución de 9-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahydro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-9*H*-purin-6-amina (1,72 g, 3,58 mmoles) en THF (16 ml) se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/salmuera) y se trató gota a gota con una disolución 1,0 M de trimetilfosfina en THF (6,30 ml, 6,30 mmoles). El baño de enfriamiento se eliminó después de 30 min., y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h; la HPLC/LC MS indicó la consumición completa de la azida de partida. Se añadió agua (2,84 ml, 157 mmoles) a la disolución naranja (se observó desprendimiento de gas), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,75 h a rt; la HPLC indicó la conversión completa a la amina deseada. La mezcla de reacción se concentró a vacío para producir un aceite naranja. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (1 x 75 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir el compuesto del título (1,6 g, 98%) como una espuma amarilla pálida: MS (ESI+) para C₂₃H₃₀N₈O₄ *m/z* 455,2 (M+H)⁺.

- Etapa 1: 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



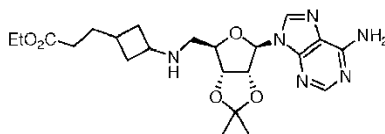
- 20 Una mezcla de 9-((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-9*H*-purin-6-amina (0,50 g, 1,6 mmoles) y 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (0,27 g, 1,6 mmoles) en metanol (10 ml) se trató con ácido acético (0,09 ml, 2 mmoles) a rt, y el matraz se vació y se inundó con nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se trató a rt con cianoborohidruro de sodio (0,26 g, 4,1 mmoles), que produjo desprendimiento de gas instantáneo y una disolución transparente, casi incolora, en unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt; la HPLC/LC MS indicó una mezcla ~2:1 de producto a la amina de partida. A las 1,5 h adicionales, se añadió 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (66 mg, 0,39 mmoles) en MeOH (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min.; la HPLC/LC MS indicó ~70% de conversión y algo de dialquilación. A las 2 h 15 min. se añadió agua (4,0 ml), y la mezcla se concentró a vacío. La capa acuosa residual se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml, hasta pH 9) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir el producto de aminación reductiva como una espuma blanca, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI+) para C₂₂H₃₂N₆O₅ *m/z* 461,1 (M+H)⁺, 483,1 (M+Na)⁺.

- Etapa 2: 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



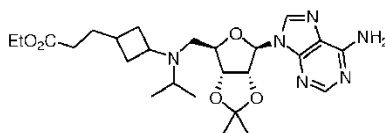
- 35 La amina secundaria bruta anterior se recogió en metanol (10 ml) y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,30 g, 4,8 mmoles). Se añadió una disolución de ácido acético al 10% v/v en metanol para ajustar el pH hasta ~6, seguido de adición gota a gota de formaldehído acuoso al 37% (0,65 ml, 6,3 mmoles), que produjo desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h; la HPLC/LC MS indicó la conversión completa al producto deseado. A las 1,5 h, se añadió agua (5,0 ml), y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml, hasta pH ~9) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los orgánicos combinados se diluyeron con una pequeña cantidad de EtOH para producir una disolución transparente, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para producir un aceite casi incoloro. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 4 x 17 cm; 0-5% de NH₃ metanólico 7 N/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (0,50 g, 60%) como una espuma blanca/aceite incoloro: MS (ESI+) para C₂₃H₃₄N₆O₅ *m/z* 475,1 (M+H)⁺, 497,1 (M+Na)⁺.

Etapa 1: 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



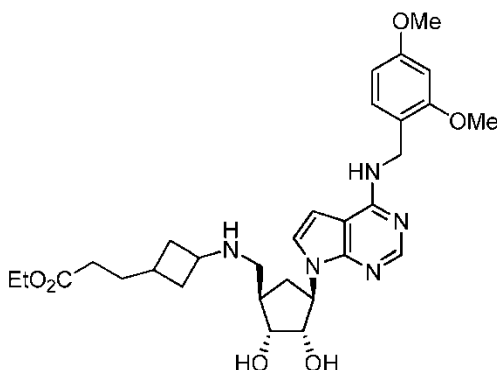
5 Una mezcla de 9-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (2,04 g, 6,66 mmoles) y 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (1,2 g, 7,0 mmoles) en metanol (41 ml) se trató con ácido acético (0,37 ml, 6,5 mmoles) a rt, y el matraz se vació y se inundó con nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se trató a rt con cianoborohidruro de sodio (1,0 g, 16 mmoles), que produjo desprendimiento de gas instantáneo y una disolución transparente, casi incolora en unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt; la HPLC/LC MS indicó que quedaba material de partida. A las 1 h 20 min., se añadió más 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (0,50 g, 2,93 mmoles) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se trató con agua saturado (40 ml, hasta pH 9) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título bruto como una espuma blanca/aceite amarillo muy pálido, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI+) para C₂₂H₃₂N₆O₅ m/z 461,2 (M+H)⁺ y 483,1 (M+Na)⁺.

15 Etapa 2: 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



20 Una disolución del 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo bruto anterior en acetonitrilo (30 ml) se trató con carbonato de potasio (6,3 g, 46 mmoles) y yoduro de isopropilo (3,9 ml, 39 mmoles). La mezcla de reacción en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 90°C durante 6,5 h; la HPLC indicó una mezcla 4:1 de producto a material de partida. La mezcla de reacción se agitó toda la noche (17,5 h) a rt, se trató con más isopropilo yoduro de (2,0 ml, 20 mmoles), y se calentó a 90°C durante 3 h; la HPLC/LC MS indicó casi la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y los sólidos se eliminaron mediante filtración a vacío, enjuagando con CH₃CN, y el filtrado se concentró a vacío para producir un aceite naranja opaco con precipitado. La purificación mediante cromatografía en columna (5 x 14,5 cm sílice; 0-10% 7 N metanólico NH₃/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (0,49 g, 15%) como una espuma blanca/aceite incoloro. Las fracciones mixtas que contienen producto se volvieron a purificar mediante cromatografía en columna (4 x 10,5 cm sílice; 0-5% 7 N metanólico NH₃/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (1,66 g, 40%) como una espuma blanca/aceite incoloro contaminada/contaminado con el subproducto de la aminación bisreductiva procedente de la Etapa 1: MS (ESI+) para C₂₅H₃₈N₆O₅ m/z 503,2 (M+H)⁺.

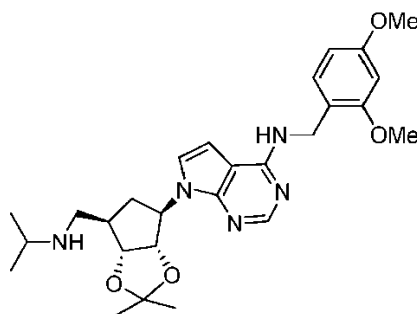
30 3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroxociclopentil)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



35 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,43 g, 11,5 mmoles) a una disolución de (1S,2R,3R,5R)-3-(aminometil)-5-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (2,6 g, 5,7 mmoles) y 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (0,976 g, 5,73 mmoles) y ácido acético (0,326 ml, 5,73 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), y la reacción se agitó a RT toda la noche. Se añadió NaHCO₃, y la capa acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MEOH 90:10) para dar el compuesto deseado (1,8 g) como una resina pegajosa amarilla.

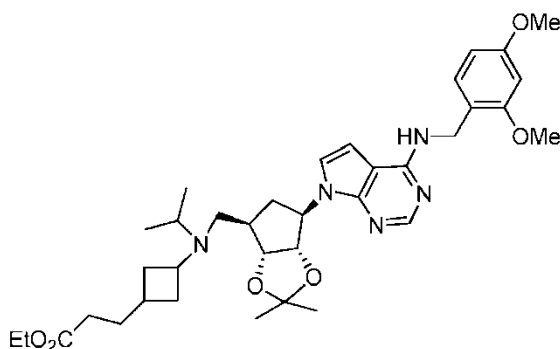
40

N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-((isopropilamino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 5 Una disolución de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (7,50 g, 16,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (140 ml, 1800 mmoles) se trató con acetona (1,34 ml, 18,2 mmoles); y ácido acético (0,94 ml, 16 mmoles) gota a gota seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4,20 g, 19,8 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 4 h. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 150 ml NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó con 100 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir a un aceite que produjo una espuma firme cuando se colocó a alto vacío. El material bruto (9,3 g) se usó directamente para la etapa siguiente.

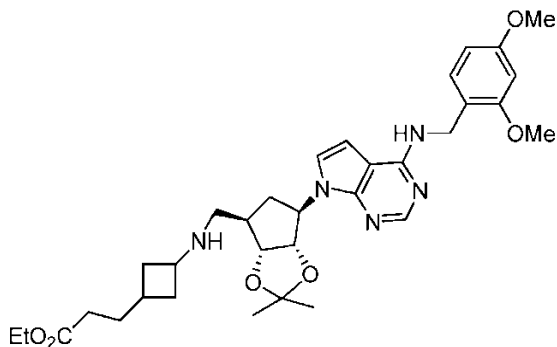
3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



- 15 Una disolución de N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-((isopropilamino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (9,50 g, 15,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (75 ml, 950 mmoles) se trató con 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (3,92 g, 23,0 mmoles) y ácido acético (1,0 ml, 18 mmoles); gota a gota seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4,58 g, 21,6 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 6 días. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 100 ml de NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó con 100 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un cristal viscoso marrón claro.

El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con 2-3% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir un espuma ligeramente vítrea/firme (7,10 g).

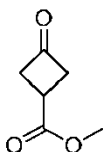
- 25 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



Una disolución de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (8,00 g, 15,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (119,5 ml, 1517 mmoles) se trató con 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (2,58 g, 15,2 mmoles) y ácido acético (0,86 ml, 15 mmoles) gota a gota seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (3,86 g, 18,2 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 150 ml de NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó con 70 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un cristal bronceado que produjo una espuma pegajosa cuando se colocó a alto vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con 3-4% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir un aceite viscoso amarillo claro que produjo una espuma pegajosa a alto vacío (5,03 g). MS 608,3 (M+H).

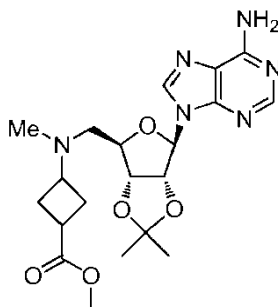
10 **Ejemplo 1: Síntesis de 1-((3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea (Compuesto 110)**

Etapa 1: Síntesis de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo



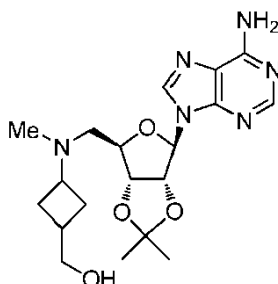
15 A una disolución de DCC (5,96 g, 28,95 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (3,0 g, 26,31 mmoles), MeOH (1,68 g, 52,62 mmoles) y DMAP (2,57 g, 21,05 mmoles) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con disolución 0,5 M de HCl (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC (PE:EA = 5:1) para obtener el compuesto del título (4,0 g). ¹H N.R (500 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H), 3,42-3,26 (m, 5H) ppm.

20 Etapa 2: Síntesis de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo



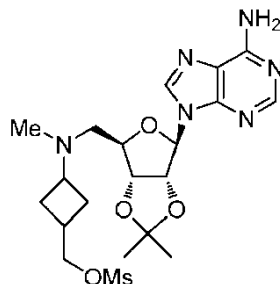
25 Una disolución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (1,28 g bruto), 9-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metilamino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (2,0 g, 6,25 mmoles) (Townsend et al Org Lett 2009, 11, 2976-2679) y Ti(iPrO)₄ (1,78 g, 6,25 mmoles) en MeOH (50 ml) se agitó a 45°C durante 2 h, después se añadió NaCNBH₃ (0,79 g, 12,50 mmoles). La reacción se agitó a RT toda la noche. La reacción se paralizó con NaHCO₃ ac. sat. (40 ml), se filtró, se extrajo con DCM (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 12:1) para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 63%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28-8,27 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 5,52 (dd, J= 1,5, 6,0 Hz, 1H), 5,00 (dd, J= 3,0, 6,0 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 3,65-3,63 (m, 3H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,19-2,11 (m, 5H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 433,2[M+1]⁺.

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



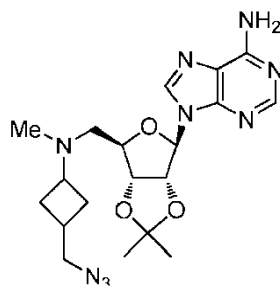
5 A una disolución de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,0 g, 2,31 mmoles) en THF (40 ml) se añadió LiAlH₄ (0,53 g, 13,89 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadieron agua (1,0 g) y una disolución de NaOH al 15% (3,0 g) lentamente a la mezcla, y tras agitar durante 15 min., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título bruto que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 4: Síntesis de metanosulfonato de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metilo



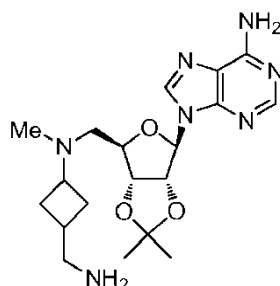
10 A una disolución de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metanol, tomado directamente de la etapa anterior, en DCM (25 ml) se añadieron Et₃N (467 mg, 4,62 mmoles) y MsCl (264 mg, 2,31 mmoles) como una disolución en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron agua (20 ml) y DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, se purificó con TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (390 mg, rendimiento 35% para dos etapas). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,203-6,200 (m, 1H), 5,529 (dd, J = 2,0, 7,0 Hz, 1H), 5,010 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 4,354 (dd, J = 3,5, 8,0 Hz, 1H), 4,197-4,182 (m, 2H), 3,585 (s a, 1H), 3,073-2,948 (m, 5H), 2,595-2,513 (m, 2H), 2,394(s a, 1H), 2,207(s a, 1H), 2,107(s, 3H), 2,030-1,989 (m, 1H), 1,840-1,811(m, 2H), 1,586 (s, 3H), 1,390 (s a, 1H), 1,329-1,280(m, 6H), 0,905-0,878(m, 1H)ppm; ESI-MS (m/z): 483,3[M+1]⁺.

20 Etapa 5: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(azidometil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



25 A una disolución de metanosulfonato de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metilo (150 mg, 0,31 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió NaN₃ (81 mg, 1,24 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el compuesto del título (90 mg, rendimiento 67%). ESI-MS (m/z): 430,2[M+1]⁺.

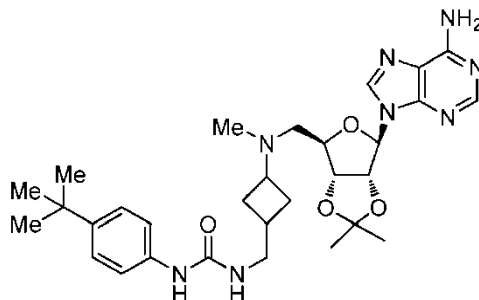
Etapa 6: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(aminometil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



30

Se añadió Pd/C (10 mg) a una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(azidometil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (90 mg, 0,21 mmoles) en MeOH (6 ml). La mezcla se agitó a RT toda la noche en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la etapa siguiente.

- 5 Etapa 7: Síntesis de 1-((3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea



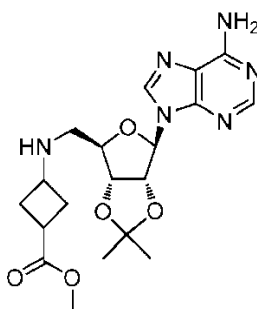
- 10 A una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(aminometil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina en DCM (4 ml) se añadió 1-terc-butil-4-isocianatobenceno (37 mg). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó vía TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (55 mg, rendimiento 45% para dos etapas). ESI-MS (m/z): 578,3[M+1]⁺.

Etapa 8: Síntesis del Compuesto 110

- 15 Una disolución de 1-((3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)metil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea (55 mg) en HCl/MeOH (2,5 moles/l) (2 ml) se agitó a RT durante 2 h y después se concentró hasta sequedad. Se añadieron K₂CO₃ (52 mg) en agua (0,5 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 10 min. a RT, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto 110 (10 mg, rendimiento: 25%) como un sólido blanco. ¹HRMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 4H), 5,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,674-4,655 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,15 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,20-1,59 (m, 8H), 1,26 (s, 9H)ppm; ESI-MS (m/z): 539,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (Compuesto 2)

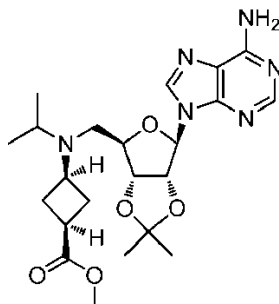
Etapa 1: Síntesis de cis y trans 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo



- 25 Una disolución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (4,60 g, 35,94 mmoles), 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (11,0 g, 35,94 mmoles) y Ti(iPrO)₄ (4,0 g, 14,08 mmoles) en MeOH (80 ml) se agitó a 45°C durante 2 h, después se añadió NaCNBH₃ (4,5 g, 71,87 mmoles). La reacción se agitó a RT toda la noche. La reacción se paralizó con NaHCO₃ ac. sat. (40 ml) y se filtró, se extrajo con DCM (80 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (6,2 g, rendimiento 41%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,38-8,34 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,75 (s a, 2H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 3H), 3,50-3,17 (m, 1H), 3,05-2,73 (m, 3H), 2,48-2,44 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 419,2[M+1]⁺.

- 35 La mezcla cis/trans de 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (6,2 g) se separó vía HPLC quiral (CHIRALCEL AD-H 20*250 mm, 5 um (Daicel), temperatura de la columna: 35°C, fase móvil: CO₂/metanol (0,1% de DEA) = 70/30, caudal: 50 g/min.) para dar el producto cis puro (3,5 g) y el producto trans puro (1,7g).

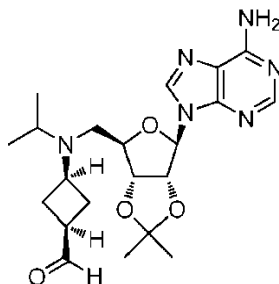
Etapa 2: Síntesis de (1S,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo



5 A una disolución de cis 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (2,0 g, 4,78 mmoles) en CH₃CN (15 ml) se añadió 2-yodopropano (4,0 g, 23,92 mmoles) y K₂CO₃ (1,0 g, 7,18 mmoles). La reacción se calentó hasta 95°C toda la noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 12:1) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 86%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 3H), 5,00 (s a, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19-3,18 (m, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,80-2,78(m, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 461,4[M+1]⁺.

10

Etapa 3: Síntesis de (1S,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarbaldehído

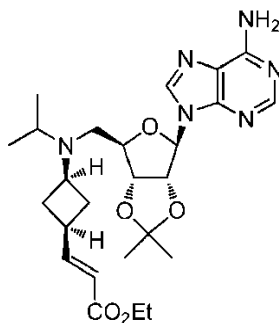


15 A una disolución de (1S,3s)- 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,2 g, 2,60 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió DIBAL-H gota a gota a -78°C hasta que todo el material de partida se había consumido según se determinó mediante TLC. Se añadió MeOH (2 ml), y la mezcla se agitó hasta RT durante 30 min. tras lo cual se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título bruto (1,0 g) que se usó directamente en la etapa siguiente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 9,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 5,50 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 3,5, 6,5 Hz, 1H), 3,331-3,337 (m, 1H), 2,96-2,97 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,5Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H)ppm.

20

Etapa 4: Síntesis de (E)-3-(((1S,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)acrilato de etilo

25

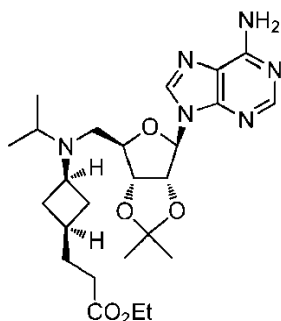


A una disolución de (1S,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarbaldehído (930 mg, 2,16 mmoles) en CH₃CN:DCM = 5:1 (50 ml) se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (484 mg, 2,16 mmoles), DBU (328 mg, 2,16 mmoles) y LiCl (91 mg, 2,16 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 1 h y después se concentró. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se

30

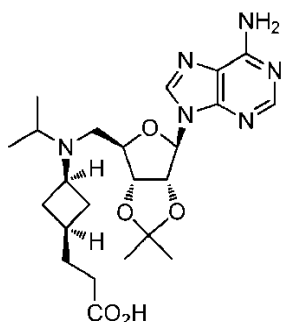
extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el residuo se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el compuesto del título (900 mg, rendimiento 83%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72-5,89 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 3,5, 6,0 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,14 (s a, 1H), 2,961-2,936 (m, 1H), 2,74-2,52 (m, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 3H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (*m/z*): 501,4[M+1]⁺.

Etapa 5: Síntesis de 3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



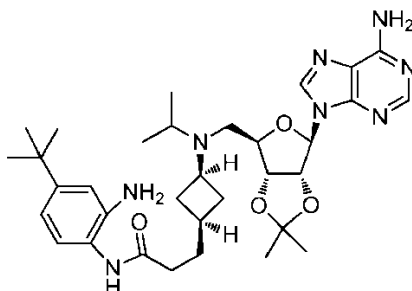
10 A una disolución de (E)-3-((1S,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)acrilato de etilo (900 mg, 1,8 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla se agitó a RT toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (700 mg, rendimiento 78%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,51 (dd, *J* = 2,5, 8,0 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 4,0, 7,5 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,706-2,655 (m, 1H), 2,539-2,486 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,76 (s a, 1H), 1,65-1,60 (m, 5H), 1,43-1,37 (m, 5H), 1,26-1,23 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 0,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (*m/z*): 503,4[M+1]⁺.

Etapa 6: Síntesis de ácido 3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico



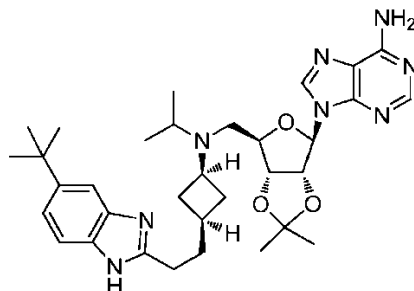
20 A una disolución de 3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (650 mg, 1,29 mmoles) en THF:MeOH = 5:1 (30 ml) se añadió LiOH.H₂O (543 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se agitó a RT toda la noche, se concentró y después se recogió en MeOH (10 ml). Se añadió gota a gota a 0°C una disolución 1M de HCl hasta pH = 7. La mezcla se concentró y se purificó con HPLC preparativa para dar el compuesto del título (170 mg).

Etapa 7: Síntesis de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



5 A una disolución de ácido 3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (170 mg, 0,36 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió 4-terc-butylbenceno-1,2-diamina (117 mg, 0,72 mmoles), EDCI (137 mg, 0,72 mmoles), HOBT (97 mg, 0,72 mmoles) y TEA (217 mg, 2,15 mmoles). La mezcla se agitó a RT toda la noche y se concentró. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El bruto se purificó con TLC preparativa (DCM:MeOH = 12:1) para producir el compuesto del título (110 mg bruto).

Etapa 8: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



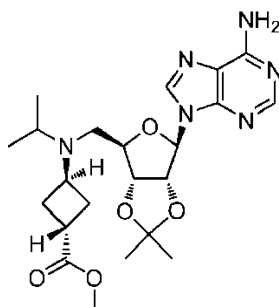
10 Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (110 mg) en AcOH (10 ml) se calentó hasta 65°C toda la noche. La mezcla se concentró, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (105 mg bruto). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48-7,24 (m, 3H), 6,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,60-5,53 (m, 3H), 4,98 (dd, J = 3,0, 6,5 Hz, 1H), 4,22 (s a, 1H), 2,97 (s a, 1H), 2,874-2,847 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 7H), 1,35-1,17 (m, 14H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 603,5[M+1]⁺.

Etapa 9: Síntesis del Compuesto 2

20 Una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (105 mg) en HCl/MeOH (2,5 moles/l) (10 ml) se agitó a RT durante 2 h, después se concentró hasta sequedad. Se añadieron K₂CO₃ (96 mg) en agua (0,5 ml) y MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante otros 10 min. a RT y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (xbridge 30 mm*150 mm, fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM) B: CAN, gradiente: 35-45% de B en 10 min., 45-45% de B en 6 min., detención a 20 min., caudal: 50 ml/min.) para dar el Compuesto 2 (50 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco. ¹HRMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 5,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,26-4,27 (m, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,140-3,155 (m, 1H), 3,00-2,76 (m, 5H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 563,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahydrofuran-3,4-diol (Compuesto 3)

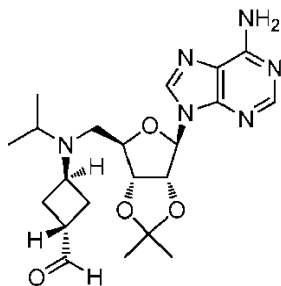
Etapa 1: Síntesis de (1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo



35 A una disolución de (1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,7 g, 4,07 mmoles) en CH₃CN (15 ml) se añadió 2-yodopropano (3,5 g, 20,3 mmoles) y K₂CO₃ (0,84 g, 6,10 mmoles). La reacción se calentó hasta 95°C toda la noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó mediante SGC

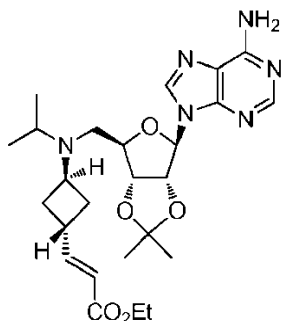
(DCM:MeOH = 12:1) para obtener el compuesto del título (1,35 g, rendimiento 72%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,55 (m, 2H), 5,49 (dd, $J = 1,5,6,0$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 3,5, 6,0$ Hz, 1H), 4,254-4,247 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,930-2,917 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 461,3[M+1]⁺.

Etapa 2: Síntesis de (1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarbaldehído



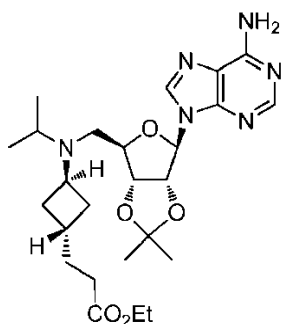
A una disolución de (1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,35 g, 2,93 mmoles) en DCM (50 ml) a -78°C se añadió DIBAL-H gota a gota hasta que se terminó el material de partida se consumió completamente según se determinó mediante TLC. Se añadió MeOH (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (RT) durante 30 min. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el compuesto del título bruto (1,1 g) que se usó directamente en la etapa siguiente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 9,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,028-5,026 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,956-2,930 (m, 1H), 2,80-2,55 (m, 3H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm.

Etapa 3: Síntesis de (E)-3-((1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)acrilato de etilo



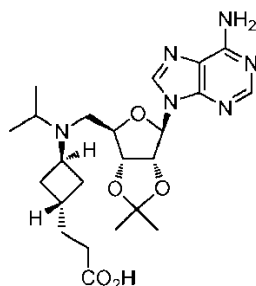
A una disolución de (1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutanocarbaldehído (1,1 g, 2,56 mmoles) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DCM} = 5:1$ (50 ml) se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (573 mg, 2,56 mmoles), DBU (389 mg, 2,56 mmoles) y LiCl (107 mg, 2,56 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 1 h y se concentró, tras lo cual se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 78%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,51 (dd, $J = 1,5, 6,0$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 3,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,44 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,78-2,56 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31-1,27 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 501,4[M+1]⁺.

Etapa 4: Síntesis de 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



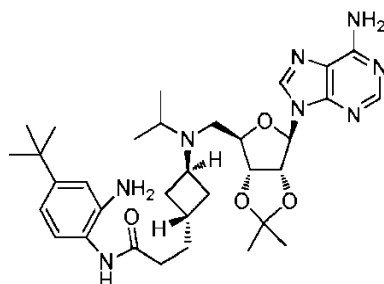
5 A una mezcla de (E)-3-((1R,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)acrilato de etilo (1,0 g, 2,0 mmoles) y Pd al 10%/C (30 mg) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla se agitó a RT toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 100%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,51 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 3,5, 6,0 Hz, 1H), 4,276-4,269 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 2,94-2,54 (m, 3H), 2,22-1,97 (m, 5H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28-1,23 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 503,4[M+1]⁺.

10 Etapa 5: Síntesis de ácido 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico



15 A una disolución de 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (360 mg, 0,72 mmoles) en THF:MeOH = 5:1 (30 ml) se añadió LiOH·H₂O (301 mg, 7,20 mmoles). La mezcla se agitó a RT toda la noche, se concentró, después se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 1 M HCl hasta pH = 7. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título bruto y se usó directamente en la etapa siguiente.

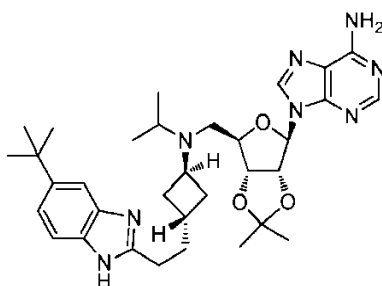
Etapa 6: Síntesis de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



20 A una disolución de ácido 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico en DMF (5 ml) se añadió 4-(terc-butil)benceno-1,2-diamina (235 mg, 1,43 mmoles), EDCI (274 mg, 1,43 mmoles), HOBT (193 mg, 1,43 mmoles) y TEA (435 mg, 4,30 mmoles). La mezcla se calentó hasta 45°C toda la noche y se concentró. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El bruto se purificó con TLC preparativa (DCM:MeOH = 12:1) para producir el compuesto del título (110 mg), que se llevó a cabo directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25

Etapa 7: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



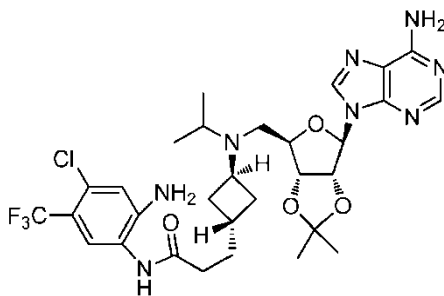
Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (110 mg) en AcOH (15 ml) se calentó a 65°C toda la noche. La mezcla se concentró, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (100 mg bruto). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8,36 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48-7,27 (m, 3H), 6,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 3H), 5,02 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 3H), 1,97-1,74 (m, 5H), 1,67-1,57 (m, 5H), 1,45-1,40 (m, 12H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H)ppm; ESI-MS (m/z): 603,5[M+1]⁺.

10 Etapa 8: Síntesis del Compuesto 3

Una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (190 mg) en HCl/MeOH (2,5 moles/l) (15 ml) se agitó a RT durante 2 h y se concentró hasta sequedad. Se añadieron K₂CO₃ (161 mg) en agua (0,5 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 10 min. a RT, después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (xbridge 30 mm*150 mm, fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM) B: CAN, gradiente: 35-45% de B en 10 min., 45-45% de B en 6 min., detención a 20 min., caudal: 50 ml/min.) para dar el Compuesto 3 (65 mg, rendimiento: 70%) como un sólido blanco. ¹HRMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47-7,28 (m, 3H), 5,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,744-4,724 (m, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 4,07-4,06 (m, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,01-2,78 (m, 5H), 2,17 (s a, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,02 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 563,5 [M+1]⁺.

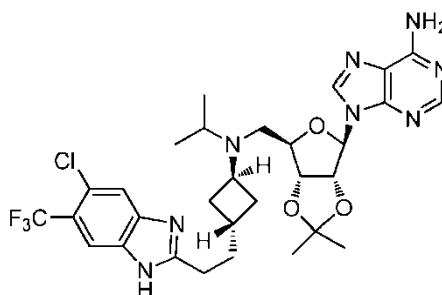
Ejemplo 4: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (Compuesto 4)

Etapa 1: Síntesis de N-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



A una disolución de ácido 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (250 mg, 0,53 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió 4-cloro-5-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina (221 mg, 1,05 mmoles), EDCI (201 mg, 1,05 mmoles), HOBT (142 mg, 1,05 mmoles) y TEA (320 mg, 3,15 mmoles). La mezcla se agitó a RT toda la noche, tras lo cual se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó vía TLC preparativa (DCM:MeOH = 12:1) para producir el compuesto del título (250 mg bruto).

Etapa 2: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



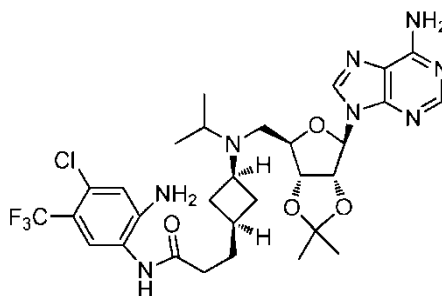
Una disolución de N-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (250 mg) en AcOH (15 ml) se calentó a 65°C toda la noche. La mezcla se concentró, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (200 mg bruto).

Etapa 3: Síntesis del Compuesto 4

Una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (200 mg) en HCl/MeOH (2,5 moles/l) (15 ml) se agitó a RT durante 2 h, tras lo cual se concentró hasta sequedad. Se añadieron K₂CO₃ (166 mg) en agua (0,5 ml) y MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante otros 10 min. a RT. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto 4 (80 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco. ¹HRMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,748-4,730 (m, 1H), 4,284-4,263 (m, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 5H), 2,191-2,176 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 609,2 [M+1]⁺.

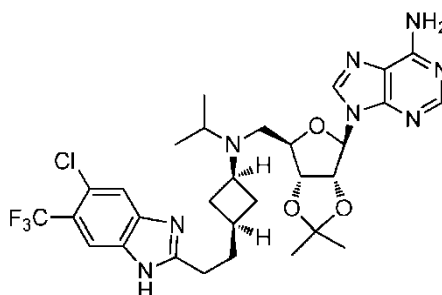
Ejemplo 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahydrofuran-3,4-diol (Compuesto 5)

Etapa 1: Síntesis de N-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



A una disolución de ácido 3-(((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico en DCM:DMF = 15:1 (30 ml) se añadieron 4-cloro-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (334 mg, 1,60 mmoles), EDCI (304 mg, 1,60 mmoles), HOBt (215 mg, 1,60 mmoles) y TEA (483 mg, 4,80 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a RT. La mezcla se concentró, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó vía TLC preparativa (DCM:MeOH = 12:1) para producir el compuesto del título (220 mg).

Etapa 2: Síntesis de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



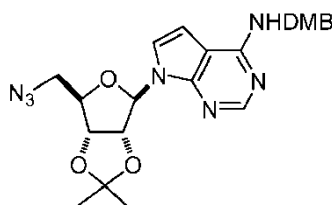
Una disolución de N-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1S,3r)-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (220 mg) en AcOH (15ml) se calentó a 65°C toda la noche. La mezcla se concentró, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (190 mg).

Etapa 3: Síntesis del Compuesto 5

Una disolución de 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (190 mg) en HCl/MeOH (2,5 moles/l) (15 ml) se agitó a RT durante 2 h, después se concentró hasta sequedad. Se añadieron K₂CO₃ (161 mg) en agua (0,5 ml) y MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante otros 10 min. a RT. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto 5 (90 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco. ¹HRMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,736-4,716 (m, 1H), 4,268-4,246 (m, 1H), 4,070-4,051 (m, 1H), 3,15 (s a, 1H), 3,00-2,71 (m, 5H), 2,17 (s a, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,01 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 609,2 [M+]⁺.

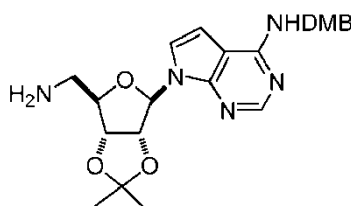
Ejemplo 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-((5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (Compuesto 6)

Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (2,83 g, 6,20 mmoles) y trifetilfosfina (2,28 g, 8,68 mmoles) en tetrahidrofurano seco (32 ml) se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,71 ml, 8,68 mmoles), seguido de una disolución de difenilfosfónica (1,87 ml, 8,68 mmoles) en tetrahidrofurano (5,3 ml, 66 mmoles). Tras añadir la disolución de DPPA, se formó un precipitado lechoso blanco. Después de alrededor de 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitar toda la noche. Después de 24 h, la HPLC indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró hasta alrededor de 1/2 del volumen original y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (175 g de gel de sílice, 10-55% de EA/hept) para producir el compuesto del título (2,49 g, 83%) como una espuma firme ligeramente amarilla: MS (ESI⁺) para C₂₃H₂₇N₇O₅ m/z 482,2 (M+H)⁺; (ESI⁻) para C₂₃H₂₇N₇O₅ m/z 480,1 (M+H)⁻, m/z 526,1 (M+CO₂H)⁻; Pureza mediante HPLC 97%.

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

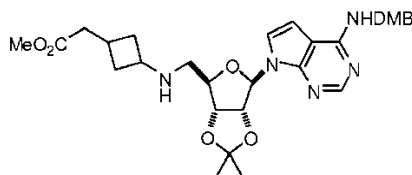


35

Una disolución de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,49 g, 5,17 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml, 600 mmoles) se trató gota a gota con una disolución 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (7,24 ml, 7,24 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se trató con agua (1,80 ml, 99,9 mmoles) y se agitó a RT durante 2 h.

5 La mezcla de reacción se concentró, el producto bruto se recogió en 90 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con cuatro porciones de 30 ml de H₂O y 15 ml de salmuera. La disolución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g de gel de sílice, 3-10% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (1,76 g, 75%) como una espuma: MS (ESI+) para C₂₃H₂₉N₅O₅ *m/z* 456,2 (M+H)⁺; (ESI-) para C₂₆H₃₅N₅O₅ *m/z* 454,1 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC 92% (tiempo de ret., 2,65 min.).

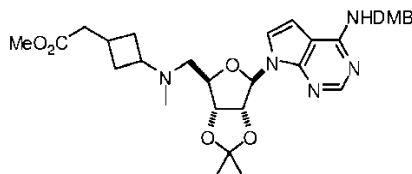
10 Etapa 3: Síntesis de 2-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)acetato de metilo



15 Una disolución de 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 0,88 mmoles) y 2-(3-oxociclobutil)acetato de metilo (100 mg, 0,70 mmoles) [preparado usando el procedimiento encontrado en la Publicación de Solicitud de Patente US 2009/0118287] en 1,2-dicloroetano (12 ml) se trató gota a gota con ácido acético (50 ul, 0,88 mmoles). La disolución se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (260 mg, 1,2 mmoles) en una porción y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta su terminación mediante HPLC. Después de 4 h, la HPLC indicó que la reacción estaba alrededor de 80% terminada. Se añadieron 20 mg adicionales de cetona, y la agitación se continuó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 15 ml de NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó con 15 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y se concentró para producir un cristal amarillo claro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (70 g de gel de sílice; 2% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (270 mg, 66%) como un cristal incoloro: MS (ESI+) para C₃₀H₃₉N₅O₇ *m/z* 582,2 (M+H)⁺; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,88 min.).

20

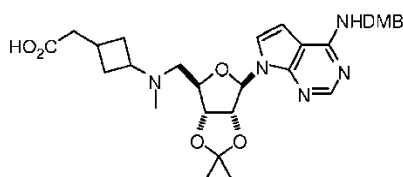
25 Etapa 4: Síntesis de 2-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acetato de metilo



30 Una disolución de 2-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)acetato de metilo (267 mg, 0,459 mmoles) en metanol (12 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (380 mg, 6,1 mmoles). El pH de la disolución se ajustó hasta ~6 mediante la adición gota a gota de una disolución de ácido acético glacial al 10% (v/v) en metanol. La mezcla se trató con formaldehído al 37% (0,57 ml, 7,6 mmoles) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en cuyo momento la HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol. La disolución acuosa que quedaba se diluyó con 25 ml de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con 20 ml de NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (272 mg, 100%) una espuma firme incolora, que se encontró que era de pureza suficiente para usarla en la etapa siguiente: MS (ESI+) para C₃₁H₄₁N₅O₇ *m/z* 596,5 (M+H)⁺; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,89 min.).

35

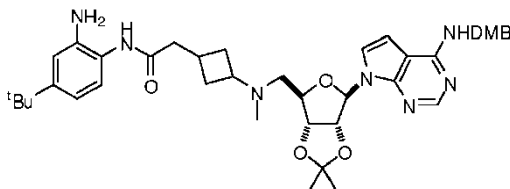
40 Etapa 5: Síntesis de ácido 2-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acético



Una disolución de 2-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acetato de metilo (270 mg, 0,453 mmoles) en

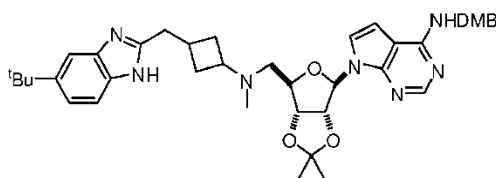
metanol (8,6 ml) se trató gota a gota con una disolución de hidróxido de sodio (36 mg, 0,91 mmoles) en agua (0,9 ml, 50 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C. Después de 17 h, la HPLC indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con 0,91 ml de HCl 1,0N para ajustar el pH hasta ~7. La disolución se concentró para eliminar el metanol, y la suspensión acuosa resultante se liofilizó para producir un sólido blanco. El material se usó como está en la etapa siguiente, suponiendo una recuperación cuantitativa: MS (ESI+) para $C_{30}H_{39}N_5O_7$ m/z 582,4 (M+H)⁺; MS (ESI-) para $C_{30}H_{39}N_5O_7$ m/z 580,4 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,72 min.).

Etapa 6: Síntesis de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-2-(3-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acetamida



Una disolución de ácido 2-(3-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acético y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (89,4 mg, 0,545 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,261 ml, 1,50 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (259 mg, 0,681 mmoles). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h durante cuyo tiempo la LCMS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se recogió en 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de H₂O/disolución sat. de NaHCO₃ 1/1. La mezcla se extrajo, y la fase acuosa se lavó con 35 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con dos porciones de 20 ml de H₂O, y 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme marrón bronceada. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (35 g de gel de sílice; 4% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (272 mg, 82%) como una espuma vítrea/firme bronceada clara que era una mezcla de amidas regioisómeras: MS (ESI+) para $C_{41}H_{53}N_7O_6$ m/z 728,8 (M+H)⁺; MS (ESI-) para $C_{41}H_{53}N_7O_6$ m/z 726,9 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95%, (tiempo de ret., 3,14, 3,17 min.) se observaron dos picos debido a los regioisómeros amídicos.

Etapa 7: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-((5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se recogió N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-2-(3-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)acetamida (272 mg, 0,374 mmoles) en ácido acético (7,2 ml), y la disolución se calentó a 65°C. Después de 1,5 h, la HPLC indicó que la reacción estaba terminada. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a alto vacío. El residuo se recogió en 35 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con 25 ml de disolución sat. de NaHCO₃ y 20 ml de disolución de Na₂CO₃ al 2%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme bronceada clara. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30 g de gel de sílice; 4% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (224 mg, 84%) como un cristal bronceado claro que era una mezcla de diastereómeros cis y trans alrededor del anillo ciclobutílico: MS (ESI+) para $C_{40}H_{51}N_7O_5$ m/z 710,6 (M+H)⁺; MS (ESI-) para $C_{41}H_{51}N_7O_5$ m/z 708,7 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 3,29, 3,33min), se observaron dos picos debido a los diastereómeros alrededor del anillo ciclobutílico.

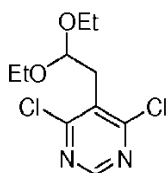
Etapa 8: Síntesis del Compuesto 6

Se disolvió 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-((5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,24 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (5,0 ml) y agua (0,5 ml) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción ahora muy rosa se concentró. El residuo se recogió en 10 ml de MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces, y el residuo se colocó a alto vacío durante 1 h. El material se recogió en 7 ml de MeOH y se trató con 130 mg de K₂CO₃ y cinco gotas de agua. La

mezcla se dejó agitar durante 1 h, durante cuyo tiempo se encontró la disolución que era básica. La mezcla se filtró a través de una frita fina, los sólidos se lavaron con 10 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para producir un sólido casi incoloro. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30 g de gel de sílice; 12% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el Compuesto 6 (81 mg, 65%) como una espuma vítrea/firme incolora: MS (ESI+) para C₂₈H₃₇N₇O₃ *m/z* 520,4 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₂₈H₃₇N₇O₃ *m/z* 518,5 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,51 min.); ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H ppm 8,08 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*=8,40, 4,87 Hz, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 6,12 (d, *J*=4,15 Hz, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 3,15 (m, 0,5 H), 3,02 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H), 2,92 (d, *J*=7,26 Hz, 1 H), 2,84 (m, 0,5 H), 2,65 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 2,20 (d, *J*=5,80 Hz, 3 H), 2,13 (m, 1 H), 1,99 (s a, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,37 (d, *J*=3,94 Hz, 9 H), 1,30 (dd, *J*=13,99, 4,66 Hz, 1 H).

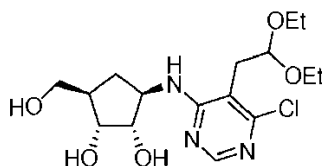
Ejemplo 7: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 7)

Etapa 1: Síntesis de 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina



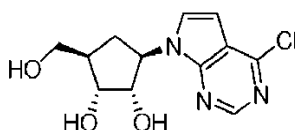
El compuesto del título se preparó mediante el método de Montgomery, véase: Montgomery, J. A.; Hewson, K. J. Med. Chem. 10, 665 (1967).

Etapa 2: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-((6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol



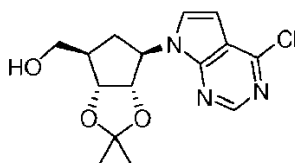
Una mezcla de 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina (5,35 g, 20,2 mmoles) y cloruro de (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentanaminio (9,29 g, 24,3 mmoles) se recogió en etanol (236 ml), se trató con Et₃N (11,2 ml, 80,8 mmoles) y se calentó a reflujo durante 23 h; la HPLC/LC MS indicó la consumición de los materiales de partida y la presencia de producto. La mezcla de reacción se concentró para producir una suspensión bronceada, que se usó bruta: MS (ESI+) para C₁₆H₂₆ClN₃O₅ *m/z* 376,2 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₆H₂₆ClN₃O₅ *m/z* 374,2 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,436 min.). *Variación en la ruta de* J. Med. Chem. 10, 665 (1967).

Etapa 3: Síntesis de (1R,2S,3R,5R)-3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol



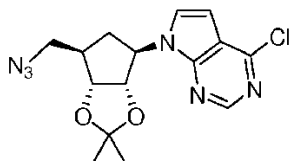
Una suspensión de (1R,2S,3R,5R)-3-((6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol bruto en 1,4-dioxano (160 ml) se trató con una disolución acuosa 1 M de HCl (30 ml, 30 mmoles) y se agitó a RT durante 69,5 h; la HPLC indicó la conversión limpia a un producto, la LC MS mostró masa para el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄OH acuoso concentrado (hasta pH 7), y los volátiles se eliminaron a vacío para producir una suspensión marrón, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI+) para C₁₂H₁₄ClN₃O₃ *m/z* 284,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₂H₁₄ClN₃O₃ *m/z* 282,2 (M-H)⁻, 328,2 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 1,947 min.). *Variación en la ruta de* J. Med. Chem. 10, 665 (1967).

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



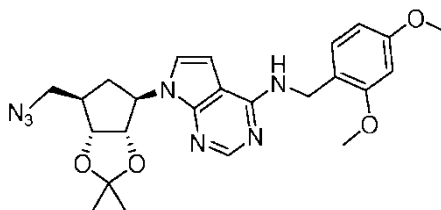
Una mezcla de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol bruto (10 g, ~20 mmoles, 54% puro mediante RMN) y 2,2-dimetoxipropano (100 ml, 800 mmoles) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (7,28 g, 38,3 mmoles), y la mezcla de reacción marrón amarillenta se agitó vigorosamente durante 1,25 h, en cuyo momento los únicos sólidos fueron un precipitado bronceado fino. La HPLC indicó la consumición casi completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ sólido (4,80 g, 57,1 mmoles). Los volátiles se eliminaron cuidadosamente *a vacío*, y la disolución acuosa marrón resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío* para producir una pasta bronceada. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 4 x 22 cm; 0-66% de EtOAc/hex) produjo el compuesto del título (4,38 g, 70%, una etapa) como una espuma vítrea incolora: MS (ESI+) para C₁₅H₁₈ClN₃O₃ *m/z* 324,2 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₅H₁₈ClN₃O₃ *m/z* 368,2 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 3,034 min.).

Etapa 5: Síntesis de 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



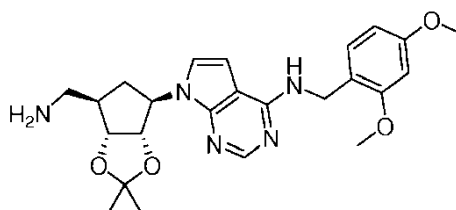
Se disolvió ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol (2,68 g, 8,28 mmoles) en THF (32 ml), se trató con PPh₃ (3,05 g, 11,6 mmoles), y la vasija de reacción se enfrió en un baño de hielo-salmuera. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo [DIAD] (2,3 ml, 12 mmoles) gota a gota vía una jeringa, y la mezcla se agitó durante 10 min. Una disolución de azida difenilfosfónica [DPPA] (2,50 ml, 11,6 mmoles) en THF (7,8 ml) se añadió gota a gota vía una jeringa para producir una mezcla blanquecina, que se agitó durante 21 h, dejando calentarse el baño de hielo hasta RT; la HPLC/LC MS indicó la consumición completa de material de partida y la formación de producto. A las 22,5 h, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 4 x 22 cm; 0-25% de EtOAc/hex) para producir el compuesto del título (2,27 g, 78%) como un aceite incoloro, transparente: MS (ESI+) para C₁₅H₁₇ClN₆O₂ *m/z* 349,2 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₅H₁₇ClN₆O₂ *m/z* 393,2 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 4,169 min.).

Etapa 6: Síntesis de 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Una disolución de 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina y 2,4-dimetoxibencilamina (1,2 ml, 7,8 mmoles) en 1-butanol (18,6 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,8 mmoles) y se calentó a 80°C durante 22 h; la HPLC/LC MS indicó ~90% de conversión al producto deseado. Los volátiles se eliminaron y la pasta marrón amarillenta se recogió en CH₂Cl₂ (90 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y con salmuera (1 x 45 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío* para producir un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 22 cm; 0-50% de EtOAc/hex) produjo el compuesto del título (2,23 g, 72%) como una espuma vítrea amarilla pálida: MS (ESI+) para C₂₄H₂₉N₇O₄ *m/z* 480,5 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₂₄H₂₉N₇O₄ *m/z* 524,3 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 3,551 min.).

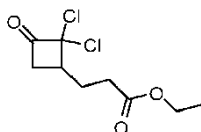
Etapa 7: Síntesis de 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



40

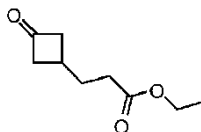
Una disolución de 7-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(azidometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (2,23 g, 4,65 mmoles) en THF (33 ml, 410 mmoles) se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con una disolución 1,0 M de trimetilfosfina en THF (9,3 ml, 9,3 mmoles). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT con agitación durante 1 h; según HPLC no quedaba material de partida. A las 1,5 h, se añadió agua (4,3 ml, 240 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h 15 min.; la TLC indicó un producto. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* para producir una pasta naranja claro. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (120 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y con salmuera (1 x 40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío* para producir un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 22 cm; 0-5% de NH₃ 7 N en CH₃OH/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,97 g, 53% a lo largo de 3 etapas) como una espuma incolora: MS (ESI+) para C₂₄H₃₁N₅O₄ *m/z* 454,3 (M+H)⁺; Pureza mediante HPLC >95 % (tiempo de ret., 2,541 min.).

Etapa 8: Síntesis de 3-(2,2-dicloro-3-oxociclobutil)propanoato de etilo



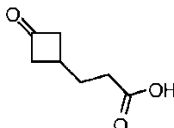
Una mezcla de éster etílico del ácido 4-pentenoico (7,07 g, 55,2 mmoles) y par de cinc-cobre (10,2 g, 140 mmoles) en éter dietílico (170 ml) y 1,2-dimetoxietano (25 ml) se trató gota a gota con cloruro de tricloroacetilo (25 g, 140 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción heterogénea rojiza se filtró a través de una almohadilla de celita, y la almohadilla se lavó con 300 ml de Et₂O. El filtrado se concentró hasta alrededor de la mitad del volumen original, y la fase orgánica se lavó con dos porciones de 150 ml de H₂O y una porción de 150 ml de NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MSO₄, se filtró y se concentró para producir un líquido marrón. El material se purificó mediante destilación *a vacío* (90-100°C @0,044 torr) para producir el compuesto del título (10,49 g, 80%) como un líquido amarillo claro: pureza mediante GC 95,8% (tiempo de ret., 4,92 min.).

Etapa 9: Síntesis de 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo



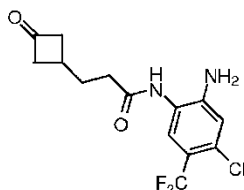
Una disolución de 3-(2,2-dicloro-3-oxociclobutil)propanoato de etilo (10,49 g, 43,87 mmoles) y cloruro de amonio (12 g, 220 mmoles) en metanol (310 ml, 7600 mmoles) se trató con pequeñas porciones de polvo de cinc (14 g, 220 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h después de cuyo tiempo la GC indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla con Et₂O. El filtrado se concentró *a vacío* para producir una disolución amarilla pálida. La disolución se diluyó con 200 ml de Et₂O y se lavó con 100 ml de agua. La capa acuosa separada se volvió a extraer con 100 ml de Et₂O, y la fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de agua/salmuera 1:1, 50 ml de agua, y 150 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MSO₄, se filtró y se concentró *a vacío* para producir el compuesto del título (4,49 g, 60%) como un aceite amarillo pálido que fue de pureza suficiente para usarlo en la etapa siguiente: pureza mediante GC >95% (tiempo de ret., 4,24 min.).

Etapa 10: Síntesis de ácido 3-(3-oxociclobutil)propanoico



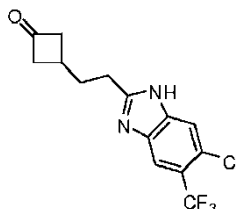
Una disolución de 3-(3-oxociclobutil)propanoato de etilo (200 mg, 1,18 mmoles) en metanol (4 ml) se trató con agua (0,75 ml) y con una disolución 2N de hidróxido de sodio (0,75 ml, 1,41 mmoles), y la disolución se calentó a 55°C hasta que el material de partida se consumió mediante TLC (25% de EA/hept). Después de 1 h se encontró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para eliminar el MeOH. La fase acuosa se diluyó con 2 ml de H₂O y se hizo ácida hasta pH 2 con HCl 1N. La disolución se saturó con NaCl y se extrajo con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (157 mg, 94%) como un aceite viscoso naranja claro que se usó como está en la etapa siguiente: pureza mediante GC 63,2% (tiempo de ret., 4,27 min.).

Etapa 11: Síntesis de *N*-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-oxociclobutil)propanamida



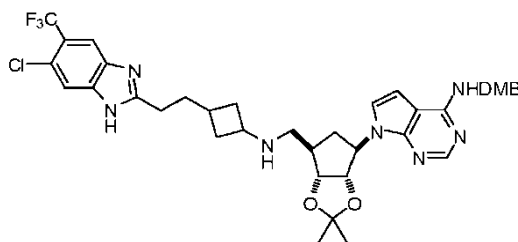
Una disolución de ácido 3-(3-oxociclobutil)propanoico (157 mg, 0,696 mmoles) y 4-cloro-5-(trifluorometil)benzo-1,2-diamina (146 mg, 0,696 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se enfrió a 0°C. La disolución se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,364 ml, 2,09 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (291 mg, 0,765 mmoles) en una porción. La disolución se dejó agitar y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 40 h, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a alto vacío. El líquido marrón que queda se recogió en 25 ml de EA y 15 ml de NaHCO₃ sat./H₂O 1/1 y se extrajo. La fase acuosa se lavó con dos porciones de 15 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó con porciones de 30 ml de H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MSO₄, se filtró y se concentró para producir aceite viscoso/cristal marrón bronceado. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de gel sílice, 50-80% de EA/hept) para producir el compuesto del título (72 mg, 31%) como una espuma vítrea/firme ligeramente bronceada: MS (ESI+) para C₁₄H₁₄ClF₃N₂O₂ m/z 335,2 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₄ClF₃N₂O₂ m/z 333,3 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC 78,2% (tiempo de ret., 3,56 min.).

Etapa 12: Síntesis de 3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutanona



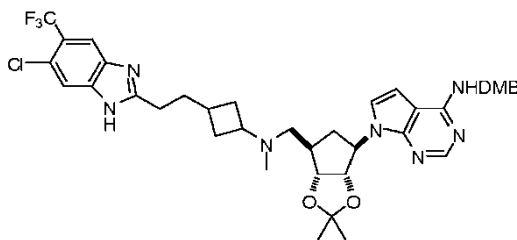
Se recogió N-(2-amino-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-oxociclobutil)propanamida (72 mg, mmoles) en ácido acético (3,2 ml), y la disolución se calentó a 65°C durante 26 h, tras lo cual la HPLC indicó que el material de partida se había consumido y se había formado un nuevo producto. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente se eliminó a alto vacío. El residuo marrón claro se recogió en 20 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con porciones de 10 ml de NaHCO₃ sat. y H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un cristal marrón claro. El material bruto se purificó mediante TLC prep. (placa de TLC prep. de 20 cm x 20 cm x 1,0 mm, 3% de MeOH/EA) para producir el compuesto del título (45 mg, 66%) como un cristal bronceado: MS (ESI+) para C₁₄H₁₂ClF₃N₂O m/z 317,2 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₁₄H₁₂ClF₃N₂O m/z 315,2 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC 84,1% (tiempo de ret., 2,98 min.).

Etapa 13: Síntesis de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (80 mg, 0,18 mmoles) y 3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutanona (45 mg, 0,14 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2,4 ml) se trató gota a gota con ácido acético (10 ul, 0,18 mmoles). La disolución se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmoles) en una porción y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta su terminación mediante HPLC. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 10 ml de NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó con 10 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme bronceada clara. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25 g de gel de sílice; 5% de NH₃ 7N en CH₃OH/CHCl₃) para producir el compuesto del título (76 mg, 71%) como una espuma vítrea/firme incolora: MS (ESI+) para C₃₈H₄₃ClF₃N₇O₄ m/z 754,3 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₃₈H₄₃ClF₃N₇O₄ m/z 752,3 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC 90,5% (tiempo de ret., 3,24 min.).

Etapa 14: Síntesis de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



5 Una disolución de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (76 mg, 0,10 mmoles) en metanol (2,5 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (84 mg, 1,3 mmoles). El pH de la disolución se ajustó hasta ~6 mediante la adición gota a gota de una disolución al 10% (v/v) de ácido acético glacial en metanol. La mezcla se trató con formaldehído acuoso al 37% (0,12 ml, 1,7 mmoles) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta su terminación mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción estaba terminada, y la mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol. La disolución acuosa que quedaba se diluyó con 7 ml de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 10 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir una espuma firme/vítrea incolora. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice; 4% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (62 mg, 80%) como un cristal incoloro: MS (ESI+) para C₃₉H₄₅ClF₃N₇O₄ *m/z* 768,0 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₃₉H₄₅ClF₃N₇O₄ *m/z* 766,3 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC 92,1% (tiempo de ret., 3,29 min.).

Etapa 15: Síntesis del Compuesto 7

Se disolvió 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,078 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (3,6 ml) y agua (0,4 ml) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 3 h a temperatura ambiente, la HPLC indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción ahora muy rosa se concentró. El residuo se recogió en 10 ml de MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces, y el residuo se colocó a alto vacío durante 1 h. El material se recogió en 7 ml de MeOH y se trató con 120 mg de K₂CO₃ y diez gotas de agua. La mezcla se dejó agitar durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una fritta fina, los sólidos se lavaron con 10 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para producir un sólido casi incoloro. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30 g de gel de sílice; 10-15% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el Compuesto 7 (31 mg, 69%) como una espuma vítrea/firme incolora: MS (ESI+) para C₂₇H₃₁ClF₃N₇O₂ *m/z* 578,3 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₂₇H₃₁ClF₃N₇O₂ *m/z* 576,4 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 2,57 min.); ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOD) δ_H 8,06 (s, 1 H), 7,89 (d, J=2,07 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=2,28 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J=3,42, 1,76 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,33 (t, J=6,84 Hz, 1 H), 3,89 (q, J=5,25 Hz, 1 H), 3,03 (m, 0,5 H), 2,89 (m, 2 H), 2,70 (m, 0,5 H), 2,49 (m, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,27 (s a, 2 H), 2,16 (d, J=7,26 Hz, 4 H), 2,06 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H).

Ejemplo 8: Síntesis de los Compuestos 8-140

35 Los Compuestos 8-140 se sintetizaron mediante métodos similares a los descritos para los Ejemplos 1-7 o mediante los esquemas de reacción representados en los esquemas generales. Más abajo se proporcionan descripciones detalladas de cómo se prepararon algunos de ellos. En la Tabla 1 o en los Ejemplos proporcionados aquí se proporcionan los datos de MS y RMN de los Compuestos 2-140.

40 Compuesto 8: 1-(3-(((2R,3S,4R,SR)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea

(3-Oxociclobutil)carbamato de bencilo

45 A una disolución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1,0 g, 8,77 mmoles) y DIEA (1,92 g, 14,92 mmoles) en tolueno (8 ml) se añadió DPPA (2,89 g, 10,52 mmoles) a rt. La mezcla se calentó hasta 60°C en argón durante 3 h, después se añadió alcohol bencilico (1,14 g, 10,52 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C toda la noche. La reacción se concentró, el residuo se purificó mediante SGC (PE:EA = 8:1) para producir el compuesto deseado (240 mg, rendimiento 50%). ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ_H 7,38-7,33 (m, 5H), 5,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,34-4,33 (s a, 1 H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,10-3,07 (s a, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): 220,2 [M+1]⁺.

(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)carbamato de bencilo

5 A una disolución de 9-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metilamino)metil)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (190 mg, 0,59 mmoles) y (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo (240 mg, 1,37 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió $Ti[OCH(CH_3)_2]_4$ (216 mg, 0,59 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se añadió $NaCNBH_3$ (95 mg, 1,52 mmoles), la reacción se agitó a rt toda la noche. La reacción se filtró y se evaporó, el residuo se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto deseado (90 mg, rendimiento 29%).

1H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 5H), 6,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 524,3 $[M+1]^+$.

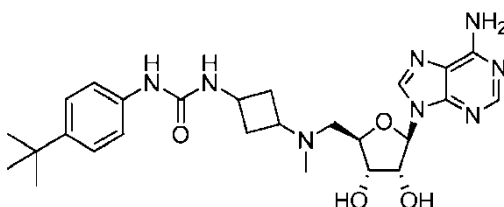
10 N1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-N1-metilciclobutano-1,3-diamina

15 A una disolución de (3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)carbamato de bencilo (190 mg, 0,17 mmoles) y $Pd(OH)_2$ (14 mg, 0,1 mmoles) en MeOH (5 ml) se cargó con H_2 . La reacción se agitó a 35°C durante 5 h. La reacción se filtró con Celite y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) hasta el compuesto deseado (28 mg, rendimiento 42%). 1H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,51 (dd, $J = 6,5$ y 2,0 Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,0$ y 3,5 Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,66 (q, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,48 (q, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 390,2 $[M+1]^+$.

20 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea

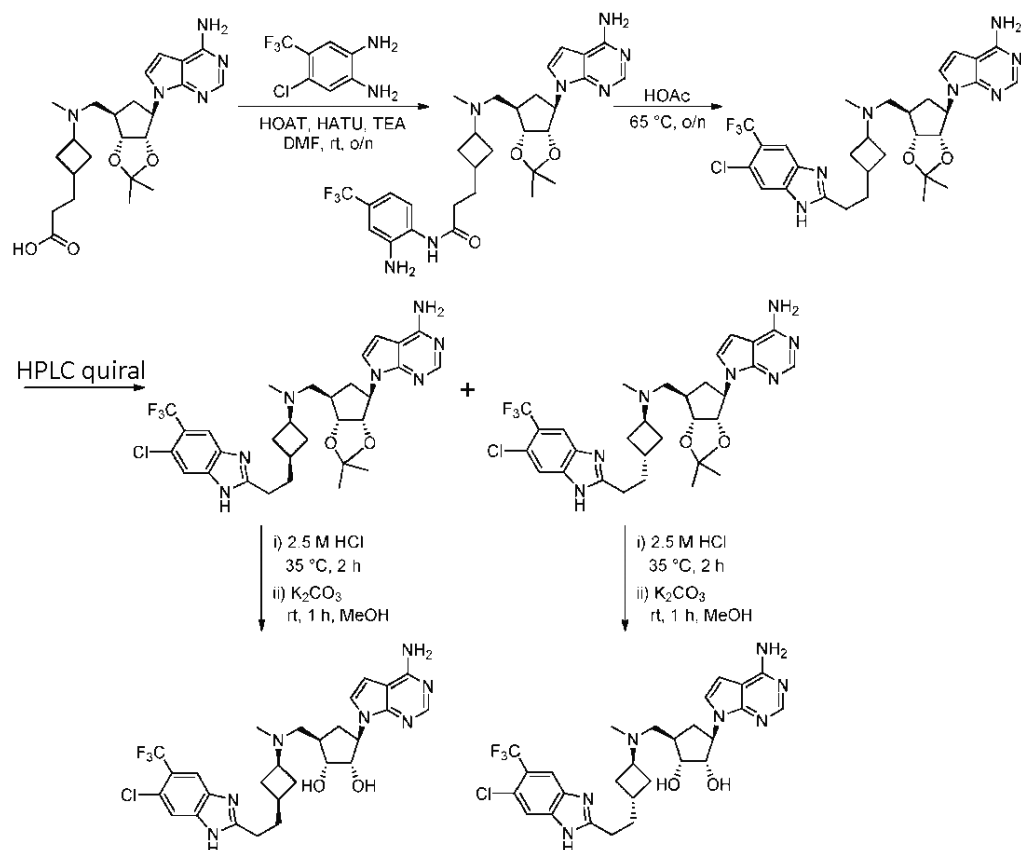
25 A una disolución de N1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-N1-metilciclobutano-1,3-diamina (28 mg, 0,072 mmoles) y TEA (22 mg, 0,22 mmoles) en THF (3 ml) se añadió gota a gota 1-terc-butil-4-isocianatobenceno (18 mg, 0,11 mmoles) en DCM (0,5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó mediante TLC prep. (dos veces, DCM:MeOH:NH₄OH = 300:30:8, V/V) para obtener el compuesto deseado (28 mg, rendimiento: 88%) como un sólido blanco pálido. 1H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 6,25 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,52-5,50 (m, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 9 H) ppm; ESI-MS (m/z): 565,3 $[M+1]^+$.

30 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea



35 Una disolución de 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)-3-(4-(terc-butil)fenil)urea (125 mg, 0,23 mmoles) en TFA (0,90 ml) y 0,10 ml de agua se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (5 ml), y se añadió gota a gota K_2CO_3 (60 mg) en 0,5 ml de agua. La reacción se agitó a rt durante 0,5 h y se concentró para obtener el residuo, que se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH:NH₄OH = 300:30:8, V/V) para obtener el compuesto deseado (75 mg, rendimiento: 65%) como un sólido blanco pálido. 1H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,00-5,99 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,27 (s, 9 H) ppm; ESI-MS (m/z): 525,3 $[M+1]^+$.

Compuestos 9 y 12



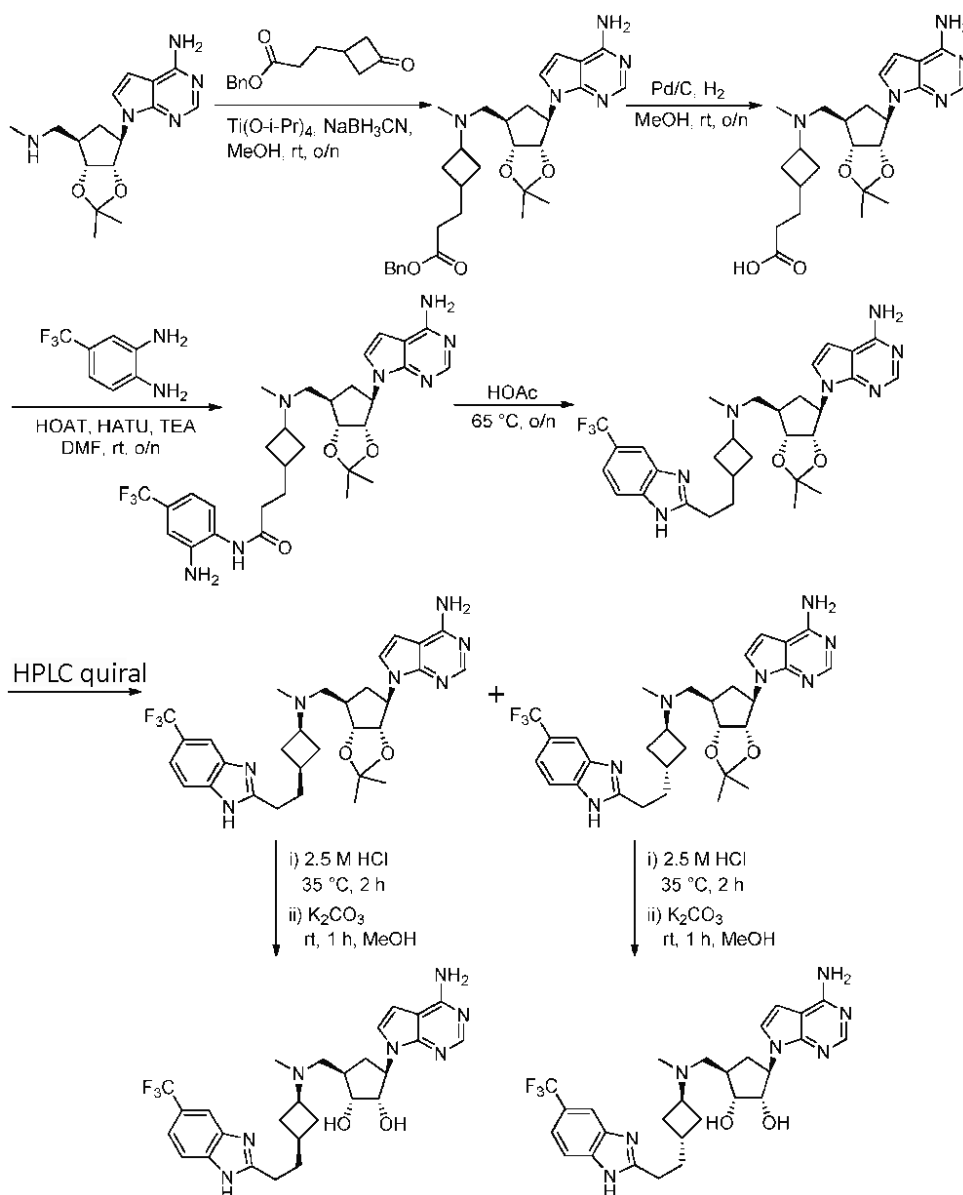
Compuesto 9: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol:

5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H) ppm; LC-MS (m/z): 578,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuesto 12: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol:

10 ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 7,0$ y $6,0$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 8H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H) ppm; LC-MS (m/z): 578,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuestos 10 y 11



Compuesto 10: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol:

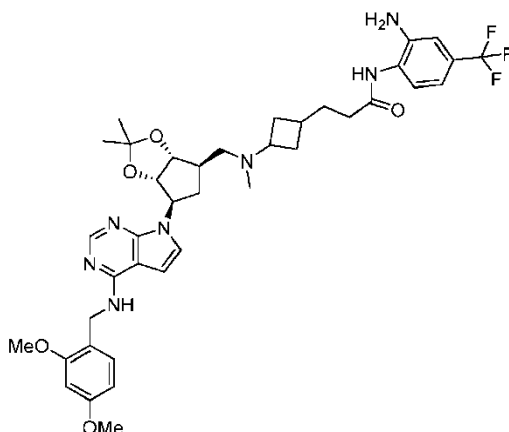
5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,48-2,26 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 544,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuesto 11: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol:

10 ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,01-3,0 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,48-2,03 (m, 13H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 1H) ppm; LC-MS (m/z): 544,3 $[\text{M}+1]^+$.

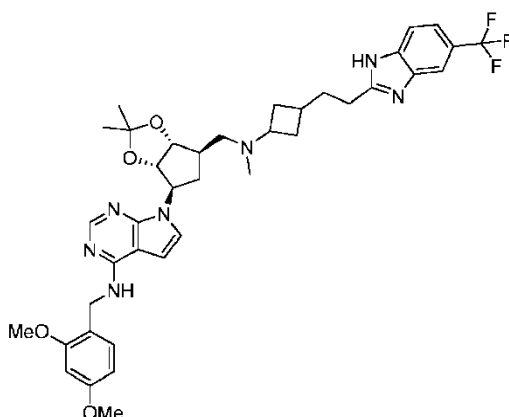
Compuesto 13: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

15 N-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida



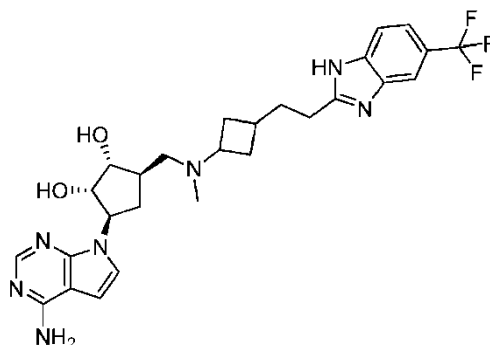
Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,44 g, 1,2 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (460 mg, 0,77 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La reacción se agitó toda la noche a RT, después se añadió NaHCO₃ parcialmente concentrado (saturado). La capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron con MSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para dar el compuesto deseado (0,34 g) como un sólido.

N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



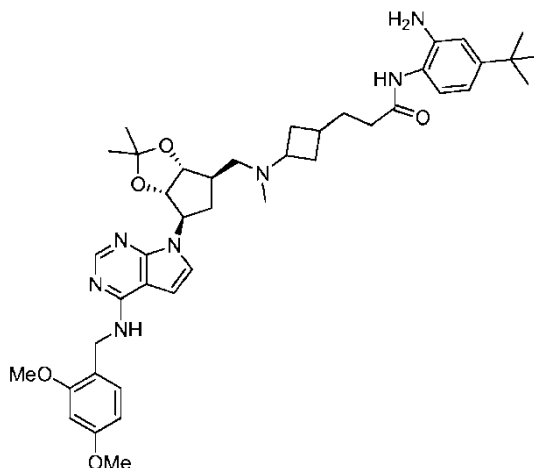
Se agitaron N-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,38 g, 0,50 mmoles) y ácido acético (5 ml) toda la noche a 65°C. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol seguido de 1 hora a alto vacío. El residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ (saturado) y DCM. La capa acuosa se extrajo (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MSO₄, se filtraron, se concentraron y después se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para producir una espuma blanquecina.

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



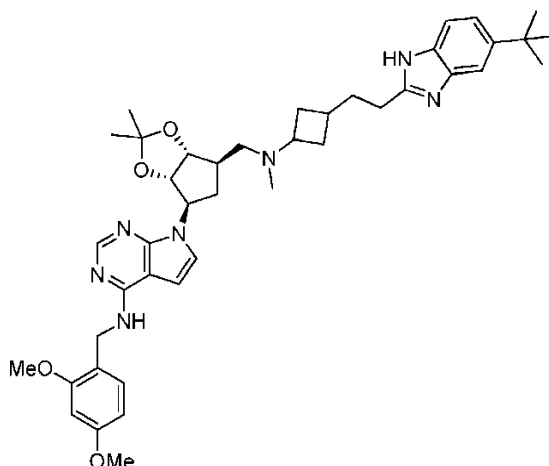
Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una mezcla de agua (0,5 ml) y N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,31 g, 0,42 mmoles) a RT. La reacción se dejó continuar toda la noche cuando se paralizó con trietilsilano (0,13 ml, 0,84 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM/MeOH (10:1). La capa acuosa se extrajo (3x) más con DCM/MeOH (10:1), y los orgánicos combinados se secaron sobre MSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 87:13) para dar el compuesto deseado (0,12 g) como una espuma/goma blanquecina. MS (ESI⁺) para C₂₇H₃₂F₃N₇O₂ m/z 544,5 [M+H]⁺; MS (ESF) para C₂₇H₃₂F₃N₇O₂ m/z 542,3 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >85% (tiempo de ret., 2,418 min.). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,078 (s, 1H), 7,812 (s, 1H), 7,654 - 7,634 (m, 1H), 7,507 - 7,487 (m, 1H), 7,229 - 7,214 (m, 1H), 6,617 - 6,608 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,361 - 4,322 (m, 1H), 3,927 - 3,887 (m, 1H), 3,062 - 3,024 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 2,944 - 2,873 (m, 2H), 2,758 - 2,554 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 2,554 - 2,507 (m, 1H), 2,447 - 2,351 (m, 2H), 2,291 - 2,263 (m, 2H), 2,194 - 2,054 (m, 6H), 1,960 - 1,887 (m, 3H), 1,686 - 1,480 (m, 2H). Tiempo de retención :2,418 Condiciones de HPLC: columna Agilent Zorbax Exlipse XDB-C18, 4,6 X 50 mm (empaquetamiento de 1,8 μm), Disolvente A- agua (0,1% de TFA), Disolvente B- acetoniitrilo (0,07% de TFA), gradiente durante 6 min. desde 5 hasta 95% de B; mantenimiento durante 1 min.; después reciclar.

Compuesto 14: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida



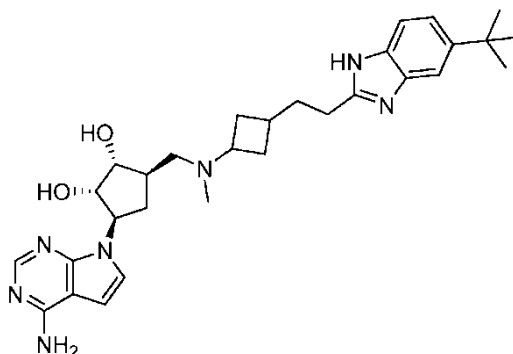
Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,44 g, 1,2 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (460 mg, 0,77 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,6 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,15 g, 0,93 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 60 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. Se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para producir un sólido (0,24 g).

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,24 g, 0,32 mmoles) en ácido acético (5 ml, 90 mmoles) se agitó toda la noche a 60°C. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se repartió entre Na₂CO₃ (2N) y DCM. La capa acuosa se extrajo 3x con DCM, y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N, en MeOH 94:6) para producir el compuesto deseado (0,20 g) como un sólido.

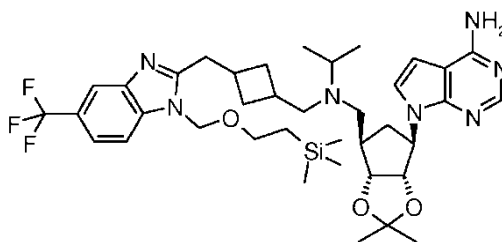
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una mezcla de agua (0,5 ml) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,20 g, 0,28 mmoles) a RT. La reacción se dejó continuar toda la noche, tras lo cual se paralizó con trietilsilano (0,088 ml, 0,55 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM/MeOH (10:1). El acuoso se extrajo 3x más con DCM/MeOH (10:1), y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MH₃ 7N en MeOH 87:13) para dar el producto deseado como una espuma blanquecina (0,060 g). MS (ESI⁺) para C₃₀H₄₁N₇O₂ m/z 532,3 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₀H₄₁N₇O₂ m/z 530,4 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >94% (tiempo de ret., 2,723 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,079 (s, 1H), 7,500 (s, 1H), 7,418 - 7,398 (m, 1H), 7,310 - 7,307 (m, 1H), 7,230 - 7,216 (m, 1H), 6,619 - 6,610 (m, 1H), 4,355 - 4,316 (m, 1H), 3,926 - 3,887 (m, 1H), 3,088 - 3,017 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 2,879 - 2,809 (m, 2H), 2,745 - 2,685 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 2,532 - 2,512 (m, 1H), 2,446 - 2,373 (m, 2H), 2,294 - 2,276 (m, 2H), 2,202 - 2,012 (m, 5H), 1,685 - 1,603 (m, 1H), 1,545 - 1,504 (m, 1H), 1,383 (s, 1H). Tiempo de retención :2,723 mins Condiciones de HPLC: columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6 X 50 mm (empaquetamiento de 1,8 μm), Disolvente A- agua (0,1% de TFA), Disolvente B- acetonitrilo (0,07% de TFA) gradiente durante 6 min. desde 5 hasta 95% de B; mantenimiento durante 1 min.; después reciclaje.

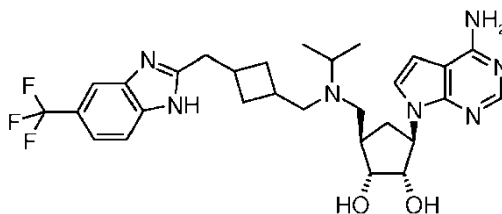
Compuesto 15: (1R,2S,3R,5R)-3-{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-5-[[propan-2-il]({4-[5-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]butil})amino]metil]ciclopentano-1,2-diol

Etapa 1: 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[[propan-2-il]({4-[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il]butil})amino]metil]-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carbaldehído (243 mg, 0,59 mmoles), 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-[(propan-2-ilamino)metil]-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,49 mmoles) y MgSO₄ (710 mg, 5,90 mmoles) en DCE (10 ml) se agitó durante 15 min. Después se añadió STAB (175 mg, 0,83 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h a RT. La reacción se monitorizó mediante LCMS, después de 1 h no se observó amina. Se añadió NaHCO₃ sat. (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Después se añadió salmuera (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:99 - 4:96) dio el producto deseado (170 mg, 47 %) como un aceite; MS (ESI⁺) para C₃₈H₅₄F₃N₇O₃Si *m/z* 742,40 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,78 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm -0,25 - 0,11 (9 H, m), 0,66 - 1,04 (8 H, m), 1,17 - 1,48 (5 H, m), 1,49 - 1,61 (3 H, m), 1,77 - 2,04 (2 H, m), 2,19 - 2,37 (5 H, m), 2,37 - 2,51 (2 H, m), 2,52 - 2,80 (2 H, m), 2,81 - 2,91 (1 H, m), 2,91 - 3,22 (2 H, m), 3,34 - 3,79 (2 H, m), 4,29 - 4,52 (1 H, m), 4,78 - 5,12 (2 H, m), 5,28 - 5,70 (4 H, m), 6,34 (1 H, d, *J*=3,63 Hz), 6,80 - 7,16 (1 H, m), 7,29 - 7,71 (2 H, m), 7,71 - 8,11 (1 H, m), 8,11 - 8,46 (1 H, m)

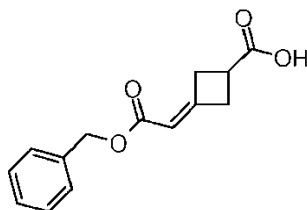
Etapa 2. (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-[[propan-2-il]({4-[5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]butil)amino]metil]ciclopentano-1,2-diol



Se añadió lentamente HCl 12N (3 ml) a una disolución de 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-((propan-2-il)[(3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)amino]metil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,23 mmoles) en MeOH (3 ml) y se agitó a 40°C durante 2,5 h. La reacción se monitorizó mediante LCMS, después de 2,5 h no se observó material de partida. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se basificó con NH₃ 7N en MeOH. Éste se evaporó entonces hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:9) dio el producto deseado (100 mg, 76 %) como un sólido blanco; MS (ESI⁺) para C₂₉H₃₆F₃N₇O₃ *m/z* 572,40 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 99% (tiempo de ret., 2,17 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 0,78- 1,19 (6 H, m), 1,35 - 1,69 (2 H, m), 1,80-2,04 (1H, m), 2,11 - 2,87 (10 H, m), 2,88 - 3,18 (3 H, m), 3,79 - 4,06 (1 H, m), 4,15 - 4,47 (1 H, m), 4,82 - 5,12 (1 H, m), 6,43 - 6,77 (1 H, m), 7,19 (1 H, d, *J*=3,47 Hz), 7,47 (1 H, d, *J*=8,35 Hz), 7,63 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,95 - 8,24 (1H, m).

Compuesto 18: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-((metil[3-[[5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)metil]amino]metil]ciclopentano-1,2-diol

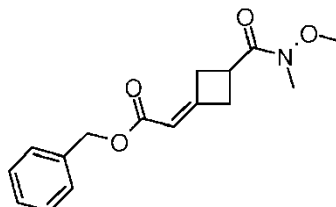
Etapa 1: ácido 3-[2-(benciloxi)-2-oxoetiliden]ciclobutano-1-carboxílico



Una mezcla de ácido ciclobutanona-3-carboxílico (5 g, 43,82 mmoles), 2-(dimetoxifosforil)acetato de bencilo (13,58 g, 52,59 mmoles), LiOH (4,20 g, 23,95 mmoles) y tamices moleculares activados 3Å (25 g, en forma de polvo) en THF (250 ml) se calentó hasta reflujo bajo nitrógeno durante 4 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT, y se añadieron EtOAc (100 ml) seguido de HCl (1N, 100 ml). Esta mezcla se filtró a través de celita. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite incoloro. La cromatografía ultrarrápida seca sobre

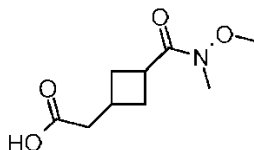
SiO₂, eluyendo con hept:EtOAc desde 7:3 hasta 1:1 dio el producto deseado como un aceite incoloro (5,2 g, 39%); MS (ESI⁺) para C₁₄H₁₄O₄ *m/z* 269,05 [M+Na]⁺; MS (ESI⁻) para C₁₄H₁₄O₄ *m/z* 245,15 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC 81% (tiempo de ret., 1,85 min.); ¹H RMN (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 2,95 - 3,62 (5 H, m), 4,96 - 5,31 (2 H, m), 5,75 (1 H, t, *J*=2,21 Hz), 7,27 - 7,45 (5 H, m).

5 Etapa 2. 2-{3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutiliden}acetato de bencilo



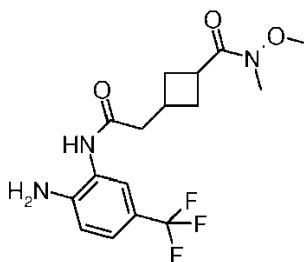
A una disolución enfriada con hielo de ácido 3-[2-(benciloxi)-2-oxoetiliden]ciclobutano-1-carboxílico (2,0 g, 8,12 mmoles), *N*-metil-morfolina (2,70 ml, 24,36 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (1,70 ml, 12,99 mmoles) gota a gota durante 5 min. Después de 5 min. adicionales, se añadió hidrocloreuro de metoxi(metil)amina (1,58 g, 16,24 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche mientras se dejó calentar hasta RT. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (30 ml), se lavó con HCl 0,1N (50 ml) después con NaHCO₃ sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:heptanos desde 1:9 hasta 3:7 dio el producto deseado (1,54 g, 65 %); MS (ESI⁺) para C₁₆H₁₉NO₄ *m/z* 290,10 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,86 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 2,96 (1 H, ddd, *J*=16,98, 8,79, 1,81 Hz), 3,17 - 3,30 (4 H, m), 3,30 - 3,48 (2 H, m), 3,51 - 3,63 (1 H, m), 3,64 - 3,75 (3 H, m), 5,15 (2 H, s), 5,73 (1 H, quin, *J*=2,25 Hz), 7,29 - 7,42 (5 H, m).

Etapa 3. ácido 2-{3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutil}acético



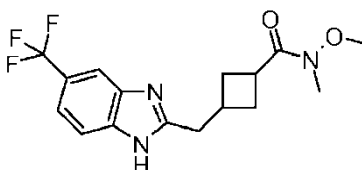
Se añadió paladio sobre carbón (10%, 0,1 g) a una disolución de 2-{3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutiliden}acetato de bencilo (1,54 g, 5,32 mmoles) en EtOH (20 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite incoloro (1,04 g, 89%); MS (ESI⁺) para C₉H₁₅NO₄ *m/z* 202,00 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₉H₁₅NO₄ *m/z* 200,05 [M-H]⁻; la HPLC purity 92% (tiempo de ret., 1,10 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm 1,84 - 2,08 (2 H, m), 2,28 - 2,53 (4 H, m), 2,56 - 2,72 (1 H, m), 3,06 - 3,22 (3 H, m), 3,38 - 3,56 (1 H, m), 3,68 (3 H, d, *J*=8,04 Hz).

25 Etapa 4i. 3-({[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida



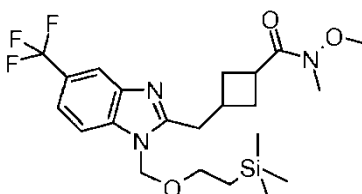
Se añadió TEA (1,49 ml, 10,70 mmoles) a una suspensión de ácido 2-{3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutil}acético, EDC.HCl 1,18 g, 6,20 mmoles), HOBt.xH₂O (0,77 g, 5,69 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C, y se agitó durante 5 min. antes de la adición de 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (1,04 g, 10,34 mmoles). Se agitó durante otros 20 min. a 0°C, después se dejó calentar hasta RT. La reacción se monitorizó mediante LC MS, después de 2 horas la mezcla de reacción se lavó con HCl 1N (50 ml) y después con NaHCO₃ sat. (50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc dio el producto deseado (0,83 g, 44%) como un sólido beige; MS (ESI⁺) para C₁₆H₂₀N₃O₃ *m/z* 360,00 [M+H]⁺; la HPLC purity 90% (tiempo de ret., 1,64 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm 2,02 - 2,16 (2 H, m), 2,31 - 2,68 (4 H, m), 2,69 - 2,88 (1 H, m), 3,18 (3 H, d, *J*=4,41 Hz), 3,36 - 3,59 (1 H, m), 3,65 - 3,76 (3 H, m), 6,81 - 6,97 (1 H, m), 7,02 - 7,27 (1 H, m), 7,28 - 7,48 (1 H, m).

Etapa 4ii. *N*-metoxi-*N*-metil-3-{{[5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}-ciclobutano-1-carboxamida



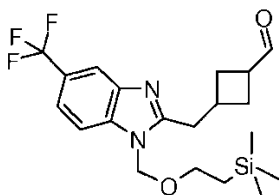
Una disolución de la 3-((2-amino-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)metil)-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (0,82 g, 2,29 mmoles) en AcOH (10 ml) se calentó hasta reflujo (~125°C) mientras se agita durante 2,5 h. La reacción se monitorizó mediante LC MS. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y después se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con MeOH:DCM (2:98 - 5:95) para dar un aceite amarillo-marrón (0,75 g, 94%); MS (ESI⁺) para C₁₆H₁₈F₃N₃O₂ *m/z* 342,10 [M+H]⁺; la HPLC purity 97% (tiempo de ret., 1. 40 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm 1,96 - 2,17 (2 H, m), 2,27 - 2,55 (2 H, m), 2,66 - 2,92 (1 H, m), 2,97 - 3,15 (2 H, m), 3,15 - 3,22 (3 H, m), 3,32 - 3,62 (1 H, m), 3,63 - 3,73 (3 H, m), 7,37 - 7,53 (1 H, m), 7,53 - 8,00 (2 H, m).

Etapa 5. *N*-metoxi-*N*-metil-3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carboxamida



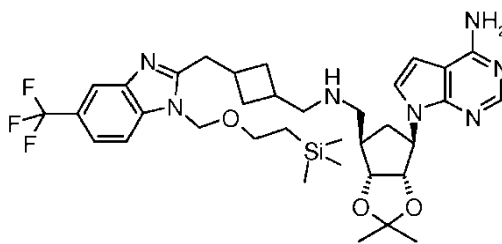
Se añadió K₂CO₃ (381 mg, 2,76 mmoles), seguido de SEM-Cl (430 μl, 2,43 mmoles) a una disolución de la *N*-metoxi-*N*-metil-3-[[5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carboxamida (754 mg, 2,21 mmoles) en DMF (10 ml) a RT y se agitó toda la noche. La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml), con salmuera (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite naranja transparente. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:heptanos (1:1 - 1) dio los productos deseados como aceites beige como un único regioisómero (217 mg, 21%); MS (ESI⁺) para C₂₂H₃₂F₃N₃O₃Si *m/z* 472,55 [M+H]⁺; la HPLC purity 99% (tiempo de ret., 2,37 min.); ¹H RMN (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm -0,31 - 0,22 (9 H, m), 0,83 - 1,00 (2 H, m), 2,03 - 2,25 (2 H, m), 2,30 - 2,74 (2 H, m), 2,85 - 3,14 (3 H, m), 3,18 (3 H, s), 3,32 - 3,60 (3 H, m), 3,61 - 3,72 (3 H, m), 5,52 (2 H, s), 7,51 (1 H, dd, *J*=8,38, 1,22 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, *J*=8,53 Hz) y como una mezcla de regioisómeros (280 mg, 27%); C₂₂H₃₂F₃N₃O₃Si *m/z* 472,55 [M+H]⁺; la HPLC purity 72% & 21% (tiempo de ret., 2,39 & 2,36 min.); ¹H RMN (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0,08 - -0,01 (9 H, m), 0,81 - 0,99 (2 H, m), 1,94 - 2,24 (2 H, m), 2,38 - 2,74 (2 H, m), 2,90 - 3,14 (3 H, m), 3,14 - 3,22 (3 H, m), 3,33 - 3,63 (3 H, m), 3,63 - 3,70 (3 H, m), 5,40 - 5,64 (2 H, m), 7,40 - 7,74 (2 H, m), 7,75 - 8,14 (1 H, m).

Etapa 6. 3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carbaldehído



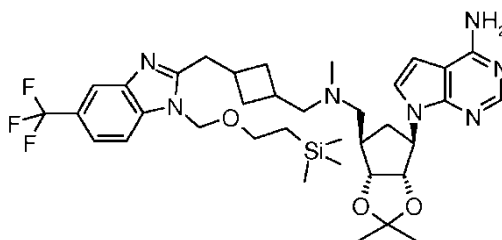
Se añadió gota a gota DIBAL (0,69 ml, 0,69 mmoles, 1M en THF) a una disolución de *N*-metoxi-*N*-metil-3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carboxamida en THF a -10°C mientras se agita. La reacción se continuó durante 3 horas a -10°C. La mezcla de reacción se vertió en sal de Rochelle ac. sat. (20 ml), se diluyó con Et₂O (50 ml) y se agitó durante 30 min. Ésta se separó entonces, y la capa orgánica se lavó con sal de Rochelle (30 ml), con NaHCO₃ sat. (30 ml) y con salmuera (30 ml). Ésta se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar una goma incolora (190 mg, 87%); MS (ESI⁺) para C₂₀H₂₇F₃N₂O₂Si *m/z* 413,6 [M+H]⁺; la HPLC purity 87% (tiempo de ret., 2,25 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm -0,10 - 0,09 (9 H, m), 0,88 - 1,00 (4 H, m), 1,63 - 1,97 (2 H, m), 2,07 - 2,23 (2 H, m), 2,24 - 2,37 (0 H, m), 2,37 - 2,42 (1 H, m), 2,43 - 2,66 (2 H, m), 2,93 - 3,34 (4 H, m), 5,49 - 5,61 (2 H, m), 7,16 - 7,31 (2 H, m), 7,32 - 7,32 (2 H, m), 7,49 - 7,61 (1 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, *J*=8,35 Hz).

Etapa 7. 7-[[3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*]-2,2-dimetil-6-[[[3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil]metil]amino]metil]-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



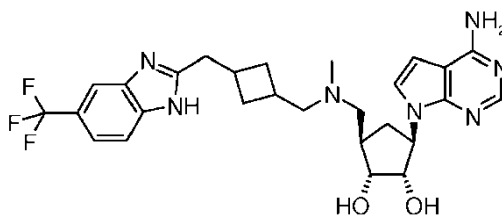
Una disolución de 3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutano-1-carbaldehído (190 mg, 0,46 mmoles), (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-(aminometil)ciclopentano-1,2-diol (140 mg, 0,46 mmoles) y MgSO₄ (554 mg, 4,61 mmoles) en DCE (10 ml) se agitó durante 15 min. Después se añadió STAB (137 mg, 0,645 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó. La reacción se monitorizó mediante LCMS, tras de lo cual no se observó amina. Se añadió NaHCO₃ sat. (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Se añadió salmuera (10 ml) a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:99 - 5:95) dio el producto deseado como un sólido espumoso rosa. Las fracciones mixtas se combinaron y se purificaron en una placa de TLC prep. eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (2 x 4:96) para dar un total de 170 mg, 53%. MS (ESI⁺) para C₃₅H₄₈F₃N₇O₃Si *m/z* 700 [M+H]⁺; la HPLC purity 100% (tiempo de ret., 1,79 min.); ¹H RMN (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm -0,26 - 0,16 (9 H, m), 0,72 - 0,97 (2 H, m), 1,30 (3 H, s), 1,38 - 1,60 (5 H, m), 1,91 - 2,59 (8 H, m), 2,60 - 3,27 (6 H, m), 3,35 - 3,70 (2 H, m), 4,52 (1 H, t, *J*=5,94 Hz), 4,78 - 5,20 (4 H, m), 5,39 - 5,66 (2 H, m), 6,36 (1 H, d, *J*=3,65 Hz), 7,03 (1 H, d, *J*=3,65 Hz), 7,42 - 7,59 (1 H, m), 7,69 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, *J*=8,53 Hz), 8,32 (1 H, s).

Etapa 8. 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-({metil[[3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)metil]amino]metil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Se añadió formaldehído (36 μl, 0,49 mmoles, 37%_(ac.)) a una disolución de 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-({[3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)metil]amino]metil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en MeOH (5 ml) y THF (5 ml), y la reacción se agitó a RT durante 30 min. Se añadió NaCNBH₃ (18 mg, 0,29 mmoles) en porciones, y la reacción se agitó durante otras 2 horas a RT, tras lo cual la LC MS mostró que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), los orgánicos combinados se secaron entonces sobre Na₂SO₄, y se concentraron. La purificación mediante TLC prep., eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (5:95) dio el producto deseado (114 mg, 66%) como un aceite incoloro; MS (ESI⁺) para C₃₆H₅₀F₃N₇O₃Si *m/z* 714,45 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,77 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm -0,14 - 0,05 (9 H, m), 0,85 - 0,99 (2 H, m), 1,18 - 1,35 (3 H, m), 1,37 - 1,53 (2 H, m), 1,52 - 1,64 (3 H, m), 1,89 - 2,15 (3 H, m), 2,18 - 2,28 (2 H, m), 2,29 - 2,70 (6 H, m), 2,72 - 2,96 (1 H, m), 2,97 - 3,20 (2 H, m), 3,48 (3 H, s), 3,50 - 3,58 (2 H, m), 4,37 - 4,58 (1 H, m), 4,85 - 5,05 (2 H, m), 5,11 - 5,38 (2 H, m), 5,41 - 5,57 (2 H, m), 6,35 (1 H, d, *J*=3,63 Hz), 6,84 - 7,19 (1 H, m), 7,50 (1 H, d, *J*=8,35 Hz), 7,68 (1 H, s), 7,78 (1 H, d, *J*=8,35 Hz), 8,13 - 8,52 (1H, m)

Etapa 9. (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-({metil[[3-[[5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)metil]amino]metil]ciclopentano-1,2-diol



Una disolución de HCl en MeOH (1:1, 3 ml) se añadió a 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-({metil[[3-[[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil]ciclobutil)metil]amino]metil)-

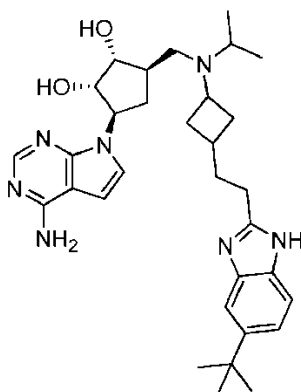
hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina a 0°C y se agitó. Después, ésta se agitó inmediatamente a 40°C durante 4 h (la reacción se monitorizó mediante LCMS). La reacción se continuó durante otra 1 h. La LCMS mostró todavía 30% de SM desprotegida con acetal. Se añadió 1 ml adicional de HCl (36% ac.) a la mezcla de reacción y se continuó a 40°C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se evaporó entonces a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) + MeOH (1 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante TLC prep., eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:9); MS (ESI⁺) para C₂₇H₃₂F₃N₇O₂ *m/z* 544 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 96% (tiempo de ret., 2,03 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm 1,47 - 1,58 (1 H, m), 1,58 - 1,69 (1 H, m), 1,87 - 2,12 (1 H, m), 2,12 - 2,54 (10 H, m), 2,53 - 2,91 (3 H, m), 2,93 - 3,15 (2 H, m), 3,88 - 4,08 (1 H, m), 4,32 (1 H, dd, *J*=7,57, 6,15 Hz), 4,88 - 5,01 (1 H, m), 6,59 (1 H, d, *J*=3,63 Hz), 7,20 (1 H, d, *J*=3,63 Hz), 7,42 - 7,53 (1 H, m), 7,63 (1 H, d, *J*=8,20 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,95 - 8,22 (1 H, m).

Compuesto 19: 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (490 mg, 0,79 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (155 mg, 0,946 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8,1 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,453 ml, 2,60 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (449 mg, 1,18 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, y el residuo se repartió entre 50 ml de EtOAc y 50 ml de H₂O/NaHCO₃ sat. 1/1. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con porciones de 30 ml de H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma vítrea/firme. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 4% de N NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el intermedio deseado como una mezcla de regioisómeros amídicos (400 mg).

Una disolución de intermedio (0,40 g) en ácido acético (15 ml) se calentó a 65°C durante 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió y se colocó a alto vacío para eliminar el ácido acético. El residuo se recogió en 60 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con porciones de 40 ml de NaHCO₃ sat. y disolución de Na₂CO₃ al 2%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme. El material se colocó a alto vacío y se usó directamente en la etapa siguiente (380 mg).

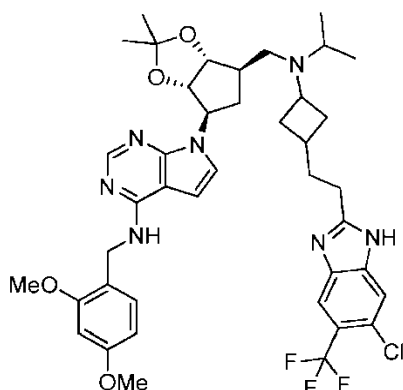
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se disolvió 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (390 mg, 0,52 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (7,2 ml) y agua (0,8 ml) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se calentó hasta RT y después de 2,5 a RT, el residuo se recogió en 15 ml de MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces, y el residuo se colocó a alto vacío. El material se recogió en 15 ml de MeOH (dio una suspensión) y se trató con 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas de agua. La mezcla se dejó agitar durante 1 h, durante cuyo tiempo se encontró que la disolución era básica. La mezcla se filtró a través de una frita fina, los sólidos se lavaron con 10 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para producir un sólido blanquecino. El material se dejó a alto vacío toda la noche. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 8-10% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar una espuma vítrea/firme (0,22 g). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,20 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 4,32 (t, *J*=6,43 Hz, 1 H), 3,93 (t, *J*=5,29 Hz, 1 H), 3,54 (m, 0,2 H), 3,11 (t, *J*=9,33 Hz, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,66 (dd, *J*=1 3,68, 8,09 Hz, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,23 (m, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,91 (m, 3 H), 1,59 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,02 (m, 6 H).

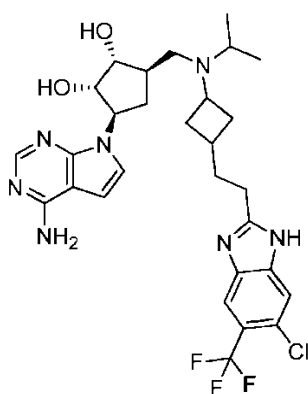
Compuesto 20: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (78,5 mg, 0,126 mmoles) y 4-cloro-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (31,9 mg, 0,151 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (72,5 ul, 0,416 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (72,0 mg, 0,189 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 7,5 h. La mezcla de reacción se colocó en el refrigerador toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, y el residuo se repartió entre 20 ml de EtOAc y 20 ml de H₂O/NaHCO₃ sat. 1/1. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con porciones de 10 ml de H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 3% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el intermedio deseado como una espuma vítrea/firme (amidas regiosoméricas y los diastereómeros cis/trans, 87 mg). El intermedio (0,087 g) se recogió en ácido acético (4,5 ml), se calentó a 65°C durante 6 h, se enfrió hasta RT, y se agitó a RT durante 48 h. La reacción se calentó a 65°C durante 8 h, después a RT o/n después a 65°C durante otras 6,5 h. La mezcla se enfrió y se colocó a alto vacío para eliminar el acético ácido. El residuo se recogió en 15 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con porciones de 10 ml de NaHCO₃ sat. y con disolución de Na₂CO₃ al 2%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme. El material se colocó a alto vacío toda la noche. El material bruto se purificó mediante TLC prep. en una placa de TLC prep. de 20 cm x 20 cm x 1,0 mm, eluyendo dos veces con 4% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂. La banda de producto se aisló para producir el producto como un sólido blanco (48 mg).

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

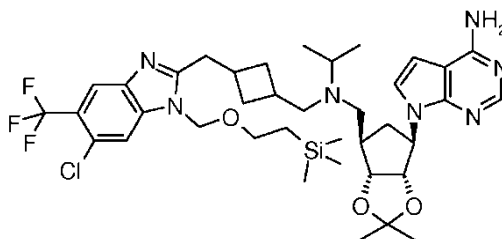


Se disolvió 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (525 mg, 0,683 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (9 ml) y agua (1 ml) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se calentó hasta RT. Después de 4 h a RT, la mezcla se concentró. El residuo se recogió en 20 ml de MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces, y el residuo se colocó a alto vacío. El material se recogió en 15 ml de MeOH (dio una suspensión) y se trató con 500 mg de K₂CO₃ y 15 gotas de agua. La mezcla se dejó agitar durante 1 h, durante cuyo tiempo se encontró que la disolución era básica. La mezcla se filtró a través de una frita fina, los sólidos se lavaron con 10 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para producir un sólido blanquecino. El material se dejó a alto vacío toda la noche. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 12% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar una espuma vítrea/firme incolora. ¹H

RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,89 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=2,28$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=3,42$, 1,76 Hz, 1 H), 6,59 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H), 4,33 (t, $J=6,84$ Hz, 1 H), 3,89 (q, $J=5,25$ Hz, 1 H), 3,03 (m, 0,5 H), 2,89 (m, 2 H), 2,70 (m, 0,5 H), 2,49 (m, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,27 (s a, 2H), 2,16 (d, $J=7,26$ Hz, 4 H), 2,06 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H).

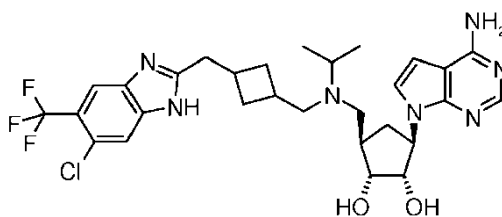
- 5 Compuesto 21: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(((3-{{6-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutil)metil}(propan-2-il)amino)metil}ciclopentano-1,2-diol

Etapa 1: 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(((3-{{6-cloro-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutil)metil}(propan-2-il)amino)metil)-2,2-dimetil-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



- 10 Una disolución de 3-{{6-cloro-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutano-1-carbaldehído (223 mg, 0,50 mmoles), 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-((propan-2-ilamino)metil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (172 mg, 0,50 mmoles) y MgSO₄ (600 mg, 5,00 mmoles) en DCE (10 ml) se agitó durante 15 min. después se añadió STAB (148 mg, 0,70 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h a RT. La reacción se monitorizó mediante LCMS, después de 2,5 h no se observó amina. Se añadió sat. NaHCO₃ (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Después se añadió salmuera (20 ml) a la mezcla de reacción. El producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante prep. HPLC dio el producto deseado (174 mg, 45%) como un sólido blanco; MS (ESI⁺) para C₃₈H₅₃ClF₃N₇O₃Si m/z 776,30 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,68 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm -0,25 - 0,11 (9 H, m), 0,90 (2 H, td, $J=7,88$, 3,47 Hz), 1,30 (3 H, s), 1,37 (6 H, t, $J=7,49$ Hz), 1,55 (3 H, s), 1,63 - 1,84 (1 H, m), 1,99 - 2,37 (2 H, m), 2,37 - 3,03 (6 H, m), 3,04 - 3,28 (3 H, m), 3,34 - 3,50 (1 H, m), 3,61 (2 H, td, $J=7,92$, 2,29 Hz), 3,79 (1 H, s a), 4,68 (1 H, t, $J=6,70$ Hz), 4,95 - 5,27 (2 H, m), 5,55 - 5,81 (1 H, m), 6,88 (1 H, d, $J=3,63$ Hz), 7,06 - 7,62 (2 H, m), 7,61 - 7,94 (1 H, m), 7,94 - 8,16 (1 H, m), 8,22 (1 H, s)
- 15
- 20

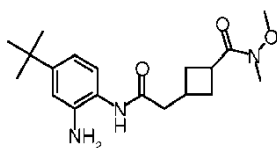
- 25 Etapa 2. (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(((3-{{6-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutil)metil}(propan-2-il)amino)metil}ciclopentano-1,2-diol



- 30 Se añadió lentamente HCl 12N (1,5 ml) a una disolución de 7-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(((3-{{6-cloro-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutil)metil}(propan-2-il)amino)metil)-2,2-dimetil-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (174 mg, 0,22 mmoles) en MeOH (1,5 ml) y se agitó a 40°C durante 6 h. La reacción se monitorizó mediante LCMS, y después de 2,5 h no se observó material de partida. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se basificó con NH₃ 7N en MeOH (5 ml). Ésta se evaporó entonces hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:9) dio el producto deseado (36 mg, 27%) como un sólido blanco; MS (ESI⁺) para C₂₉H₃₅ClF₃N₇O₂ m/z 606,30 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 2,59 min.); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ_H ppm 0,93 - 1,09 (6 H, m), 1,41 - 1,64 (2 H, m), 1,76 - 2,06 (1 H, m), 2,15 - 2,65 (9 H, m), 2,65 - 2,88 (1 H, m), 2,91 - 3,13 (3 H, m), 3,80 - 4,09 (1 H, m), 4,19 - 4,46 (1 H, m), 4,88 - 4,94 (1 H, m), 6,46 - 6,77 (1 H, m), 7,19 (1 H, d, $J=3,63$ Hz), 7,69 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 8,06 (1 H, s)
- 35

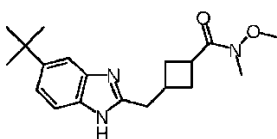
- 40 Compuesto 22: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-{4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(((3-{{5-terc-butil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il}metil}ciclobutil)metil}(propan-2-il)amino)metil}ciclopentano-1,2-diol

Etapa 1: 3-[[2-amino-4-terc-butilfenil]carbamoil]metil]-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida



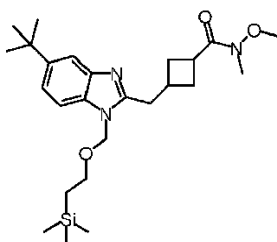
Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (5,19 ml, 29,82 mmoles) a una suspensión de ácido 2-{3-[metoxi(metil)carbamoyl]ciclobutil}acético (3 g, 14,91 mmoles), 4-tBu fenilen diamina (2,69 g, 16,4 mmoles) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (7,02 g, 16,4 mmoles) en diclorometano (60 ml) a 0°C, y se agitó durante 20 min. antes de dejarlo calentar hasta RT. La reacción se dejó a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (60 ml). La disolución se lavó con agua (3 x 60 ml), después con salmuera (60 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco, eluyendo con 100% de EtOAc para producir el compuesto del título (3,74 g, 46%) como un aceite marrón: MS (ESI⁺) para C₁₉H₂₉N₃O₃ *m/z* 348,5 [M+H]⁺; LC pureza 26% y 44% (UV), 18% y 68% (ELS), (tiempo de ret., 1,65 y 1,71 min.).

Etapa 2: 3-[(5-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida



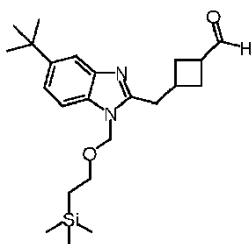
Una disolución agitada de 3-[(2-amino-4-terc-butilfenil)carbamoyl]metil]-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (70%, 2,62 g, 5,28 mmoles) en ácido acético (25 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. (ac.) (25 ml) y EtOAc (25 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice, eluyendo con 1 - 10% de NH₃ 2M en MeOH en DCM para producir el compuesto del título (2,02 g, 93%) como una goma amarilla: MS (ESI⁺) para C₁₉H₂₇N₃O₂ *m/z* 330,5 [M+H]⁺; LC pureza 80% (UV), 100% (ELS), (tiempo de ret., 1,51 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 7,56 (s a, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 3,80-3,90 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,47-3,57 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,94-3,13 (m, 2 H), 2,88 (dt, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 1 H), 2,32-2,60 (m, 2 H), 2,01-2,17 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Etapa 3: 3-[(5-terc-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida



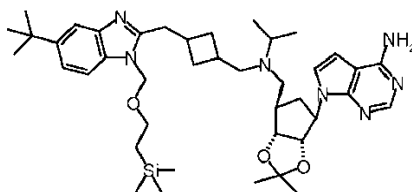
A una disolución de 3-[(5-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (80%, 2,02 g, 4,91 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) bajo N₂ se añadió carbonato de potasio (1,36 g, 9,81 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,31 ml, 7,36 mmoles), y la agitación se mantuvo durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml), después con salmuera (50 ml) antes de secarlo (MgSO₄) y concentrarlo. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice, eluyendo con 50 - 100% de EtOAc en heptano para producir el compuesto del título (1,21 g, 54%) como una goma incolora: MS (ESI⁺) para C₂₅H₄₁N₃O₃Si *m/z* 461,0 [M+H]⁺; LC pureza 97% (UV), 100% (ELS), (tiempo de ret., 1,98 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 7,58-7,89 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 5,39-5,53 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,49-3,58 (m, 2 H), 3,41 (s a, 1 H), 3,10-3,23 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,32-2,63 (m, 2 H), 2,00-2,18 (m, 2 H), 1,32-1,45 (m, 9 H), 0,91 (td, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 2 H), -0,13-0,07 (m, 9 H).

Etapa 4: 3-[(5-terc-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]ciclobutano-1-carbaldehído



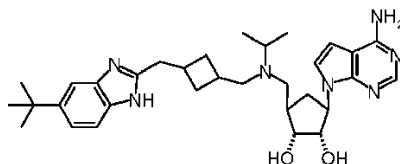
A una disolución de 3-[(5-tert-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]-N-metoxi-N-metilciclobutano-1-carboxamida (0,61 g, 1,32 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota una disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (3,29 ml) bajo N₂ a -10°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2,5 h antes de paralizarla mediante la adición de metanol (2 ml) y se agitarla durante 5 min. La disolución se vertió en sal de Rochelle ac. saturada (20 ml), se diluyó con Et₂O (30 ml) y se agitó durante 30 min. Después se separó, y la capa orgánica se lavó con sal de Rochelle (30 ml), con NaHCO₃ sat. (30 ml), y con salmuera (30 ml). Se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título (0,69 g, 130%) como una goma incolora que se usó bruta en la reacción siguiente.

Etapa 5: 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[[{3-[(5-tert-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]ciclobutil]metil](propan-2-il)amino]metil]-2,2-dimetil-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se agitaron 3-[(5-tert-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]ciclobutano-1-carbaldehído (282,3 mg, 0,7 mmoles), 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[(propan-2-ilamino)metil]-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (243,41 mg, 0,7 mmoles) y sulfato de magnesio (127,22 mg, 1,06 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (179,21 mg, 0,85 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se paralizó mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (10 ml), y la disolución se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante HPLC prep. de masa directa (método ácido). Después de combinar las fracciones, se añadió una pequeña cantidad de NH₃ 7M en MeOH para basificar la disolución. Después de concentrar, el residuo se repartió entre agua (5 ml) y DCM (5 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 ml), y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título (58,7 mg, 11%) como una goma incolora: MS (ESI⁺) para C₄₁H₆₃N₇O₃Si m/z 730,2 [M+H]⁺; LC pureza 95% (UV), 100% (ELS), (tiempo de ret., 1,65 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ_H 8,30 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,40-5,50 (m, 2 H), 5,24 (s a, 2 H), 4,89-5,04 (m, 2 H), 4,45 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,11-3,09 (m, 13 H), 2,01 (s, 6 H), 1,34-1,49 (m, 6 H), 1,29 (s, 3 H), 0,85-1,02 (m, 8 H), -0,11-0,05 (m, 9 H).

Etapa 6: (1R,2S,3R,5R)-3-[4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-[[{3-[(5-tert-butil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]ciclobutil]metil](propan-2-il)amino]metil]ciclopentano-1,2-diol

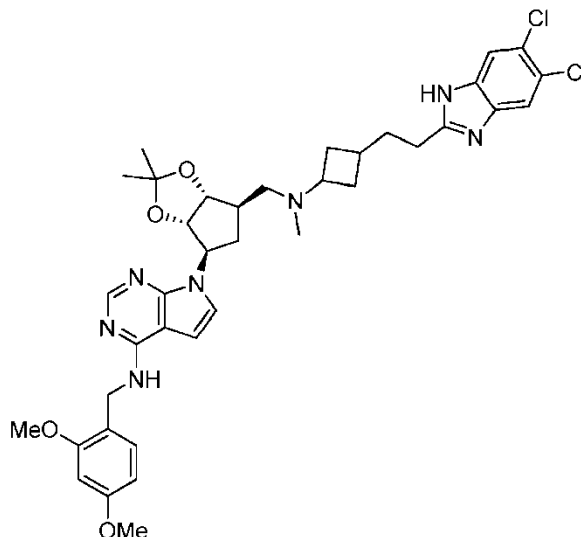


Se disolvió 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[[{3-[(5-tert-butil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]ciclobutil]metil](propan-2-il)amino]metil]-2,2-dimetil-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (58,7 mg, 0,08 mmoles) en una disolución conc. de HCl (5 ml) y metanol (5 ml) y se calentó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre NaHCO₃ (ac.) sat. (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), los orgánicos combinados se secaron entonces (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante TLC prep., eluyendo con 10% de NH₃ 2M en MeOH en DCM para producir el compuesto del título (24,7 mg, 55%) como una goma incolora: MS (ESI⁺) para C₃₂H₄₅N₇O₂ m/z 560,4 [M+H]⁺; LC pureza 100% (UV), (tiempo de ret., 5,10 min.); ¹H RMN (500 MHz, Acetona) δ_H 8,12 (s, 1 H), 7,30-7,60 (m, 2 H), 7,13-7,28 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 4,85 - 5,07 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,08 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 2,93 (d, J =

7,4 Hz, 2 H), 2,78 (s a, 2 H), 2,59-2,73 (m, 2 H), 2,15-2,56 (m, 7 H), 1,68 (dt, $J = 12,4, 9,7$ Hz, 1 H), 1,44-1,62 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 0,90-1,07 (m, 6 H).

Compuesto 23: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

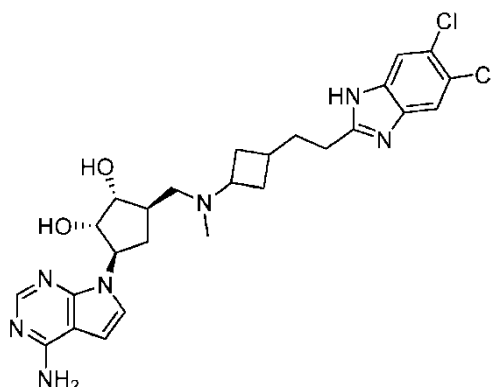
- 5 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)(metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (450 mg, 0,76 mmoles) y 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (161 mg, 0,910 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7,8 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,44ml, 2,5 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (432 mg, 1,14 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5,5 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, y el residuo se repartió entre 50 ml de EtOAc y 50 ml de H₂O/NaHCO₃ sat. 1/1. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con porciones de 30 ml de H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta una espuma. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con 5% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el intermedio amídico (como una mezcla de regioisómeros amídicos, 520 mg).

El intermedio amídico (0,52 g) en ácido acético (16 ml) se calentó a 65°C durante 5,5 h, la mezcla de reacción se enfrió y se colocó a alto vacío para eliminar el ácido acético. El residuo se recogió en 70 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con porciones de 50 ml de NaHCO₃ sat. y disolución de Na₂CO₃ al 2%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma. El material se colocó a alto vacío toda la noche, y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 4% de NH₃ 7NH en CH₃OH/CH₂Cl₂, 2^a columna, eluyendo con 2-6% de EtOH sat. p/NH₃/CH₂Cl₂) para dar el compuesto deseado (377 mg) ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,10 (s, 1 H), 7,63 (d, $J=1,66$ Hz, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,13 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J=3,32$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H), 6,43 (dd, $J=8,40, 2,38$ Hz, 1 H), 4,96(m, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,51 (m, 1 H), 3,84 (d, $J=1,04$ Hz, 3 H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (m, 0,5 H), 2,83 (m, 2 H), 2,66 (m, 0,5 H), 2,38 (m, 4 H), 2,22 (m, 1 H), 2,15 (d, $J=7,67$ Hz, 3 H), 2,08 (m, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,46 (m, 1H), 1,29 (s, 3 H)

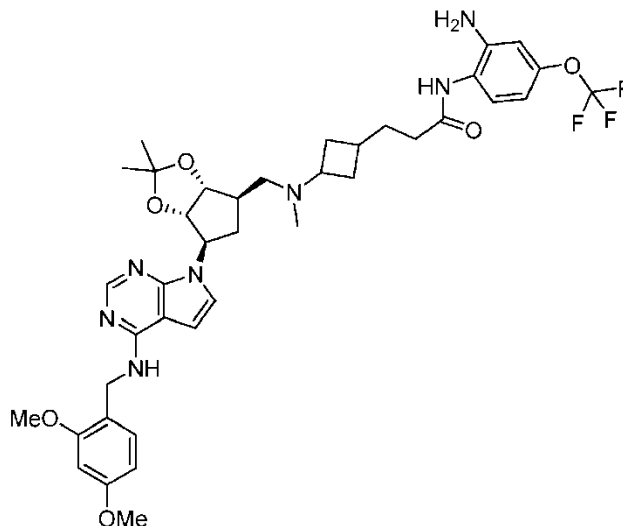
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se disolvió 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (377 mg, 0,513 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (7,1 ml) y agua (0,8 ml) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se calentó hasta y la agitación se continuó durante 3 h a RT. La suspensión se concentró, y el residuo se recogió en 15 ml de MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces, y el residuo se colocó a alto vacío. El material se recogió en 10 ml de MeOH (dio una suspensión) y se trató con 500 mg de K₂CO₃ y 0,2 ml de agua. La mezcla se dejó agitar durante 1,5 h, durante cuyo tiempo el pH de la disolución fue ~9. La mezcla se filtró a través de una frita fina, los sólidos se lavaron con 20 ml de MeOH, y el filtrado se concentró para producir un sólido blanquecino. El material se dejó a alto vacío toda la noche y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 10-12% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (227 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,21 (dd, J=3,63, 2,38 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,01 (m, 0,5 H), 2,84 (m, 2 H), 2,70 (m, 0,5 H), 2,51 (m, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 2,17 (d, J=7,05 Hz, 3 H), 2,11 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 1,90 (m, 3 H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H).

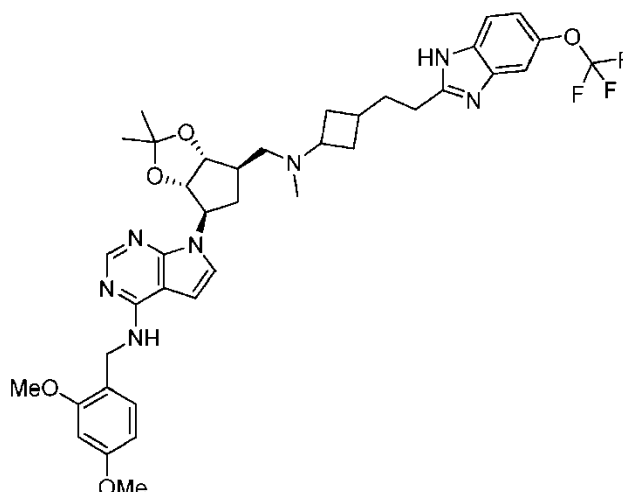
Compuesto 24: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida



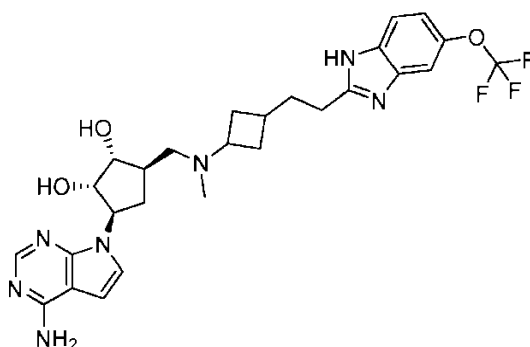
Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,2 g, 3,2 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (1,25 g, 2,10 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,9 mmoles) y 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina (0,48 g, 2,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para dar el compuesto deseado (2 g) como un aceite.

N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- Una disolución de N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (2 g, 2 mmoles) en ácido acético (4 ml) se agitó toda la noche a 60°C. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 92:8) para dar el compuesto deseado (1 g) como un sólido.

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

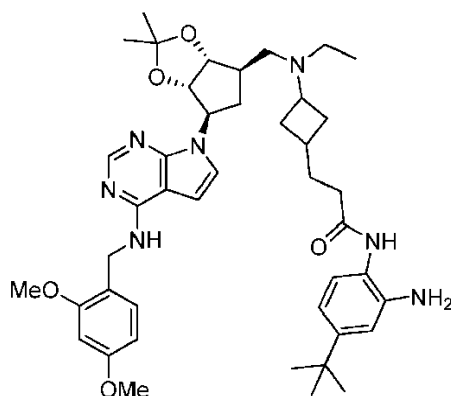


- Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una mezcla de agua (2 ml) y N-(2,4-dimetoxibencil)-7-(((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 g, 1 mmol) a RT.

- La reacción se agitó durante 1,5 horas, después se paralizó con trietilsilano (0,43 ml, 2,7 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 87:13) para dar el producto deseado (0,28 g) como una espuma. MY (ESI⁺) para C₂₇H₃₂F₃N₇O₃ *m/z* 560,2 [M+H]⁺; MS (ESI⁺) para C₂₇H₃₂F₃N₇O₃ *m/z* 558,2 [M-H]⁺; Pureza mediante HPLC >93% (tiempo de ret., 2,504 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,081 (s, 1H), 7,551 - 7,530 (m, 1H), 7,414 (s, 1H), 7,230-7,216 (m, 1H), 7,156-7,134 (m, 1H), 6,621 - 6,613 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 4,362 - 4,326 (m, 1H), 3,952 - 3,915 (m, 1H), 3,237 - 3,182 (m, 0,5H (metino del isómero trans), 2,927 - 2,857 (m, 2,5H (contiene metino del isómero cis)), 2,697 - 2,646 (m, 1H), 2,590 - 2,515 (m, 1H), 2,479 - 2,408 (m, 1H), 2,343 - 2,305 (m, 5H), 2,210 - 2,174 (m, 2H), 2,086 - 1,949 (m, 4H), 1,721 - 1,545 (m, 2H). Tiempo de retención :2,52 min. 1 Condiciones de HPLC: columna Agilent Zorbax Exlipse XDB-C18, 4,6 X 50 mm (empaquetamiento de 1,8 μm), Disolvente A- agua (0,1% de TFA), Disolvente B- Acetonitrilo (0,07% de TFA) gradiente durante 6 min. desde 5 hasta 95% de B; mantenimiento durante 1 min.: después reciclaje.

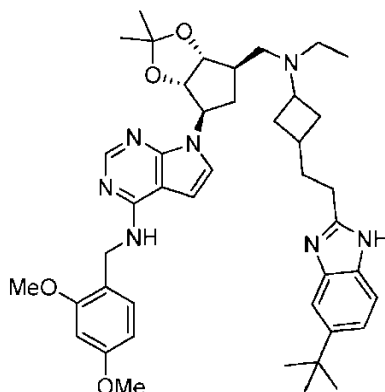
- Compuesto 25: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanamida



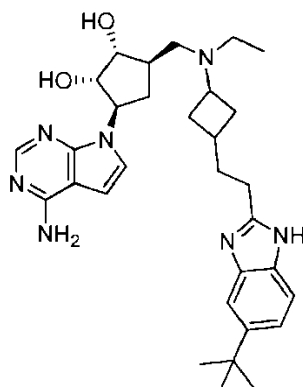
Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,84 g, 2,2 mmoles) a una disolución de ácido 3-{3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanoico (0,89 g, 1,5 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,29 g, 1,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (9 ml). La reacción se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 94:6) para dar el compuesto deseado (0,88 g) como un sólido incoloro. Tiempo de retención C: 3,363 minutos.

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanamida (0,88 g, 1,2 mmoles) en ácido acético (3 ml) se agitó toda la noche a 60°C, los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para dar el compuesto deseado (0,85 g) como una espuma.

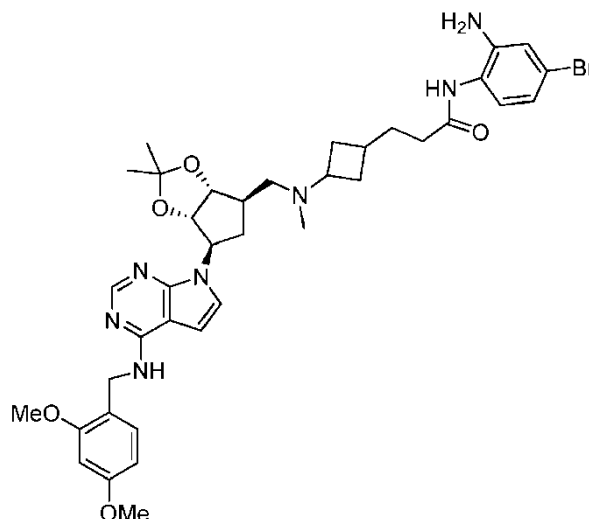
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una mezcla de agua (2 ml) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,85 g, 1,2 mmoles) a RT. La reacción se dejó continuar durante una hora, en cuyo momento se añadió trietilsilano (0,37 ml, 2,3 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (3 ml), se añadió 1 ml de K₂CO₃ (saturado), y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se repartió entre H₂O y DCM/MeOH (9:1). La capa acuosa se extrajo (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir el producto deseado (0,150 g) como una espuma blanquecina. MS (ESI⁺) para C₃₁H₄₃N₇O₂ m/z 546,3 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₁H₄₃N₇O₂ m/z 544,3 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >91% (tiempo de ret., 2,734 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,081 (s, 1H), 7,493 (s, 1H), 7,414 - 7,393 (m, 1H), 7,291 - 7,266 (m, 1H), 7,215 - 7,202 (m, 1H), 6,619 - 6,609 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,345 - 4,312 (m, 1H), 3,923 - 3,885 (m, 1H), 2,994 - 2,915 (m, 0,5 H (metino del isómero trans)), 2,860 - 2,793 (m, 2H), 2,701 - 2,578 (m, 3H), 2,501 - 2,380 (m, 2H), 2,259 - 2,234 (m, 2H), 2,109 - 2,008 (m, 3H), 1,920 - 1,880 (m, 3H), 1,658 - 1,499 (m, 2H), 1,364 (s, 9H), 1,036-0,991 (m, 3H). Tiempo de retención :2,734 minutos. Condiciones de HPLC: columna Agilent Zorbax Exlipse XDB-C18, 4,6 X 50 mm (empaquetamiento de 1,8 um), Disolvente A- agua (0,1% de TFA), Disolvente B- acetonitrilo (0,07% de TFA). gradiente durante 6 min. desde 5 hasta 95% de B; mantenimiento durante 1 min.; después reciclaje

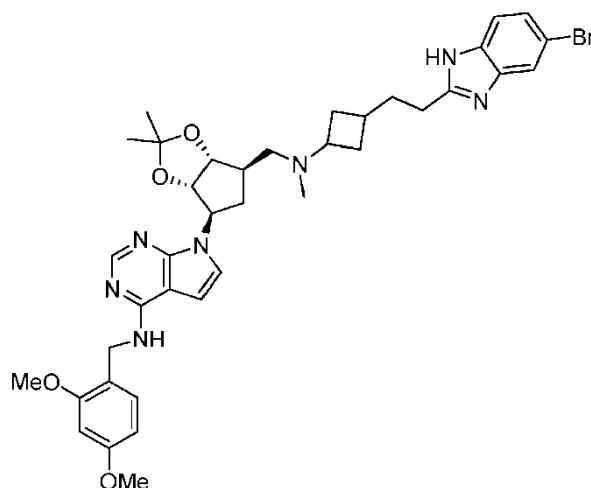
Compuesto 26: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

20 N-(2-amino-4-bromofenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida



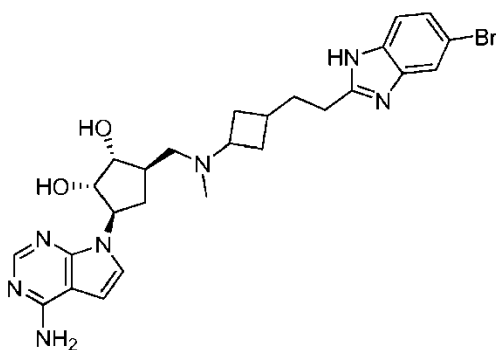
Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,20 g, 3,16 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (1,25 g, 2,10 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,21 ml, 6,95 mmoles) y 4-bromobenceno-1,2-diamina (0,472 g, 2,53 mmoles) en N,N-dimetilformamida (13,0 ml). La reacción se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para dar el compuesto deseado (1,2 g) como un sólido.

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de N-(2-amino-4-bromofenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (1,2 g, 1,6 mmoles) en ácido acético (4 ml, 70 mmoles) se agitó toda la noche a 60°C, los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 91:9) para dar (0,9 g) como una espuma.

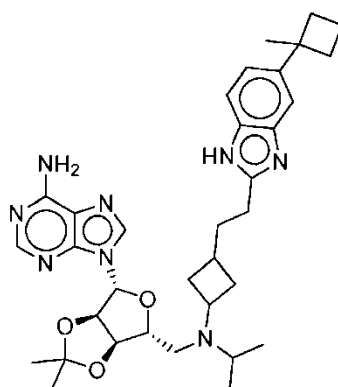
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una mezcla de agua (2 ml) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 1 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, y se añadió trietilsilano (0,39 ml, 2,4 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 87:13). El residuo se recogió en MeOH/H₂O (5:0,5 ml), y se añadió K₂CO₃ (100 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 87:13) para dar el producto deseado (0,15 g) como una espuma/goma blanquecina. ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol (0,15 g; 20%) como una espuma/goma blanquecina. MS (ESI⁺) para C₂₆H₃₂BrN₇O₂ m/z 554,1 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₂₆H₃₂BrN₇O₂ m/z 552,1 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >90% (tiempo de ret., 2,298 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,080 (s, 1H), 7,652 (s, 1H), 7,425 - 7,403 (m, 1H), 7,342 - 7,312 (m, 1H), 7,232 - 7,217 (m, 1H), 6,620 - 6,611 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,358 - 4,318 (m, 1H), 3,928 - 3,888 (m, 1H), 3,099 - 3,039 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 2,898 - 2,829 (m, 2H), 2,777 - 2,726 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 2,580 - 2,529 (m, 1H), 2,453 - 2,397 (m, 2H), 2,307 - 2,141 (7H), 2,068 - 2,017 (m, 1H), 1,955 - 1,891 (m, 3H), 1,695 - 1,506 (m, 2H).

Compuesto 27: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

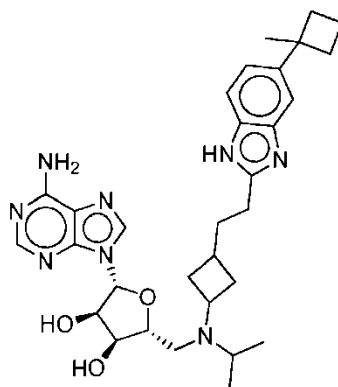
9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



Una disolución de 5'-[3-(2-carboxietil)ciclobutil](isopropil)amino-5'-desoxi-2',3'-O-isopropilidenadenosina (0,463 g, 0,976 mmoles) y 4-(1-metilciclobutil)benzo-1,2-diamina (0,184 g, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml,) se enfrió a 0°C. La disolución se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,462 ml, 2,65 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,367 g, 0,965 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, después se calentó lentamente hasta RT. Después de 5 h a RT, la mezcla de reacción se guardó en el refrigerador toda la noche, la mezcla de reacción se colocó a alto vacío. El cristal resultante se recogió en 30 ml de H₂O y se extrajo con una porción de 30 ml de MeOH al 10%/EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con una porción de 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con porciones de 25 ml de NaHCO₃ sat. y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea (700 mg). El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 4-5% de NH₃ 7N en MeOH/CH₂Cl₂) para dar el intermedio amídico (~80% de pureza, 390 mg).

El intermedio amídico (110 mg, 0,174 mmoles) se recogió en 4 ml de ácido acético, y la disolución se calentó a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió, y los volátiles se eliminaron a alto vacío para producir un cristal. El producto bruto se recogió en 25 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ sat. y disolución de Na₂CO₃ al 2%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma vítrea/firme. El material bruto se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, eluyendo con 7% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado como un espuma firme (54 mg). Este procedimiento anterior se repitió (excepto que la purificación fue mediante cromatografía ultrarrápida, SiO₂ eluyendo con 4-5% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) sobre un lote adicional del intermedio amídico (389 mg) para producir otros 368 mg del compuesto deseado, que se combinaron con el bencimidazol anterior.

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



Se disolvió 9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (422 mg, 0,686 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (6,3 ml, 82 mmoles) y agua (0,7 ml, 40 mmoles) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, tras lo cual el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se calentó hasta RT. La disolución se agitó a RT durante 2,5 h, después de lo cual el residuo se recogió en 12 ml de MeOH, se concentró hasta sequedad. Esto se repitió dos veces, el cristal resultante se colocó a alto vacío. El residuo bruto se diluyó con 11 ml de MeOH, se trató con 600 mg de K₂CO₃ y 0,5 ml de H₂O y se dejó agitar a RT hasta que la disolución se hizo básica según se determinó mediante un papel de pH. La mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con 20 ml de MeOH. La disolución se concentró hasta un residuo que se colocó a alto vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 10-12% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto deseado como un espuma firme/vítrea (256 mg). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,30 (m, 1 H), 8,20 (d, J=1,04 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,98 (dd, J=8,50, 1,66 Hz, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 4,74 (t, J=4,87 Hz, 1 H), 4,27 (d, J=3,11 Hz, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,00

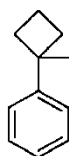
(m, 1 H), 2,90 (dd, J=14,51, 4,35 Hz, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 2,41 (m, 2 H), 2,12 (m, 5 H), 2,00 (m, 1 H), 1,84 (m, 3 H), 1,58 (m, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,02 (m, 3 H), 0,95 (d, J=6,63 Hz, 3 H).

Compuesto 28 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

- 5 Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco (132 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,99 (dd, J=8,40, 1,55 Hz, 1 H), 5,96 (d, J=4,56 Hz, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,26 (t, J=5,29 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,90 (dd, J=14,41, 4,46 Hz, 1 H), 2,76 (t, J=7,15 Hz, 2H), 2,70 (m, 1 H), 2,42 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,11 (m, 3 H), 1,85 (m, 4 H), 1,57 (q, J=8,85 Hz, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,02 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,63 Hz, 3 H).

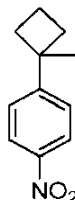
Compuesto 29: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

(1-metilciclobutil)benceno



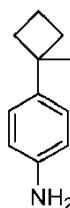
- 15 Una mezcla agitada de benceno (5,0 ml, 56 mmoles) y ácido sulfúrico (1,17 ml, 21,9 mmoles) se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con una disolución de metilciclobutano (1,00 ml, 10,8 mmoles) en benceno (3,0 ml, 34 mmoles) durante - 1 h. Después de terminar de la adición, la mezcla de reacción se agitó una 1 h adicional, mientras se calentaba hasta RT. La mezcla se extrajo con 15 ml de hexano. La fase orgánica se lavó con 10 ml H₂O y con 10 ml de NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un líquido incoloro. El líquido se purificó mediante destilación de kugelrohr (5-10 torr) para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro.

1-(1-metilciclobutil)-4-nitrobenceno



- 25 Se añadió ácido nítrico al 70% (ácido nítrico:agua 7:3, 0,375 ml, 5,92 mmoles) gota a gota durante 60 minutos a una disolución de (1-metilciclobutil)benceno (346 mg, 2,37 mmoles) en anhídrido acético (1,4 ml, 15 mmoles) enfriado a 0°C. La temperatura de la disolución se mantuvo por debajo de 5°C durante la adición. Después de terminar la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos con enfriamiento. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua con hielo y se dejó que el hielo se derritiera. La fase acuosa se extrajo con tres porciones x 20 ml de Et₂O, y la fase orgánica combinada se lavó con 25 ml de H₂O seguido de dos porciones de 20 ml de disolución sat. de NaHCO₃.
- 30 La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un producto claro como un aceite (418 mg) que se usó como está en la etapa siguiente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,16 (d, J=8,71 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,71 Hz, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 2,15 (m, 3 H), 1,88 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H)

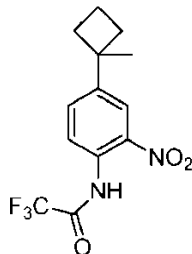
4-(1-metilciclobutil)anilina



- 35 Una disolución de 1-(1-metilciclobutil)-4-nitrobenceno (708 mg, 3,70 mmoles) en etanol (24 ml, 410 mmoles) se trató cuidadosamente con Pd al 5% sobre carbono (87 mg, 0,041 mmoles). El matraz de reacción se vació y se llenó con gas hidrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de solka flocc®, y la almohadilla se lavó con 25 ml de EtOH. El

disolvente se eliminó para producir un aceite que se colocó brevemente a alto vacío para producir el compuesto deseado (609 mg), que se usó directamente en la etapa siguiente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 6,99 (m, 2 H), 6,66 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2,05 (m, 3 H), 1,82 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H).

2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-metilciclobutil)-2-nitrofenil)acetamida

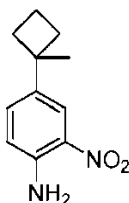


5

Se trataron 4-(1-metilciclobutil)anilina (500 mg, 2,79 mmoles) y nitrato de amonio (220 mg, 2,8 mmoles) con anhídrido trifluoroacético (1,97 ml, 14,0 mmoles) seguido de cloroformo (10 ml, 120 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a RT durante 5 h, tras lo cual todos los sólidos se habían disueltos. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de H_2O y se extrajo con tres porciones de 25 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con 10 ml de NaHCO_3 sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con 2,5-3,5% de éter etílico/hex.) para dar el compuesto deseado (800 mg).

10

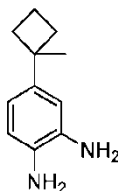
4-(1-metilciclobutil)-2-nitroanilina



Una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-[4-(1-metilciclobutil)-2-nitrofenil]acetamida (580 mg, 1,9 mmoles) en metanol (18 ml, 440 mmoles) se trató con una disolución de carbonato de potasio (788 mg, 5,70 mmoles) en agua (4,5 ml, 250 mmoles), y la mezcla se calentó a 45°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y el metanol se eliminó a vacío. La fase acuosa que queda se diluyó con 10 ml de H_2O y se extrajo con tres porciones de 20 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un aceite. El material se colocó a alto vacío con lo que solidificó dando el compuesto deseado (400 mg). El material se usó directamente en la etapa siguiente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 7,90 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H), 7,23 (dd, $J=8,50, 2,28$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=8,71$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,43 (s, 3 H).

20

4-(1-metilciclobutil)benzodiamina-1,2



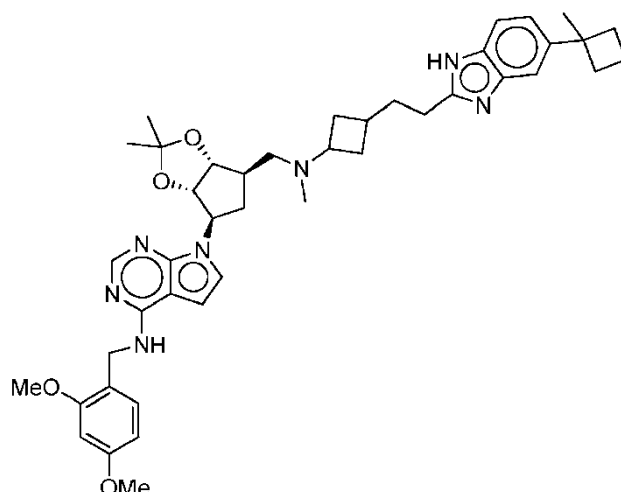
25

Una disolución de 4-(1-metilciclobutil)-2-nitroanilina (138 mg, 0,668 mmoles) en etanol (8,5 ml, 140 mmoles) se trató cuidadosamente con paladio al 10% sobre carbono (14,2 mg, 0,0134 mmoles) como una suspensión en etanol. El matraz de reacción se vació y se llenó con gas hidrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de solka flocc®, y la almohadilla se lavó con 20 ml de MeOH. El filtrado se concentró para producir un aceite que se colocó a alto vacío produciendo el compuesto deseado como un sólido (119 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 6,66 (m, 1 H), 6,53 (m, 2 H), 3,34 (s, 4 H), 2,33 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,99 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H).

30

N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

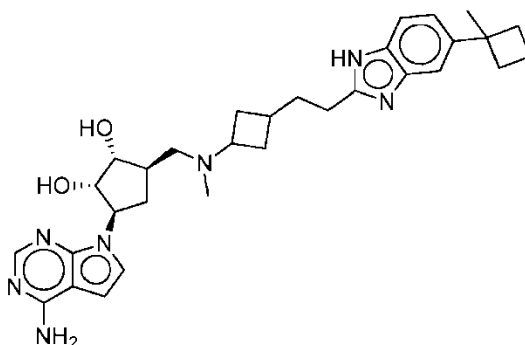
35



Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (387 mg, 0,652 mmoles) y [8]4-(1-metilciclobutil)benzeno-1,2-diamina (120 mg, 0,68 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6,7 ml, 87 mmoles) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (372 mg, 0,978 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2,5 h, después la mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se repartió entre 40 ml de EtOAc (se añadió algo de CH₂Cl₂ para ayudar en la solubilización del producto) y 40 ml de H₂O/NaHCO₃ sat. 1/1. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EA/CH₂Cl₂ 1/1, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 5-6% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el intermedio deseado como una mezcla de regioisómeros amídicos.

El intermedio se recogió en ácido acético (5,4 ml, 95 mmoles), y la disolución se calentó a 65°C durante 3 horas. El ácido acético se eliminó a alto vacío con la ayuda de un baño de agua caliente. El producto bruto se recogió en 30 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con porciones de 10 ml de NaHCO₃ sat. y disolución de K₂CO₃ al 2%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un cristal que produjo una espuma a alto vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con 5% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el producto deseado (140 mg).

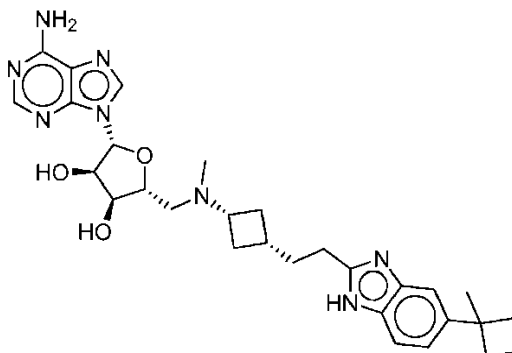
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (128 mg, 0,174 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (3,60 ml, 46,7 mmoles) y agua (0,4 ml, 20 mmoles) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, después el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se calentó hasta RT, temperatura que se mantuvo durante otras 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en 3 ml de MeOH y se concentró, y el procedimiento se repitió dos veces. El residuo blanco resultante se colocó a alto vacío. El residuo bruto se combinó con otros lotes de material bruto (preparados de forma idéntica, se usó ~1/3 de la cantidad en esta reacción), se diluyó con 5 ml de MeOH, se trató con 140 mg de K₂CO₃, 10 gotas de H₂O y se dejó agitar a RT hasta que la disolución se hizo básica mediante papel de pH. La mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con 15 ml de MeOH. La disolución se concentró hasta un aceite que se colocó a alto vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 10-15% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para producir el producto deseado como una espuma vítrea/firme (68 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,39 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,21 (dd, J=3,63, 1,76 Hz, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,32

(m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 2,70 (q, J=8,15 Hz, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,40 (m, 4 H), 2,27 (m, 2H), 2,18 (d, J=6,22 Hz, 3 H), 2,11 (m, 4 H), 2,03 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H), 1,62 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H), 1,47 (s, 3H).

Compuesto 30: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

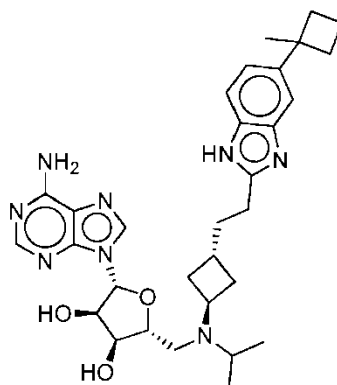


5

Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/ H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco (67 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,27 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,99 (dd, J=8,40, 1,55 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=4,15 Hz, 1 H), 4,69 (dd, J=5,18, 4,15 Hz, 1 H), 4,22 (t, J=5,60 Hz, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 2,77 (m, 2 H), 2,72 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,21 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,10 (m, 3 H), 1,85 (m, 4 H), 1,47 (s, 3 H), 1,46 (m, 2 H).

10

Compuesto 31: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

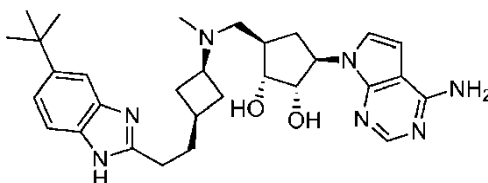


15

Los diastereómeros se separaron mediante SFC. Mediante RMN se encontró que el material era el diastereómero trans. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco. (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,99 (dd, J=8,29, 1,66 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=4,56 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,27 (t, J=5,39 Hz, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,93 (dd, J=14,72, 4,35 Hz, 1 H), 2,80 (t, J=7,46 Hz, 2H), 2,73 (dd, J=14,51, 7,46 Hz, 1 H), 2,42 (m, 2 H), 2,13 (m, 5 H), 2,01 (m, 3 H), 1,82 (m, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,02 (d, J=6,63 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,63 Hz, 3 H).

20

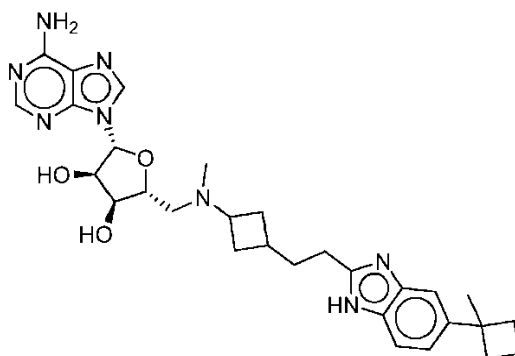
Compuesto 32: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



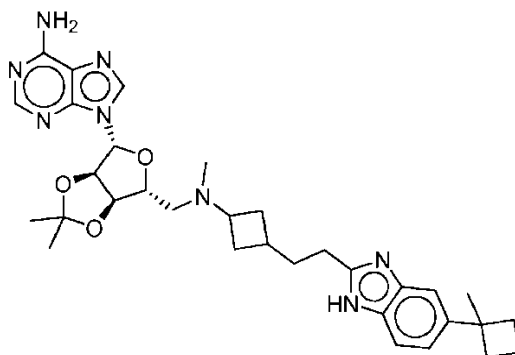
25

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. (Las condiciones enumeradas más abajo) produjeron 120 mg. Método Preparativo: IC (2 x 15 cm), 35% de isopropanol (0,2% de DEA)/CO₂, 100 bares, 60 ml/min., 220 nm., vol. de iny.: 0,75 ml, 4 mg/ml de metanol Pico 1: 5,27 minutos. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,080 (s, 1H), 7,495 (s, 1H), 7,417 - 7,395 (m, 1H), 7,303 - 7,281 (m, 1H), 7,220 - 7,212 (m, 1H), 6,619 - 6,610 (m, 1H), 4,349 - 4,315 (m, 1H), 2,837 - 2,802 (m, 2H), 2,718 - 2,641 (m, 1H), 2,508 - 2,365 (m, 3H), 2,284 - 2,258 (m, 3H), 2,156 (s, 3H), 1,954 - 1,906 (m, 1H), 1,549 - 1,460 (m, 2H), 1,375 (s, 9H).

Compuesto 33: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



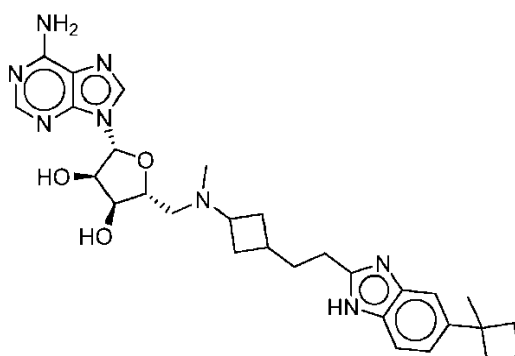
5 9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-9H-purin-6-amina



10 Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (0,461 g, 1,03 mmoles) y 4-(1-metilciclobutil)benzo-1,2-diamina (0,150 g, 0,851 mmoles) en N,N-dimetilformamida (11 ml, 140 mmoles) se enfrió a 0°C. La disolución se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,489 ml, 2,81 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronio (0,388 g, 1,02 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se calentó lentamente hasta RT, la agitación se continuó a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de H₂O y se extrajo con porciones de 25 ml de 10% de MeOH/EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con porciones de 15 25 ml de NaHCO₃ sat., con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y se concentró para producir un cristal. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 5% de NH₃ 7N en MeOH/CH₂Cl₂).

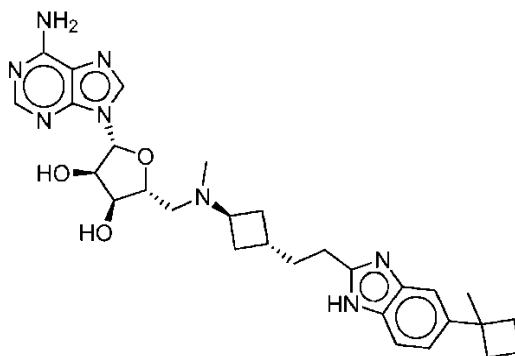
20 El intermedio amídico se recogió en ácido acético (7,0 ml, 120 mmoles), y la disolución se calentó a 65°C durante 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió, y el ácido acético se eliminó a alto vacío para producir un cristal. El producto bruto se recogió en 25 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ sat., disolución de Na₂CO₃ al 2%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir una espuma vítrea/firme. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 5-7% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto deseado (214 mg).

25 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



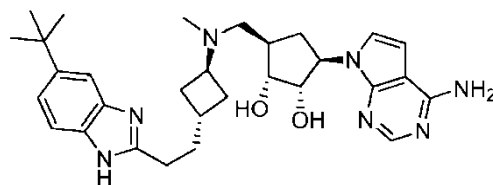
Se disolvió 9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (188 mg, 0,320 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (4,00 ml, 51,9 mmoles) y agua (0,4 ml, 20 mmoles) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, después el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se calentó hasta RT, en la que la agitación se continuó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en 10 ml de MeOH y se concentró, y el procedimiento se repitió dos veces. El cristal resultante se colocó a alto vacío durante 1 h. El residuo bruto se diluyó con 7 ml de MeOH, se trató con 150 mg de K₂CO₃ y 10 gotas de H₂O y se dejó agitar a RT hasta que la disolución se hizo básica mediante un papel de pH. La mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con 10 ml de MeOH. La disolución se concentró hasta un residuo que se colocó a alto vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 10-15% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto deseado como una espuma vítrea/firme (66%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,28 (m, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 7,38 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,00 (dd, J=8,40, 1,55 Hz, 1 H), 5,98 (t, J=3,21 Hz, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,24 (q, J=5,18 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,10 (m, 0,4 H), 2,80 (m, 3 H), 2,71 (d, J=5,60 Hz, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,23 (dd, J=11,71, 6,12 Hz, 1 H), 2,19 (m, 3 H), 2,12 (m, 4 H), 1,99 (m, 1 H), 1,85 (m, 4 H), 1,48 (s, 3 H), 1,48 (m, 1 H).

Compuesto 34: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco (30 mg) ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,28 (s, 1 H), 8,19 (s, J=4,15 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,23 (t, J=5,49 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,81 (t, J=7,57 Hz, 2 H), 2,68 (m, 2 H), 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3 H), 2,09 (m, 6 H), 1,97 (m, 2 H), 1,84 (m, 3 H), 1,47 (s, 3 H).

35: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

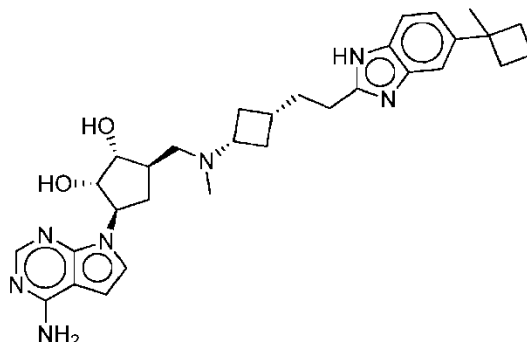


Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. La separación se siguió mediante SFC (120 mg).

Método Preparativo: IC (2 x 15 cm), 35% de isopropanol (0,2% de DEA)/CO₂, 100 bares, 60 ml/min., 220 nm., vol. de iny.: 0,75 ml, 4 mg/ml de metanol. Pico 2: 6,24 minutos. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,078 (s, 1H), 7,501 (s, 1H), 7,422 - 7,401 (m, 1H), 7,310 - 7,285 (m, 1H), 7,228 - 7,219 (m, 1H), 6,618 - 6,609 (m, 1H), 4,355 - 4,320 (m,

1H), 3,053 - 2,977 (m, 1H), 2,874 - 2,836 (m, 2H), 2,535 - 2,268 (m, 4H), 2,177 - 2,003 (m, 8H), 1,909 - 1,869 (m, 2H), 1,677 - 1,595 (m, 1H), 1,381 (s, 9H).

Compuesto 36: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

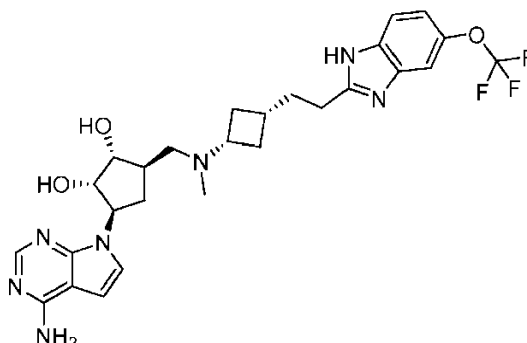


5

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un sólido blanco (15 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,23 (s a, 1 H), 7,20 (d, J=3,32 Hz, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 4,31 (t, J=6,74 Hz, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,40 (m, 5 H), 2,25 (m, 3 H), 2,14 (s a, 3 H), 2,11 (m, 3 H), 1,91 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H).

10

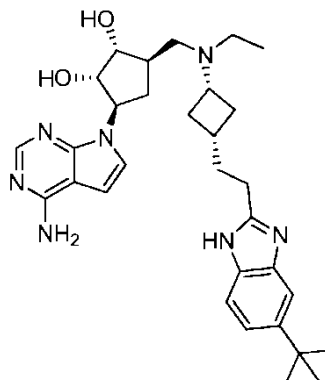
Compuesto 37: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



15

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. La liofilización dio el producto deseado como un sólido incoloro (0,060 g). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,079 (s, 1H), 7,546 - 7,524 (m, 1H), 7,409 (s, 1H), 7,226 - 7,217 (m, 1H), 7,150 - 7,124 (m, 1H), 6,619 - 6,610 (m, 1H), 4,355 - 4,320 (m, 1H), 3,912 - 3,885 (m, 1H), 2,881 - 2,845 (m, 2H), 2,727 - 2,674 (m, 1H), 2,538 - 2,262 (m, 6H), 2,172 (s, 3H), 1,955 - 1,916 (m, 3H), 1,670 - 1,492 (m, 3H).

Compuesto 38: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

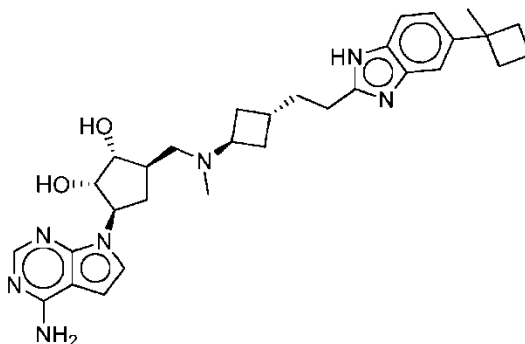


20

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. Después de liofilizar, el producto deseado se recuperó como un sólido incoloro (32 mg).

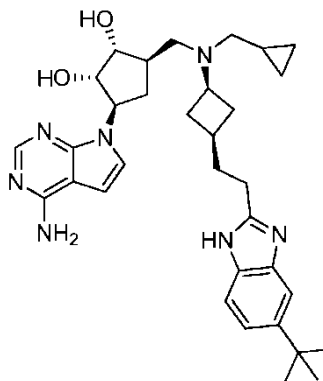
Método Preparativo: Lux-3 (2 x 15 cm), 30% de etanol (0,2% de DEA)/CO₂, 100 bares, 65 ml/min., 220 nm., vol. de iny.: 0,4 ml, 6,2 mg/ml de metanol. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,082 (s, 1H), 7,493 (s, 1H), 7,415 - 7,393 (m, 1H), 7,295 - 7,270 (m, 1H), 7,215 - 7,206 (m, 1H), 6,621 - 6,612 (m, 1H), 4,343 - 4,309 (m, 1H), 3,924 - 3,897 (m, 1H), 3,044 - 2,962 (m, 1H), 2,834 - 2,798 (m, 2H), 2,728 - 2,695 (m, 1H), 2,660 - 2,607 (m, 2H), 2,543 - 2,380 (m, 2H), 2,281 - 2,257 (m, 3H), 1,932 - 1,906 (m, 3H), 1,660 - 1,523 (m, 3H), 1,368 (s, 9H), 1,050 - 1,014 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Compuesto 39: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



10 Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco (19 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,39 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 6,99 (dd, J=8,29, 1,45 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 4,32 (dd, J=7,77, 5,91 Hz, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,83 (t, J=7,57 Hz, 2 H), 2,49 (m, 1 H), 2,38 (m, 4 H), 2,23 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,11 (m, 5 H), 2,01 (m, 2 H), 1,84 (m, 3 H), 1,61 (m, 1 H), 1,46 (s, 3 H).

15 Compuesto 40: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



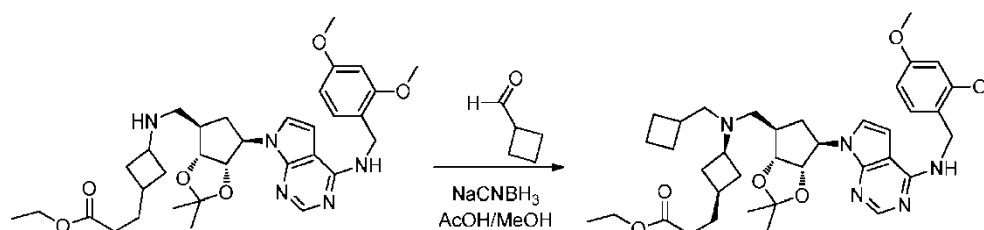
20 Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo blanco (45 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,20 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,36, 6,12 Hz, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,81 (t, J=6,84 Hz, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 2,55 (dd, J=12,75, 7,77 Hz, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,37 (d, J=6,84 Hz, 2 H), 2,29 (m, 3 H), 1,91 (m, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 0,87 (m, 1 H), 0,48 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 0,10 (m, 2 H).

25 Compuesto 41: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

30 Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC seguido de liofilización en H₂O/MeOH/CH₃CN para producir un polvo blanco (100 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,20 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 4,32 (t, J=6,43 Hz, 1 H), 3,93 (t, J=5,29 Hz, 1 H), 3,54 (m, 0,2 H), 3,11 (t, J=9,33 Hz, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,66 (dd, J=13,68, 8,09 Hz, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,23 (m, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,91 (m, 3 H), 1,59 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,02 (m, 6 H).

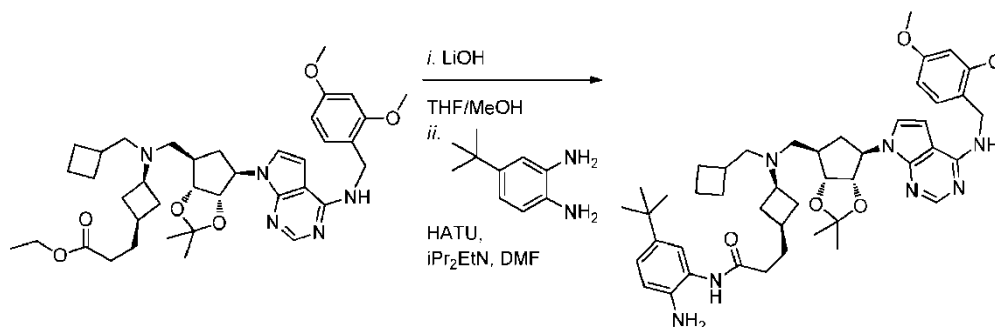
Compuesto 42: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Etapa 1: 3-((1S,3r)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



La amina de 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de etilo (1,8 g, 3,0 mmoles) se recogió en metanol (20 ml, 600 mmoles), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,37 g, 5,9 mmoles). El pH se ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en metanol, después se añadió ciclobutanocarboxaldehído (0,32 g, 3,8 mmoles) en una porción. La reacción se dejó continuar durante 5 horas, en cuyo momento la HPLC indicó que la reacción había estallado. Se añadieron otros 1,3 equivalentes de ciclobutanocarboxaldehído, y la reacción se continuó toda la noche. Se añadió NaHCO₃ (saturado) a la mezcla de reacción, que después se extrajo 3 veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta una resina amarilla. Los isómeros cis y trans se separaron sobre sílice. La purificación mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 96:4) produjo 2 lotes separados de producto, cada uno enriquecido con un isómero respectivo hasta alrededor de 90%. Isómero superior: 0,38 g (mezcla 11:1, cis), isómero inferior: 0,31 g (mezcla 6:1, trans). MS (ESI⁺) para C₃₅H₄₉N₅O₆ *m/z* 676,7 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC > 69% (tiempo de ret., 3,791).

Etapa 2: N-(2-amino-5-(terc-butil)fenil)-3-((1S,3r)-3-((ciclobutilmetil)(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida

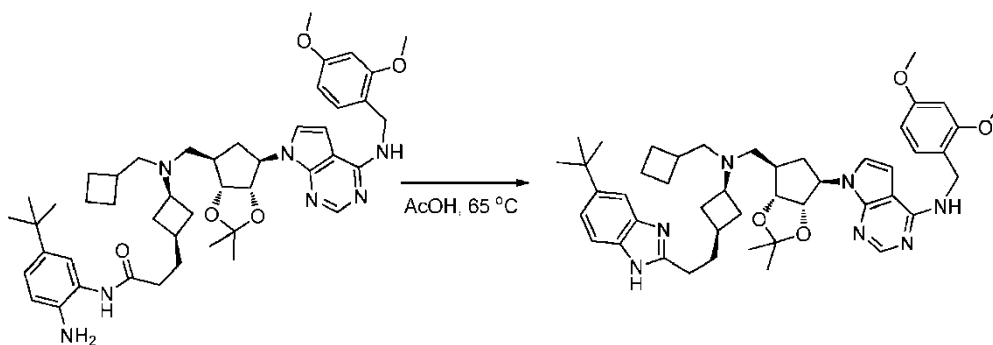


Isómero superior (cis): Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,236 g, 5,62 mmoles) a una disolución de 3-((1S,3r)-3-((ciclobutilmetil)(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (6 ml, 70 mmoles) y metanol (1,5 ml, 37 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y, a la mañana siguiente, el material de partida se había consumido y se había transformado en el ácido. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol seguido de 72 horas en el liofilizador. El sólido blanquecino resultante se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención: 3,330 minutos MS (ESI⁺) para C₃₆H₄₉N₅O₆ *m/z* 648,4 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₆H₄₉N₅O₆ *m/z* 646,4 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC > 97% (tiempo de ret., 3,329).

Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,334 g, 0,880 mmoles) a una disolución de ácido 3-{cis-3-[(ciclobutilmetil)(((3aR,4R,6R,6aS)-6-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino]ciclobutil}propanoico (0,38 g, 0,59 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,337 ml, 1,94 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,116 g, 0,704 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,63 ml, 46,9 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y, a la mañana siguiente, el material de partida se había consumido. La reacción se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces, y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para producir N-(2-amino-5-(terc-butil)fenil)-3-((1S,3r)-3-((ciclobutilmetil)(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,30 g; 64%) como un sólido amorfo púrpura-marrón.

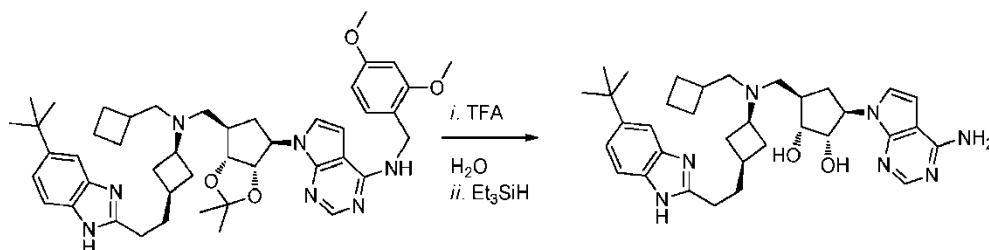
Pureza mediante HPLC >19% (tiempo de ret., 3,574 min.)

Etapa 3: 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



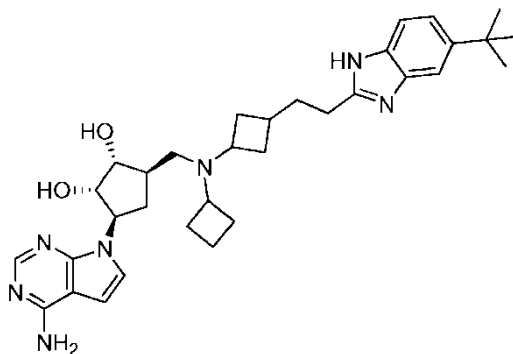
Una disolución de N-(2-amino-4-terc-butilfenil)-3-{cis-3-[(ciclobutilmetil)][(3aR,4R,6R,6aS)-6-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metil}amino)ciclobutil}propanamida (0,3 g, 0,4 mmoles) en ácido acético (1,0 ml, 20 mmoles) se agitó toda la noche a 65°C, y a la mañana siguiente el material de partida se había consumido. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para producir 7-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanquecino. MS (ESI⁺) para C₄₆H₆₁N₇O₄ *m/z* 777,7 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC >64% (tiempo de ret., 3,690 min.).

Etapa 4: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

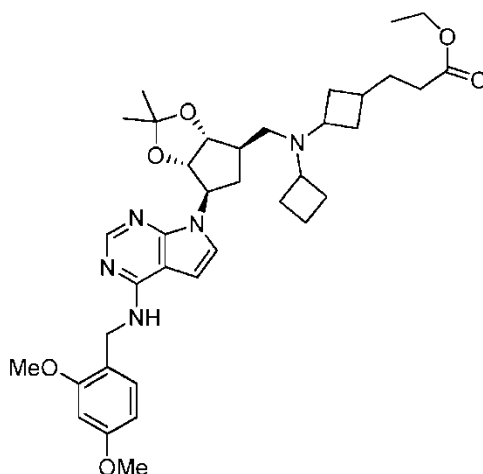


Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 60 mmoles) a una mezcla de agua (0,5 ml, 20 mmoles) y 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,2 g, 0,2 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se dejó continuar toda la noche, en cuyo momento la suspensión rosa brillante se paralizó con trietilsilano (0,082 ml, 0,52 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en metanol (15 ml). Se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas H₂O, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol (0,037 g; 20%) como un sólido incoloro. MS (ESI⁺) para C₃₄H₄₇N₇O₂ *m/z* 586,3 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC >89% (tiempo de ret., 2,970 min.). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,083 (s, 1H), 7,498 (s, 1H), 7,417 - 7,396 (m, 1H), 7,302 - 7,277 (m, 1H), 7,206 - 7,197 (m, 1H), 6,621 - 6,612 (m, 1H), 4,347 - 4,314 (m, 1H), 3,912 - 3,885 (m, 1H), 2,973 - 2,922 (m, 1H), 2,836 - 2,800 (m, 2H), 2,662 - 2,366 (m, 6H), 2,282 - 2,241 (m, 3H), 2,061 - 2,034 (m, 2H), 1,912 - 1,494 (m, 10H), 1,374 (s, 9H).

Compuesto 43: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

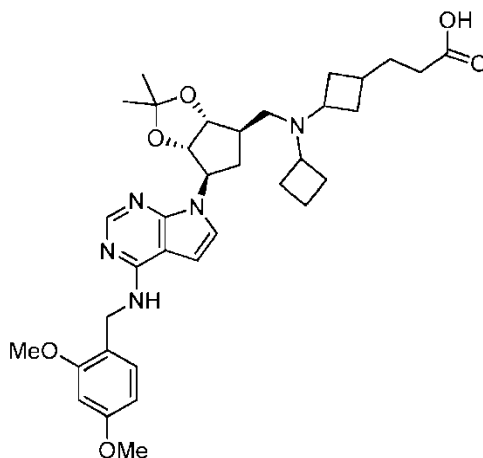


3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



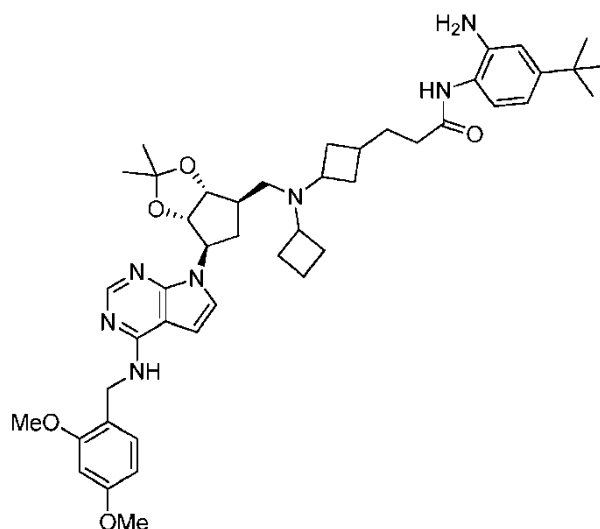
5 Se recogió 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,84 g, 1,4 mmoles) en metanol (10 ml), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,087g, 1,4 mmoles). El pH se ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en MeOH, después se añadió ciclobutanona (0,15 ml, 2,1 mmoles) en una porción. La reacción se agitó a RT durante 3 días. Se añadió NaHCO₃ (sat.) a la mezcla de reacción, que después se extrajo (3x) con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material se usó sin purificación adicional.

ácido 3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoico



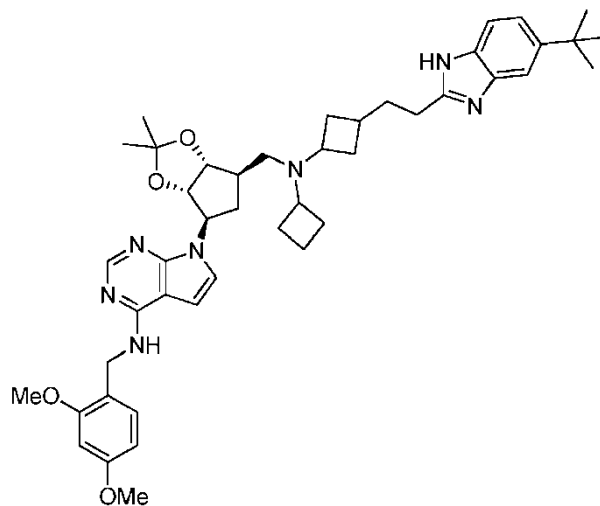
15 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,58 g, 14 mmoles) a una disolución de 3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,91 g, 1,4 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml, 150 mmoles) y metanol (3 ml, 60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a RT, tras lo cual se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol, seguido de 18 horas en el liofilizador. El sólido blanquecino resultante se usó sin purificación adicional.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida



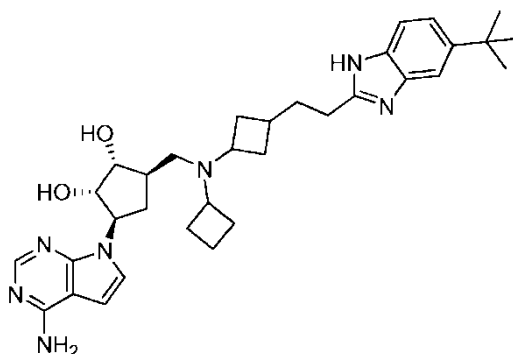
5 Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,783 g, 2,06 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoico (0,87 g, 1,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,789 ml, 4,53 mmoles) y [8]4-terc-butilbenzo-1,2-diamina (0,270 g, 1,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8,50 ml). La reacción se agitó toda la noche a RT, tras lo cual la mezcla se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para dar el compuesto deseado (0,76 g) como un sólido.

10 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



15 Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(ciclobutil(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,76 g, 0,97 mmoles) en ácido acético (2 ml) se agitó toda la noche a 60°C. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 91:9) para dar el compuesto deseado (0,61 g) como una espuma.

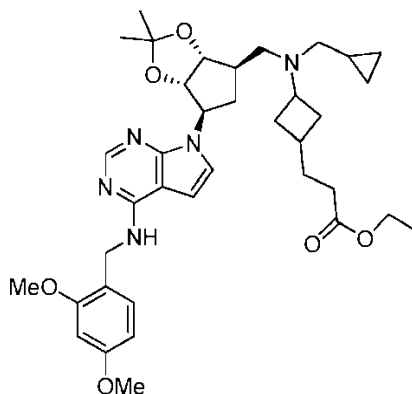
(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 200 mmoles) a una mezcla de agua (1 ml, 80 mmoles) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,61 g, 0,80 mmoles) a RT. La reacción se agitó o/n a RT y se paralizó mediante la adición de trietilsilano (0,26 ml, 1,6 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml), se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas de agua, y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para dar el producto deseado (0,13 g) como una espuma incolora. MS (ESI⁺) para C₃₃H₄₅N₇O₂ *m/z* 572,2 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₃H₄₅N₇O₂ *m/z* 570,2 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >90% (tiempo de ret., 2,850 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,083 (s, 1H), 7,492 (s, 1H), 7,412 - 7,392 (m, 1H), 7,309 - 7,286 (m, 1H), 7,220 - 7,205 (m, 1H), 6,620 - 6,610 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,321 - 4,283 (m, 1H), 3,888 - 3,848 (m, 1H), 3,505 - 3,417 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 3,231 - 3,147 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 3,051 - 2,953 (m, 1H), 2,871 - 2,732 (m, 3H), 2,583 - 2,501 (m, 1H), 2,441 - 2,368 (m, 1H), 2,244 - 2,205 (m, 3H), 2,170 - 1,833 (m, 9H), 1,695 - 1,560 (m, 4H), 1,384 (s, 9H).

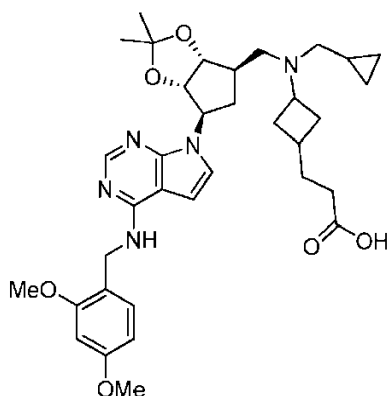
Compuesto 44: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

3-(3-((ciclopropilmetil) (((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



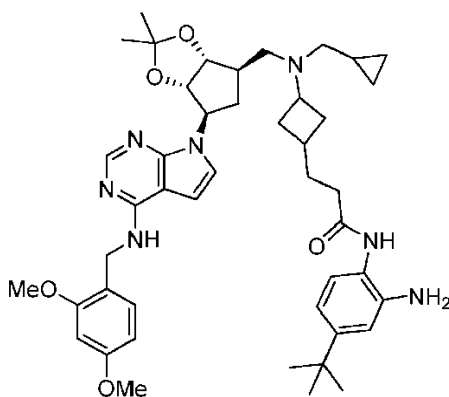
La amina 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,90 g, 1,5 mmoles) se recogió en metanol (10 ml), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,093 g, 1,5 mmoles). El pH se ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en MeOH. La reacción se agitó o/n a RT. Se añadió NaHCO₃ (sat.) a una mezcla que después se extrajo (3x) con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material se usó sin purificación adicional.

ácido 3-(3-((ciclopropilmetil) (((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoico



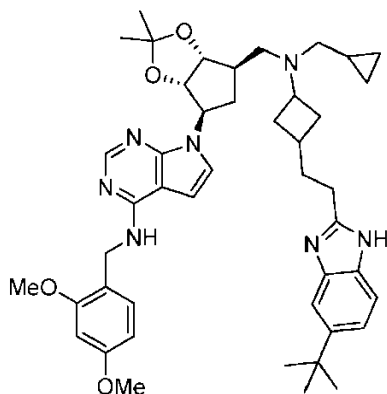
5 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,62 g, 15 mmoles) a una disolución de 3-(3-((ciclopropilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,98 g, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (13 ml) y metanol (3 ml). La reacción se agitó durante 24 horas a RT, se acidificó con HCl 1N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol, seguido de 18 horas en el liofilizador. El sólido blanquecino resultante se usó sin purificación adicional.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-((ciclopropilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida



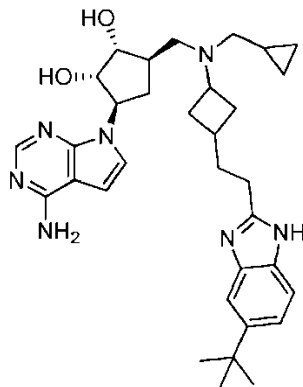
10 Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,846 g, 2,22 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-((ciclopropilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoico (0,94 g, 1,5 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,852 ml, 4,89 mmoles) y [8]4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,292 g, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilformamida (9,19 ml, 119 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para dar el compuesto deseado (0,92 g) como un sólido.

20 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se calentó N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-((ciclopropilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida (1,1 g, 1,4 mmoles) en ácido acético (5 ml) a 60°C toda la noche. La disolución se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para producir el compuesto deseado (0,57 g) como una espuma incolora.

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

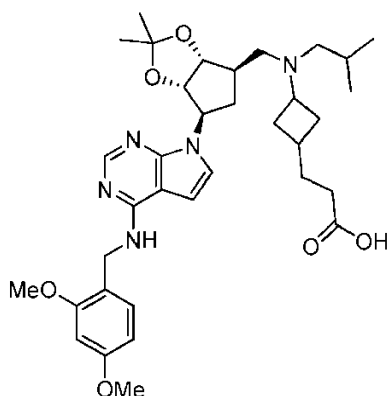


Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una mezcla de agua (1 ml) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,52 g, 0,68 mmoles) a RT. La reacción se agitó toda la noche a RT, y se añadió trietilsilano (0,22 ml, 1,4 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml), se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas H₂O, y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para dar el producto deseado (0,196 g) como una espuma blanquecina. MS (ESI⁺) para C₃₃H₄₅N₇O₂ *m/z* 572,6 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₃H₄₅N₇O₂ *m/z* 570,3 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >90% (tiempo de ret., 2,850 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 7,944 (s, 1H), 7,361 (s, 1H), 7,280 - 7,259 (m, 1H), 7,172 - 7,150 (m, 1H), 7,092 - 7,078 (m, 1H), 6,484 - 6,475 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,222 - 4,185 (m, 1H), 3,815 - 3,779 (m, 1H), 3,329 (m, 0,5H (metino del isómero trans)), 2,961 (m, 0,5H (metino del isómero cis)), 2,745 - 2,627 (m, 3H), 2,503 - 2,450 (m, 1H), 2,301 - 2,187 (m, 5H), 2,036 - 1,890 (m, 2H), 1,793 - 1,776 (m, 3H), 1,529 - 1,385 (m, 2H), 1,246 (s, 9H), 0,808 - 0,739 (m, 1H), 0,394 - 0,362 (m, 2H), 0,012 - 0,013 (m, 2H). Tiempo de retención: 2,850 minutos. Condiciones de HPLC: columna Agilent Zorbax Exlipse XDB-C18, 4,6 X 50 mm (empaquetamiento de 1,8 μm), Disolvente A- agua (0,1% de TFA), Disolvente B- acetonitrilo (0,07% de TFA) gradiente durante 6 min. desde 5 hasta 95% de B; mantenimiento durante 1 min.; después reciclaje.

Compuesto 45: 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo

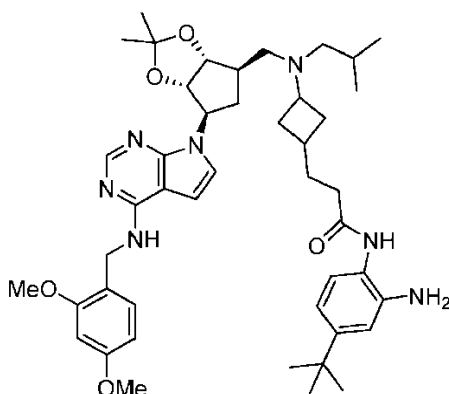
La amina 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,7 g, 2,8 mmoles) se recogió en metanol (20 ml), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,35 g, 5,6 mmoles). El pH se ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en MeOH, después se añadió isobutiraldehído (0,33 ml, 3,6 mmoles) en una porción. La reacción se agitó a RT durante 3 horas. Se añadieron otros 1,3 eq. de isobutiraldehído, y la agitación se continuó toda la noche. Se añadió NaHCO₃ (sat.) a mezcla de reacción, que después se extrajo (3x) con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 97:3) para dar el compuesto deseado (1,75 g) como una espuma incolora.

ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanoico



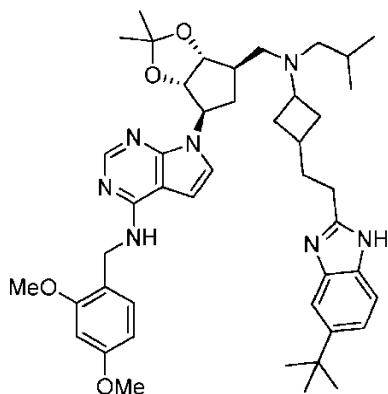
5 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,11 g, 26,4 mmoles) a una disolución de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,75 g, 2,64 mmoles) en tetrahidrofurano (13 ml, 160 mmoles) y metanol (3 ml), 70 mmoles). La reacción se agitó durante 24 horas a RT, se acidificó con HCl 1 N hasta pH= 6, los volátiles se eliminaron a vacío y agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol, seguido de 18 horas en el liofilizador. El sólido blanquecino resultante se usó sin purificación adicional.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanamida



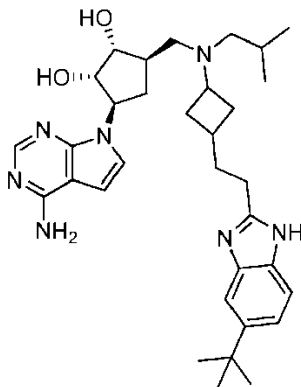
10 Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,52 g, 4,01 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanoico (1,7 g, 2,7 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,54 ml, 8,32 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,527 g, 3,21 mmoles) en N,N-dimetilformamida (16,6 ml). La reacción se agitó toda la noche a RT, se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc 3x, y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH, 95:5) para producir la amida deseada (1,71 g) como un sólido.

20 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-((((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isobutil)amino)ciclobutil)propanamida (1,71 g, 2,19 mmoles) en ácido acético (6 ml) se agitó toda la noche a 60°C, los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM/NH₃ 7N en MeOH 94:6) para producir el compuesto deseado (0,9 g) como una espuma.

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml, 300 mmoles) a una mezcla de agua (2 ml, 100 mmoles) y 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 1 mmol) a RT. La reacción se agitó toda la noche, y se añadió trietilsilano (0,38 ml, 2,4 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml), se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas de H₂O, y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir el producto deseado (0,274 g) como una espuma blanquecina, MS (ESI⁺) para C₃₃H₄₇N₇O₂ *m/z* 574,6 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₃₃H₄₅N₇O₂ *m/z* 572,4 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >86% (tiempo de ret., 2,918 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,078 (s, 1H), 7,497 (s, 1H), 7,416 - 7,396 (m, 1H), 7,305 - 7,284 (m, 1H), 7,216 - 7,200 (m, 1H), 6,621 - 6,612 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,368 - 4,334 (m, 1H), 3,930 - 3,894 (m, 1H), 2,934 - 2,918 (m, 1H), 2,866 - 2,797 (m, 2H), 2,652 - 2,583 (m, 1H), 2,444 - 2,361 (m, 2H), 2,287 - 2,199 (m, 2H), 2,166 - 2,119 (m, 3,5H (contiene metino del isómero trans)), 2,048 - 2,012 (m, 1H), 1,921 - 1,748 (m, 3,5H (contiene metino del isómero cis)), 1,622 - 1,494 (m, 2H), 1,380 (s, 9H), 1,269 - 1,252 (m, 1H), 0,932 - 0,879 (m, 6H).

Compuesto 46: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo blanco (23,7 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (d, J=8,71 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=8,60, 1,76 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,28 (dd, J=7,26, 6,22 Hz, 1 H), 3,84 (t, J=5,70 Hz, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,80 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 2,73 (dd, J=13,68, 6,22 Hz, 1 H), 2,49 (dd, J=13,68, 7,67 Hz, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,22 (m, 3 H), 2,00 (m, 4H), 1,91 (m, 3 H), 1,60 (m, 5 H), 1,36 (s, 9 H).

Compuesto 47: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo blanco (21 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,30 (dd, J=8,50, 1,66 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,67, 6,01 Hz, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 2,82 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 2,71 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,03 (m, 1 H), 1,92 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H).

Compuesto 48: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. Después de liofilizar, se obtuvieron (78 mg) un sólido incoloro.

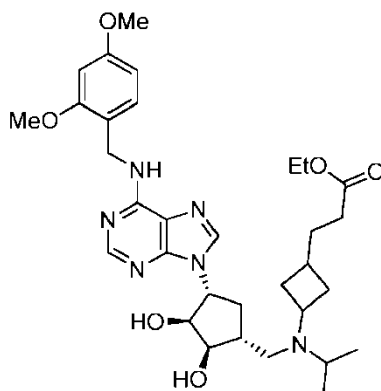
Compuesto 49: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC.

Lux-3 (2 x 15 cm), 30% de etanol (0,2% de DEA)/CO₂, 100 bares, 65 ml/min., 220 nm. vol. de iny.: 0,4 ml, 6,2 mg/ml de metanol. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,081 (s, 1H), 7,499 (s, 1H), 7,416 - 7,395 (m, 1H), 7,308 - 7,282 (m, 1H), 7,226 - 7,216 (m, 1H), 6,619 - 6,610 (m, 1H), 4,344 - 4,310 (m, 1H), 3,922 - 3,895 (m, 1H), 3,410 - 3,329 (m, 1H), 2,875 - 2,837 (m, 2H), 2,738 - 2,689 (m, 1H), 2,659 - 2,607 (m, 2H), 2,535 - 2,483 (m, 1H), 2,452 - 2,380 (m, 1H), 2,311- 2,224 (m, 1H), 2,158 - 2,121 (m, 3H), 2,061- 2,030 (m, 2H), 1,913 - 1,863 (m, 2H), 1,674 - 1,590 (m, 1H), 1,381 (s, 9H), 1,056 - 1,020 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Compuesto 50: (1R,2S,3R,5R)-3-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

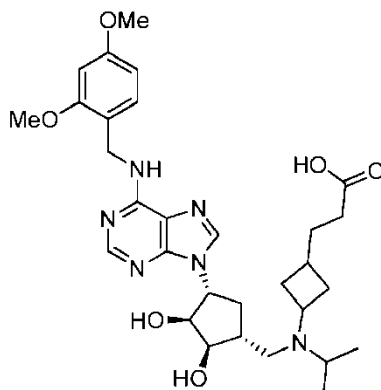
3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



La amina 3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (1,5 g, 2,5 mmoles) se recogió en acetonitrilo (66 ml), y se añadieron yoduro de isopropilo (2,5 ml, 25 mmoles) y trietilamina (5,2 ml, 37 mmoles). La reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. Se añadieron otros 15 eq. de TEA y otros 15 eq. de iPrI, y la reacción se continuó durante otras 8 horas. Se añadieron otros 15 equivalentes de cada uno de iPrI y TEA, y el calentamiento se continuó toda la noche. La reacción se concentró, y se añadieron Na₂CO₃ saturado (20 ml) y DCM (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo posteriormente 3 veces más, los orgánicos combinados se secaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM/NH₃ 7N en MeOH 97:3).

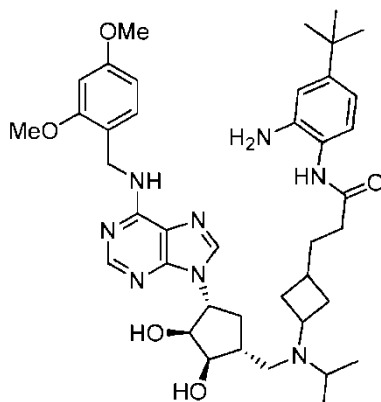
El residuo obtenido se disolvió en 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ saturado y 10 ml de NaOH 1 N. El acuoso se extrajo con DCM 3 veces, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó para producir el producto deseado (1,3 g) como una espuma/sólido.

ácido (3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico



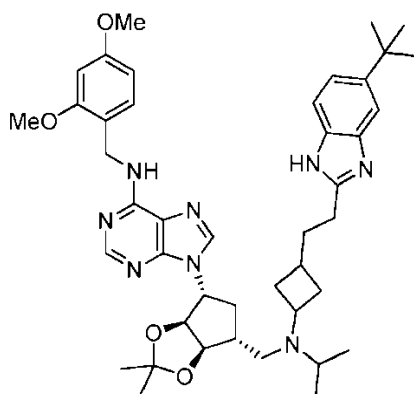
Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,838 g, 20,0 mmoles) a una disolución de ácido etil-3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (1,3 g, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml, 300 mmoles) y metanol (6,5 ml, 160 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a RT, se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol seguido de liofilización. El sólido resultante se usó sin purificación adicional.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



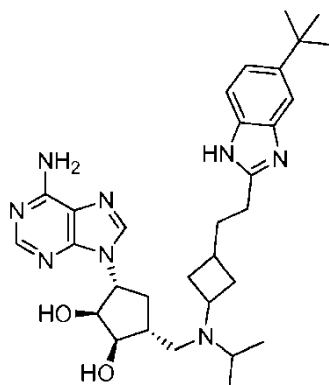
5 Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,19 g, 3,13 mmoles) a una disolución de ácido 3-{3-[[[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{6-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metil{isopropil}amino)ciclobutil}propanoico (1,30 g, 2,09 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,89 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,411 g, 2,50 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12,9 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, se añadió NaHCO₃ (saturado), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM → DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para producir la amida deseada (1,4 g) como un sólido.

9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-9H-purin-6-amina



15 N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((1R,2R,3S,4R)-4-(6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (1,4 g, 1,8 mmoles) en ácido acético (5 ml, 90 mmoles) se agitó toda la noche a 60°C. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM → DCM/NH₃ 7N en MeOH 94:6) para producir el compuesto deseado (0,91 g) como una espuma.

20 (1R,2S,3R,5R)-3-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 100 mmoles) a una mezcla de agua (1 ml, 60 mmoles) y 9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-9H-purin-6-amina (0,91 g, 1,2 mmoles) a RT. La reacción se agitó toda la noche a RT. Después la reacción se calentó hasta 35°C, y se añadió trietilsilano (0,39 ml, 2,4 mmoles). La reacción se agitó a 35°C durante otros 2 días. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml). Se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas H₂O, y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir el producto deseado (0,142 g) como un sólido incoloro después de varios días de liofilización.

Compuesto 51: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC (25 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,38 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=8,60, 1,55 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 3,85 (t, J=5,60 Hz, 1H), 3,41 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 2,83 (t, J=7,36 Hz, 2 H), 2,74 (dd, J=13,68, 6,63 Hz, 1 H), 2,51 (dd, J=13,79, 7,57 Hz, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,09 (m, 1 H), 2,02 (m, 5H), 1,83 (m, 2 H), 1,60 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H).

Compuesto 52: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un sólido de color crema (64 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,63 (s, 2 H), 7,20 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,73Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,88, 6,01Hz, 1 H), 3,88 (dd, J=5,60, 4,77 Hz, 1 H), 2,82 (t, J=7,26 Hz, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,38 (m, 2 H), 2,24 (m, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,91 (m, 3 H), 1,61 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H).

Compuesto 53: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. Después de liofilizar se recuperaron (85 mg) de un sólido incoloro.

Compuesto 54: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

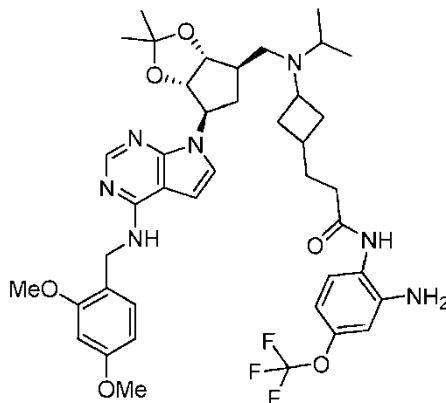
Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo blanco (53 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,39 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=8,60, 1,76 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,67, 5,80 Hz, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 2,84 (t, J=7,57 Hz, 2 H), 2,78 (dd, J=13,27, 7,05 Hz, 1 H), 2,58 (dd, J=13,06, 7,67 Hz, 1 H), 2,40 (m, 3 H), 2,11 (t, J=6,22 Hz, 3 H), 2,02 (m, 2 H). 1,87 (m, 2 H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 9 H), 0,87 (m, 1 H), 0,49 (m, 2 H), 0,12 (m, 2 H).

Compuesto 55: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,05 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,30 (dd, J=8,50, 1,66 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,77, 5,91 Hz, 1 H), 3,88 (dd, J=5,70, 4,66 Hz, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,84 (t, J=7,57 Hz, 2 H). 2,48 (m, 1 H), 2,41 (dd, J=7,98, 4,87 Hz, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H). 2,10 (m, 3 H), 2,01 (m, 2 H), 1,86 (t, J=8,19 Hz, 2 H), 1,61 (m, 1 H).

Compuesto 56: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida



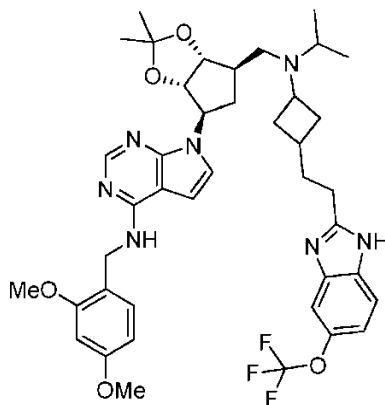
5

10

Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,19 g, 3,14 mmoles) a una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (1,3 g, 2,1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,90 mmoles) y 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina (0,482 g, 2,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida (13,0 ml, 167 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a RT y se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) hasta la amida deseada (1,4 g) como un sólido.

15

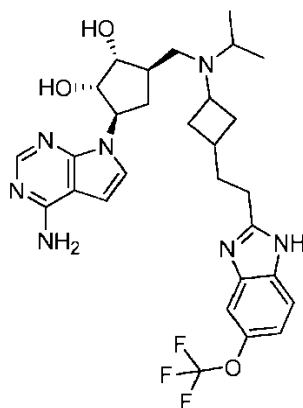
N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



20

Se calentó N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (1,4 g, 1,8 mmoles) en AcOH a 60°C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando el producto bruto.

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 100 mmoles) a una mezcla de agua (1 ml, 60 mmoles) y N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,91 g, 1,2 mmoles) a RT. La reacción se agitó toda la noche a RT, después se paralizó mediante la adición de trietilsilano (0,37 ml, 2,3 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml). Se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas H₂O, y la reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir el producto deseado (0,232 g) como una espuma blanquecina. MS (ESI⁺) para C₂₉H₃₆F₃N₇O₃ *m/z* 588,2 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) para C₂₉H₃₆F₃N₇O₃ *m/z* 586,2 [M-H]⁻; Pureza mediante HPLC >90% (tiempo de ret., 2,570 min.) ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,082 & 8,079 (s, 1H, solapamiento de los picos debido a los isómeros cis y trans), 7,554 - 7,724 (m, 1H), 7,414 (s, 1H), 7,225 - 7,209 (m, 1H), 7,155 - 7,127 (m, 1H), 6,618 - 6,609 (m, 1H), 4,363 - 4,323 (m, 1H), 3,976 - 3,932 (m, 1H), 3,606 - 3,524 (m, 0,5H (metino procedente del isómero trans)), 3,156 - 3,110 (m, 0,5H (metino procedente del isómero cis)), 3,089 - 3,006 (m, 1H), 2,731 - 2,679 (m, 1H), 2,544 - 2,360 (m, 2H), 2,256 - 2,239 (m, 3H), 2,093 - 2,061 (m, 2H), 1,987 - 1,861 (m, 3H), 1,648 - 1,568 (m, 2H), 1,072 - 1,006 (m, 6H).

Compuesto 57: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

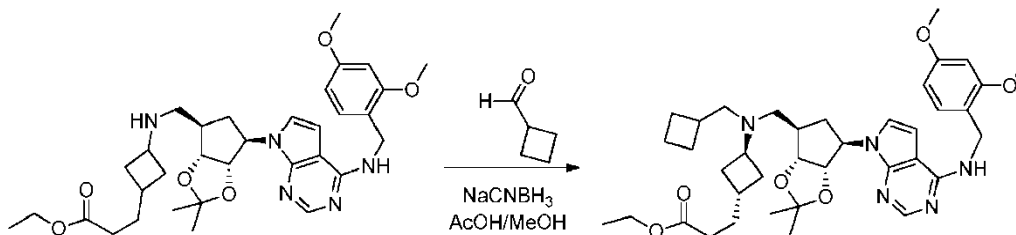
Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se liofilizó para dar un sólido (78 mg). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,076 (s, 1H), 7,548 - 7,527 (m, 1H), 7,414 (s, 1H), 7,227 - 7,218 (m, 1H), 7,148 - 7,123 (m, 1H), 6,616 - 6,607 (m, 1H), 4,361 - 4,327 (m, 1H), 3,926 - 3,899 (m, 1H), 3,037 - 3,000 (m, 1H), 2,907 - 2,870 (m, 2H), 2,538 - 2,283 (m, 4H), 2,178 - 2,013 (m, 8H), 1,913 - 1,872 (m, 2H), 1,680 - 1,599 (m, 1H).

Compuesto 58: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo bronceado (73 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,21 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,52Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=7,77, 6,12 Hz, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,86 (t, J=7,67 Hz, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,11 (m, 3 H), 2,02 (q, J=6,43 Hz, 2 H), 1,88 (t, J=8,19 Hz, 2 H), 1,63 (m, 1 H).

Compuesto 59: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

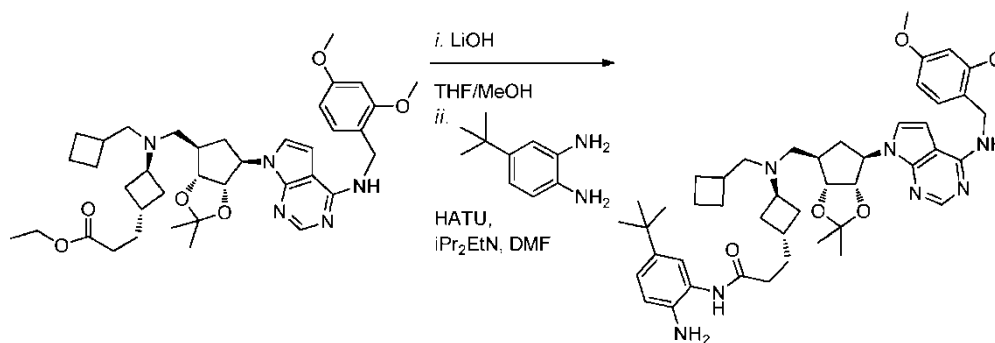
Etapa 1: 3-((1R,3s)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo



La amina 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de etilo (1,8 g, 3,0 mmoles) se recogió en metanol (20 ml, 600 mmoles), y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,37 g, 5,9 mmoles). El pH se

ajustó hasta aprox. 6 usando una disolución de AcOH al 10% en metanol, después se añadió ciclobutanocarboxaldehído (0,32 g, 3,8 mmoles) en una porción. La reacción se dejó continuar durante 5 horas, en cuyo momento la HPLC indicó que la reacción había estallado. Se añadieron otros 1,3 equivalentes de ciclobutanocarboxaldehído, y la reacción se continuó toda la noche. Se añadió NaHCO₃ (saturado) a la mezcla de reacción que después se extrajo 3 veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta una resina amarilla. Los isómeros cis y trans se separaron sobre sílice. La purificación mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 96:4) produjo 2 lotes separados de producto, cada uno enriquecido con un isómero respectivo hasta alrededor de 90%. Isómero superior: 0,38 g (mezcla 5:1, cis), isómero inferior: 0,31 g (mezcla 7:1, trans). MS (ESI⁺) para C₃₅H₄₉N₅O₆ *m/z* 676,7 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC > 69% (tiempo de ret., 3,791).

10 Etapa 2: N-(2-amino-5-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida

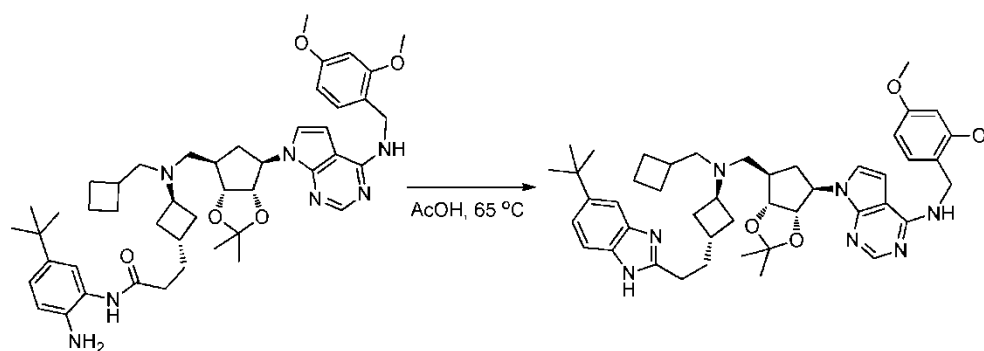


15 Isómero inferior (trans): Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,192 g, 4,59 mmoles) a una disolución de 3-((1R,3s)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,31 g, 0,46 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml, 70 mmoles) y metanol (1,5 ml, 37 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y, a la mañana siguiente, el material de partida se había consumido y se había transformado en el ácido. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 6. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el agua que queda se eliminó mediante destilación azeotrópica con etanol, seguido de 24 horas de liofilización. El sólido blanquecino resultante se usó sin purificación adicional. Pureza mediante HPLC > 94% (tiempo de ret., 3,344).

25 Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,273 g, 0,718 mmoles) a una disolución de ácido 3-{trans-3-[(ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metil)amino]ciclobutil}propanoico (0,31 g, 0,48 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,275 ml, 1,58 mmoles) y 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (0,0943 g, 0,574 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,96 ml, 38,3 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y, a la mañana siguiente, el material de partida se había consumido. La reacción se concentró parcialmente hasta aprox. 2 ml, y después se añadió NaHCO₃ (saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces, y los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 95:5) para producir N-(2-amino-5-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,29 g; 76%) como un sólido amorfo púrpura-marrón.

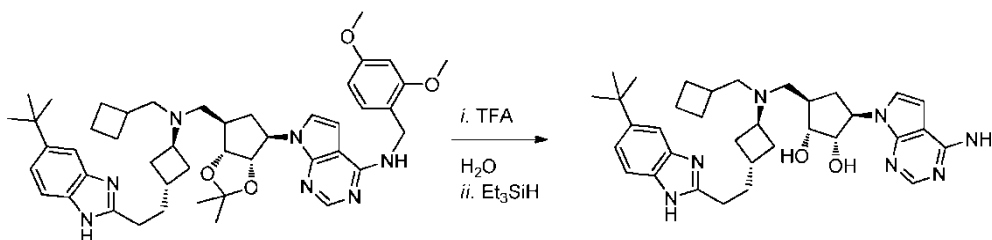
Pureza mediante HPLC >20% (tiempo de ret., 3,650 min.)

35 Etapa 3: 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de N-(2-amino-5-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-((ciclobutilmetil)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)etil)ciclobutil)propanamida (0,3 g, 0,4 mmoles) en ácido acético (1,0 ml, 20 mmoles) se agitó toda la noche a 65°C y, a la mañana siguiente, el material de partida se había consumido. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 93:7) para producir 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanquecino. Pureza mediante HPLC >73% (tiempo de ret., 3,709 min.).

10 Etapa 4: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 70 mmoles) a una mezcla de agua (0,5 ml, 30 mmoles) y 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,23 g, 0,30 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se dejó continuar toda la noche, en cuyo momento la suspensión rosa brillante se paralizó con trietilsilano (0,095 ml, 0,59 mmoles). Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se recogió en MeOH (15 ml). Se añadieron 500 mg de K₂CO₃ y 8 gotas H₂O, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante FC (DCM/NH₃ 7N en MeOH 90:10) para producir (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol (0,018 g, 10%) como un sólido incoloro. MS (ESI⁺) para C₃₄H₄₇N₇O₂ m/z 586,4 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC >93% (tiempo de ret., 2,070 min.). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ_H 8,083 (s, 1H), 7,501 (s, 1H), 7,421 - 7,400 (m, 1H), 7,315 - 7,290 (m, 1H), 7,218 - 7,209 (m, 1H), 6,621 - 6,612 (m, 1H), 4,350 - 4,317 (m, 1H), 3,930 - 3,903 (m, 1H), 3,403 - 3,367 (m, 1H), 2,880 - 2,843 (m, 2H), 2,722 - 2,360 (m, 6H), 2,323 - 2,241 (m, 2H), 2,173 - 1,606 (m, 13H), 1,387 (s, 9H).

Compuesto 60: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

30 Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. Después de liofilizar, se recuperaron (62 mg) de un sólido incoloro

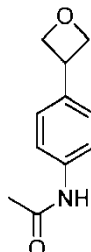
Compuesto 61: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

35 Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó para producir un polvo blanquecino (89 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,52 (d, J=8,71 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,19 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,59 (d,

J=3,52 Hz, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,94 (t, J=5,39 Hz, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,87 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 2,68 (dd, J=13,48, 7,88 Hz, 1 H), 2,47 (dd, J=13,27, 7,46 Hz, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,21 (m, 3 H), 2,04 (m, 3 H), 1,84 (m, 2 H), 1,58 (m, 1 H), 1,02 (d, J=6,63 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=6,43 Hz, 3 H).

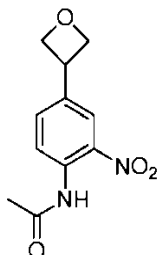
Compuesto 62: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

N-(4-(oxetan-3-il)fenil)acetamida



- 5 En un vial de reacción de microondas se pesaron ácido (4-acetamidofenil)borónico (670 mg, 3,7 mmoles), yoduro de níquel (II) (35 mg, 0,11 mmoles), trans-2-aminociclohexanol (17 mg, 0,11 mmoles), y hexametildisilazida de sodio (690 mg, 3,7 mmoles). Se colocó un tabique sobre la parte superior, se purgó nitrógeno, y se añadió alcohol isopropílico (5,7 ml, 75 mmoles). El vial se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y se añadió 3-yodooxetano (344 mg, 1,87 mmoles) en 0,75 ml de alcohol isopropílico. El tabique se sustituyó por un tapón de vial de microondas, y la
- 10 mezcla se calentó en un reactor de microondas (condiciones de microondas: reactor de microondas CEM Discovery Explorer; tiempo del experimento: 10 min.; 80°C durante 30 min.; potencia: 300 W). La mezcla bruta de reacción se diluyó con 8 ml de EtOH, y la suspensión se filtró a través de una almohadilla de solka flocc®. La almohadilla se lavó con 35 ml de EtOH, y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 40-60% de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado como un aceite (200 mg).

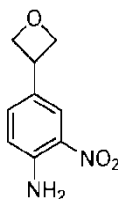
- 15 N-(2-nitro-4-(oxetan-3-il)fenil)acetamida



- Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (9,4 ml, 180 mmoles) a ácido nítrico al 70% (ácido nítrico:agua 7:3, 11 ml, 170 mmoles), que se enfrió a 0°C durante alrededor de 5-10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C, después se dejó calentar hasta RT mediante la eliminación del baño de hielo. La disolución ácida se transfirió a un
- 20 embudo de separación, y se añadió cloruro de metileno (20 ml, 300 mmoles). El embudo se agitó durante 5 minutos, y se dejó que las fases se separaran.

- La fase orgánica (fase superior) se aisló, y el procedimiento se repitió con 20 ml adicionales de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se asumió que la fase orgánica contenía alrededor de 5 g (-80 mmoles) de HNO₃ anhidro. Usando un exceso de 50 veces, esto requirió alrededor de 25 ml de disolución. La disolución de ácido
- 25 nítrico se enfrió en un baño de hielo. La N-(4-oxetan-3-ilfenil)acetamida (210 mg, 0,70 mmoles) se trató con 25 ml de la disolución enfriada de HNO₃/CH₂Cl₂ y se dejó agitar alrededor de 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 45 ml de disolución de NH₄OH al 10% y se agitó cuidadosamente. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con 20 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 25-35% de EtOAc/CH₂Cl₂) para producir el producto deseado como un sólido (170 mg).
- 30

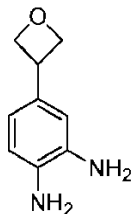
2-nitro-4-(oxetan-3-il)anilina



Una suspensión de N-(2-nitro-4-oxetan-3-ilfenil)acetamida (125 mg, 0,529 mmoles) en hidrazina acuosa (8 ml, 160 mmoles) se calentó a 70°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 45°C, y la hidrazina se eliminó a vacío

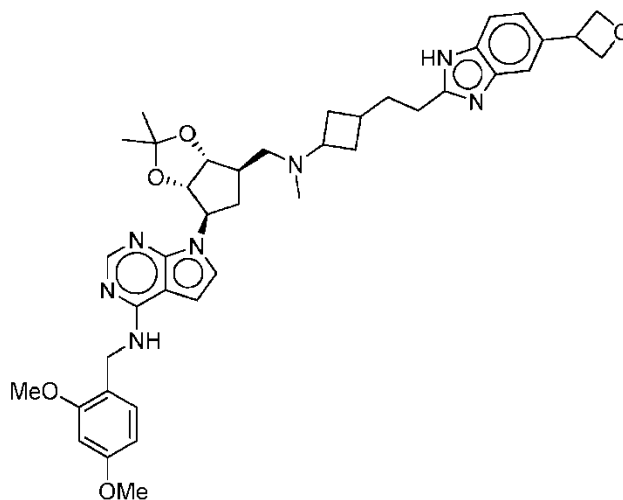
para producir un sólido. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 20% de EtOAc/CH₂Cl₂ para producir el producto deseado (71 mg).

4-(oxetan-3-il)benceno-1,2-diamina



- 5 Una disolución de 2-nitro-4-oxetan-3-ilanilina (91 mg, 0,47 mmoles) en etanol (6,1 ml) se trató cuidadosamente con paladio al 10% sobre carbono (10 mg, 0,009 mmoles) como una suspensión en etanol. El matraz de reacción se vació y se llenó con gas hidrógeno tres veces, y la reacción se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de solka flocc®, y la almohadilla se lavó con 25 ml de MeOH. El filtrado se concentró para producir un aceite que solidificó a alto vacío toda la noche para dar el compuesto deseado (72 mg). El material se usó como está en la etapa siguiente. 1H RMN (400 MHz, CDC13) δ_H ppm 6,81 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 6,70 (m, 2 H), 5,02 (dd, J=8,34, 5,81 Hz, 2 H), 4,74 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,45 (s a, 2 H), 3,37 (s a, 2 H).

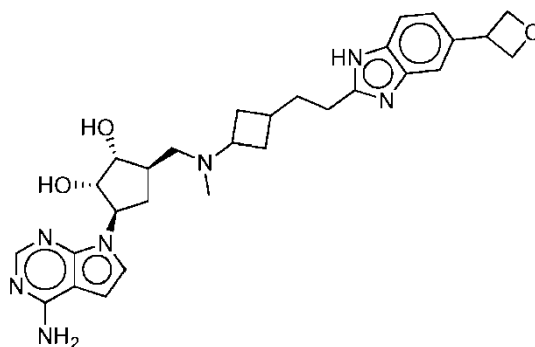
N-(2,4-dimetoxibencil)-7-(((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 15 Una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (250 mg, 0,42 mmoles) y 4-oxetan-3-ilbenceno-1,2-diamina (72 mg, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,3 ml, 56 mmoles) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,4 mmoles) gota a gota, seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (240 mg, 0,632 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se repartió entre 30 ml de EtOAc (se añadió algo de MeOH para ayudar a solubilizar el producto) y 30 ml de H₂O/NaHCO₃ sat. 1/1. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EtOAc, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta una espuma vítrea/firme. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 6-7% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂. Se encontraron dos conjuntos de productos, un par menos polar y un par más polar que corresponden a los 2 regioisómeros a.i.d.e. Cada regioisómero se procesó separadamente en la etapa siguiente.

- La amida (130 mg) se recogió en 5 ml de ácido acético glacial y se calentó a 65°C durante 2,25 h, la reacción se enfrió y se colocó en el refrigerador toda la noche. El ácido acético se eliminó a alto vacío con la ayuda de un baño de agua caliente. Los dos lotes de producto bruto se recogieron en 30 ml de CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con porciones de 10 ml de NaHCO₃ sat. y disoluciones de Na₂CO₃ al 2%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con 5,5-6,5% de NH₃ 7N en CH₃OH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado (140 mg).

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



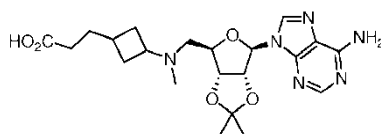
Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (115 mg, 0,159 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (4,00 ml, 51,9 mmoles) y agua (0,40 ml, 22 mmoles) que se había enfriado previamente a 0°C en un baño de hielo. La disolución se agitó a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Después de 1 la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en 6 ml de MeOH, se concentró, y el procedimiento se repitió dos veces. El residuo resultante se colocó a alto vacío. El residuo bruto se diluyó con 2 ml de MeOH, se trató con 140 mg de K₂CO₃ y 10 gotas de H₂O y se dejó agitar a RT hasta que la disolución se hizo básica mediante un papel de pH. La disolución se filtró a través de una fritta fina, y los sólidos se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró hasta un sólido que se colocó a alto vacío toda la noche. El material bruto se purificó mediante TLC prep. en dos placas de TLC prep. de 20 cm x 20 cm x 1,0 mm, eluyendo con 14% de NH₃ 7*N* en CH₃OH/CH₂Cl₂ para dar el producto como un cristal incoloro (37 mg) ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,06 (s, 1 H), 7,52 (s a, 1 H), 7,48 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,20 (t, J=3,42 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 5,12 (m, 2 H), 4,80 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,89 (q, J=5,60 Hz, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,27 (dd, J=10,99, 6,63 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,14 (m, 1 H), 2,03 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 1,91 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H).

Compuesto 63: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-5-((metil((1*r*,3*S*)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo bronceado (58 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,26 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,47 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=8,29, 1,45 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=3,94 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J=8,29, 6,01 Hz, 2 H), 4,79 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 4,69 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,22 (t, J=5,60 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 2,79 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 2,66 (m, 2 H), 2,21 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,88 (m, 3 H), 1,45 (m, 2H).

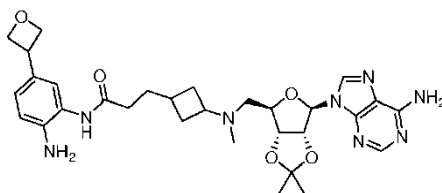
Compuesto 64: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

Etapa 1: ácido 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico



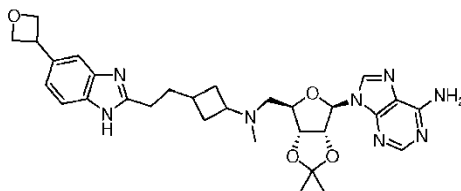
Una disolución de 3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de etilo (0,39 g, 0,82 mmoles) en metanol (14 ml) se trató con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1,56 ml, 1,56 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C con agitación durante 3,5 h; la HPLC/LC MS indicó la conversión al producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). La capa acuosa se trató con una disolución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (1,44 ml, 1,44 mmoles) para ajustar hasta pH 7. La disolución incolora, transparente, se liofilizó para producir el compuesto del título bruto (0,487 g, 110%) como un sólido ligeramente blanquecino, el rendimiento da cuenta de 1,56 mmoles de NaCl (91 mg): MS (ESI+) para C₂₁H₃₀N₆O₅ *m/z* 447,1 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₂₁H₃₀N₆O₅ *m/z* 445,2 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret., 1,949 min.).

Etapa 2: N-(2-amino-5-(oxetan-3-il)fenil)-3-(3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida



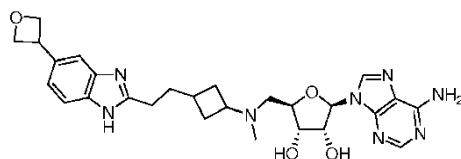
Una suspensión del ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico bruto anterior y 4-(oxetan-3-il)benzeno-1,2-diamina (0,135 g, 0,822 mmoles) en cloruro de metileno (8,0 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,716 ml, 4,11 mmoles) y se enfrió hasta -5°C (hielo/salmuera). Se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio [HATU] (0,469 g, 1,23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 5,25 h, calentando hasta 15°C; la HPLC/LC MS indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (7,5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir una espuma oleosa semi-opaca marrón-púrpura. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 8 cm; 0-5% NH₃ metanólico 7 N/CH₂Cl₂) produjo ambos regioisómeros amídicos del compuesto del título (0,45 g, 82%) como una espuma rosa semi-opaca: MS (ESI+) para C₃₀H₄₀N₈O₅ *m/z* 593,3 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₃₀H₄₀N₈O₅ *m/z* 591,3 (M-H)⁻ y 637,4 (M+HCO₂)⁻; Pureza mediante HPLC 90% (tiempo de ret., 2,097 min.).

Etapa 3: 9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina



Se recogió *N*-(2-amino-5-(oxetan-3-il)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (0,446 g, 0,752 mmoles) en ácido acético (7,7 ml, 140 mmoles) y se calentó a 65°C durante 3,5 h; la HPLC/LC MS indicó la conversión completa. A las 3,75 h, el ácido acético se eliminó mediante destilación con calentamiento mínimo para producir un aceite naranja, que se recogió en CH₂Cl₂ (45 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 30 ml). La capa acuosa se trató con NaCl hasta que se saturó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para producir un aceite naranja claro. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 2 x 8 cm; 0-5% de NH₃ metanólico 7 N/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (0,28 g, 65%) como una espuma naranja clara: MS (ESI+) para C₃₀H₃₈N₈O₄ *m/z* 575,3 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₃₀H₃₈N₈O₄ *m/z* 573,3 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret. 2,142 min.).

Etapa 4: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahydrofuran-3,4-diol



A un matraz enfriado (baño de hielo) que contiene 9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (0,28 g, 0,42 mmoles) se añadió una disolución enfriada previamente (baño de hielo) de ácido trifluoroacético (6,4 ml, 84 mmoles) en agua (0,75 ml, 42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5,75 h a 0°C; la HPLC/LC MS indicó la consumición casi completa del material de partida. A las 6 h, el matraz se retiró del baño de enfriamiento, y los volátiles se eliminaron mediante destilación a rt. El residuo se diluyó con MeOH (15 ml) y se trató con carbonato de potasio (0,32 g, 2,3 mmoles) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. a rt; pH 2. Se añadió más carbonato de potasio (0,20 g, 1,4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 min.; pH 8-9. La disolución se filtró a través de una frita fina, enjuagando con MeOH, y el filtrado se concentró a vacío para producir un semi-sólido bronceado. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice 3 x 8 cm; 10-20% NH₃ metanólico 7 N/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (123 mg, 55%) como un cristal casi incoloro: MS (ESI+) para C₂₇H₃₄N₈O₄ *m/z* 535,3 (M+H)⁺; MS (ESI-) para C₂₇H₃₄N₈O₄ *m/z* 533,3 (M-H)⁻; Pureza mediante HPLC >95% (tiempo de ret. 1,765 min.); ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) mezcla de isómeros *cis/trans* δ_H 8,29-8,25 (m, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,8, 8,3 Hz, 2H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,73-4,68

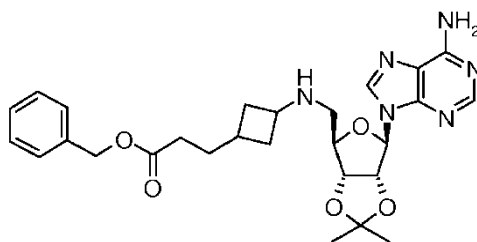
(m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,27-4,13 (serie de m, 2H), 3,13-3,03 (m, 0,4H), 2,86-2,66 (serie de m, 4,6H), 2,30-1,80 (serie de m, 8,6 H), 1,55-1,40 (m, 1,4H).

Compuesto 65: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

5 Los diastereómeros se separaron mediante SFC. El material se recogió en MeOH/H₂O y se liofilizó hasta un polvo blanco (35 mg), ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H ppm 8,28 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,48 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=8,29, 1,45 Hz, 1 H), 5,98 (d, J=4,15 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J=8,40, 5,91 Hz, 2 H), 4,79 (t, J=6,32 Hz, 2 H), 4,69 (dd, J=5,39, 4,15 Hz, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,23 (t, J=5,60 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,83 (t, J=7,46 Hz, 2 H), 2,67 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (m, 2 H), 1,98 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H).

10 Compuesto 67: (2R,3R,4S,SR)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-[[3-[2-(5-ciclobutil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]ciclobutil](propan-2-il)amino)metil]oxolano-3,4-diol

Etapa 1: 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo

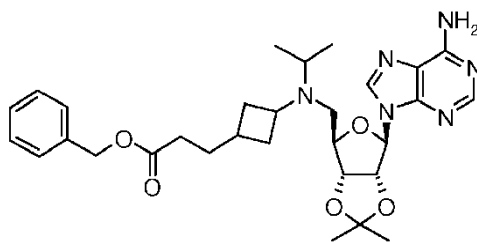


15 Una suspensión de la 9-[[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (1,45 g, 4,736 mmoles), 3-(3-oxociclobutil)propanoato de bencilo (1,21 g, 5,209 mmoles) y ácido acético (246,45 μl, 4,31 mmoles) en DCE:iPrOH (4:1, 50 ml) se agitó a RT durante 1 h. Se añadió una alícuota adicional de DCE (40 ml) e iPrOH (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó durante 1 hora. Después se añadió STAB (1,28 g, 6,03 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se paralizó con Na₂CO₃ 1N (10 ml), y el producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Éste se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:99 - 3:97) dio el producto deseado como un aceite incoloro, 1,51 g (58%); MS (ESI⁺) para C₂₇H₃₄N₆O₅ m/z 523,65 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 97% (tiempo de ret., 1,43 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ_H ppm 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 33,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 5H), 6,08 - 5,94 (m, 1H), 5,59 - 5,42 (m, 3H), 5,10 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,33 (dq, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 23,0, 14,6, 7,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H), 2,39 - 2,07 (m, 4H), 1,90 - 1,64 (m, 5H), 1,61 (s, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,28 - 1,06 (m, 1H).

20

25

Etapa 2. 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo

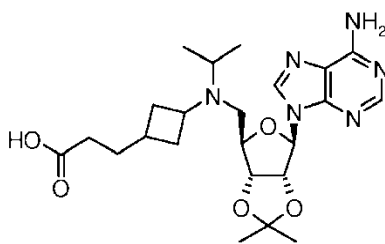


30 Se añadió K₂CO₃ (528,92 mg, 3,83 mmoles) a una disolución de 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilamino)ciclobutil]propanoato de bencilo (1,00 g, 1,91 mmoles) y 2-yodopropano (0,57 ml, 5,74 mmoles) en MeCN y se agitó a 95°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:99 - 5:95) dio el producto deseado como un aceite incoloro, 700 mg (65%); MS (ESI⁺) para C₃₀H₄₀N₆O₅ m/z 565,70 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 96% (tiempo de ret., 1,48 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ_H ppm 8,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 5H), 6,03 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,42 (m, 3H), 5,10 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 5,06 - 4,92 (m, 1H), 4,26 (dt, J = 9,9, 3,4 Hz, 1H), 3,46 - 2,84 (m, 2H), 2,88 - 2,61 (m, 1H), 2,51 (ddd, J = 14,0, 9,1, 7,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 2,50 - 2,13 (m, 2H), 2,16 - 1,74 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 4H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

35

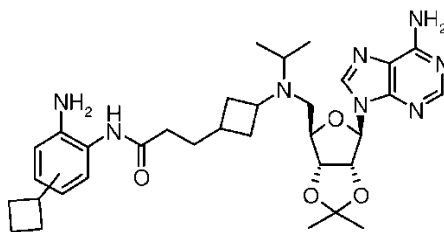
40

Etapa 3. ácido 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]propanoico



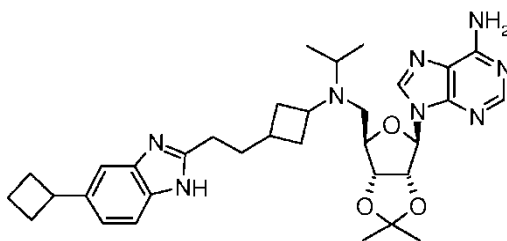
Se añadió Pd al 10%-C (70 mg) a una disolución de 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo (790 mg, 1,40 mmoles) en EtOH (20 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas a RT. Se añadió una alícuota adicional de Pd al 10%-C (70 mg), y la reacción se continuó agitando en hidrógeno durante 4 horas. Ésta se filtró y se evaporó a vacío, y después se evaporó en DCM (2 x 20 ml) para dar 680 mg (cuant.) de un sólido espumoso blanco; MS (ESI⁺) para C₂₃H₃₄N₆O₅ *m/z* 475,20 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,11 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 8,29 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,05 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 5,66 - 5,43 (m, 1H), 5,00 (ddd, *J* = 19,3, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,47 - 2,85 (m, 2H), 2,60 (ddd, *J* = 38,8, 24,1, 13,5 Hz, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 14,7, 11,9, 7,1 Hz, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,81 (dd, *J* = 65,1, 6,9 Hz, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 5H), 1,45 - 1,22 (m, 4H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (dd, *J* = 12,2, 6,6 Hz, 3H).

Etapa 4. 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]-N-(2-amino-4/5-ciclobutilfenil)propanamida



Se añadió TEA (0,54 ml, 3,90 mmoles) a una disolución de ácido 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]propanoico (308,46 mg, 0,65 mmoles), 4-ciclobutilbenceno-1,2-diamina (210,90 mg, 1,30 mmoles), (2E)-ciano(hidroxiimino)etanoato de etilo (184,75 mg, 1,30 mmoles), y EDC.HCl (249,21 mg, 1,30 mmoles) en DCM (15 ml) a RT y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se añadió DCM (50 ml). Se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 30 ml). El acuoso se extrajo con DCM (50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc, y después NH₃ 7N en MeOH:DCM (5:95), para dar un aceite gris, 468 mg (93%); MS (ES⁺) para C₃₃H₄₆N₈O₄ *m/z* 619,35 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 80% (tiempo de ret., 1,44 min.).

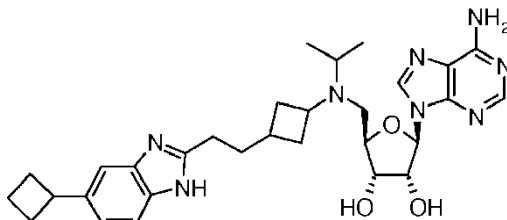
Etapa 5. 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[3-[2-(5-ciclobutil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]ciclobutil](propan-2-il)amino)metil]-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-amina



Se añadió AcOH (10 ml) a 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(propan-2-il)amino)ciclobutil]-N-(2-amino-4/5-ciclobutilfenil)propanamida (468 mg, 0,61 mmoles) y se calentó hasta 65°C mientras la agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (Biotage, Isolera, cartucho de 25 g), eluyendo con amoníaco 3N en MeOH:DCM (0 - 1:9) dio el producto deseado con una pureza aprox. de 80%. Además, la purificación mediante HPLC preparativa produjo el producto deseado como un aceite gris, 120 mg (27%); MS (ESI⁺) para C₃₃H₄₄N₈O₃ *m/z* 601 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,43 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 8,62 (d, *J* = 53,1 Hz, 6H), 8,57 (s, 2H), 8,25 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 20,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 96,3 Hz, 2H), 6,07 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 6,2, 3,4 Hz, 1H), 4,44 (td, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H),

3,59 (dq, $J = 17,4, 8,7$ Hz, 1H), 3,36 - 3,10 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 1,65 (m, 10H), 1,57 (s, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (dd, $J = 8,9, 6,8$ Hz, 3H).

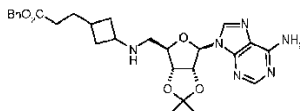
Etapa 6. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-5-[[{3-[2-(5-ciclobutil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)etil]ciclobutil}(propan-2-il)amino)metil]oxolano-3,4-diol



5 Se añadió HCl 12N (24 mmoles, 2 ml) gota a gota a una disolución de 9-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[{3-[2-(5-ciclobutil-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)etil]ciclobutil}(propan-2-il)amino)metil]-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-9*H*-purin-6-amina (120 mg, 0,164 mmoles) en MeOH (2 ml) a 0°C mientras se agita. Se dejó calentar entonces hasta RT y se continuó durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se basificó con NH₃ 7N en MeOH (10 ml). Se evaporó entonces a vacío. El producto bruto se absorbió sobre gel de sílice (1 ml), se colocó sobre un matraz isolate cartucho de Si (10 g) y se purificó, eluyendo con NH₃ 7N en MeOH:DCM (1:9) para dar un sólido blanco, 36 mg (38%); MS (ESI⁺) para C₃₀H₄₀N₆O₃ m/z 561,45 [M+H]⁺; Pureza mediante HPLC 100% (tiempo de ret., 1,13 min.); ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ_H ppm 8,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (ddd, $J = 8,3, 4,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 9,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,60 - 3,15 (m, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 2H), 2,84 - 2,67 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 4H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 4H), 1,57 (dd, $J = 12,2, 6,2$ Hz, 1H), 1,02 (dd, $J = 6,6, 4,0$ Hz, 3H), 0,95 (dd, $J = 6,6, 2,3$ Hz, 3H).

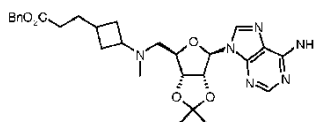
Compuesto 68: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-Amino-9*H*-purin-9-il)-5-[[{3-[2-[5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]etil]ciclobutil}(metil)amino)metil]oxolano-3,4-diol

20 Etapa 1: 3-[3-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-Amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo



25 Una suspensión de 9-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(aminometil)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-9*H*-purin-6-amina (5,00 g, 16,3 mmoles), 3-(3-oxociclobutil)-propanoato de bencilo (4,17 g, 18,0 mmoles) y ácido acético (0,85 ml, 14,8 mmoles) en DCE:iPrOH (7:2) (90 ml) se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,40 g, 20,8 mmoles) en porciones, y la mezcla se dejó agitar durante 18 h a r.t. La mezcla de reacción se paralizó con disolución 1M de Na₂CO₃ (10 ml), y el producto se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida, eluyendo con 1% de NH₃ 7M en MeOH:99% de DCM dio el producto como un aceite amarillo (5,25 g, 55%, 89% puro): MS (ES⁺) para C₂₇H₃₄N₆O₅ m/z 523,6 [M+H]⁺; LC pureza 89% (tiempo de ret., 1,60 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 8,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 6,01 (dd, $J = 3,0$ Hz, 1,6, 1H), 5,72 (s a, 2H), 5,50 (dt, $J = 6,4$ Hz, 3,3, 1H), 5,10 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 4,98-5,04 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 2,97-3,34 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 3H), 2,14 (td, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 1H), 1,73-1,90 (m, 4H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,10-1,27 (m, 1H).

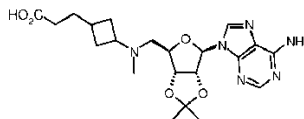
35 Etapa 2: 3-[3-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-Amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo



40 Se disolvió 3-[3-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo (3,2 g, 6,12 mmoles) en metanol (32 ml). Se añadió formaldehído en agua (37%) (0,92 ml, 12,3 mmoles) y se agitó durante 45 min. antes de añadir cianoborohidruro de sodio (0,54 g, 8,57 mmoles) en porciones. La reacción se agitó durante 2 h a r.t. antes de añadir agua (1 ml) y de separar el disolvente mediante evaporación a r.t. El residuo se purificó mediante cromatografía con amoníaco 7M en metanol/DCM para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo (mezcla de diastereómeros) (2,05 g, 62%, 82% puro): MS (ESI⁺) para C₂₈H₃₆N₆O₅ m/z 537,6 [M+H]⁺; LC pureza 82% (tiempo de ret., 1,60 min.); ¹H RMN (500

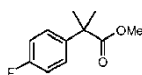
MHz, CDCl₃) δ_H 8,32-8,38 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H), 6,05-6,10 (m, 1H), 5,61 (s a, 2H), 5,53 (ddd, *J* = 16,5, 6,4, 1,8 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,93-5,00 (m, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 2,50-2,88 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (q, *J* = 9,7 Hz, 1H).

- 5 Etapa 3: Ácido 3-[3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil]propanoico



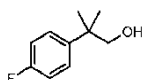
- 10 Se disolvió 3-[3-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil]propanoato de bencilo (1,19 g, 2,22 mmoles) en etanol (24 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbón (pasta húmeda al 50%) (0,24 g). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Después se filtró, y el sólido se lavó con etanol (10 ml). Como la reacción estaba sin terminar, se añadió más paladio sobre carbón (0,21 g), y la reacción se continuó en hidrógeno durante otras 24 h. Se filtró a través de fibra de vidrio doble, se lavó con etanol y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto deseado como una espuma blanca (mezcla de diastereómeros) (0,85 g, 86%): MS (ESI⁺) para C₂₁H₃₀N₆O₅ *m/z* 447,5 [M+H]⁺; LC pureza 86%
15 (tiempo de ret., 1,08 min.); ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOD) δ_H 8,18-8,35 (m, 2H), 6,14-6,30 (m, 1H), 5,25-5,56 (m, 1H), 5,01-5,11 (m, 1H), 4,35-4,52 (m, 1H), 3,63-3,81 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 1H), 2,89 (ddd, *J* = 17,2, 13,4, 3,7 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,98-2,17 (m, 3H), 1,67-1,92 (m, 3H), 1,49-1,64 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,20-1,33 (m, 1H).

Etapa 4: 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo



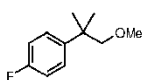
- 20 Se lavó hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) (2,64 g, 66 mmoles) con heptanos (2 x 20 ml) y se suspendió en THF (40 ml). Se añadió una disolución de 2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (5,05 g, 30 mmoles) en THF (10 ml) y se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (5,6 ml, 90 mmoles) en porciones de 1 ml durante 30 min., inicialmente con enfriamiento hasta 10°C después con calentamiento suave hasta 50°C a medida que cesó el desprendimiento de gas. Después de 4,5 h, se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml).
25 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre MgSO₄ antes de filtrar y evaporar hasta sequedad para dejar un aceite naranja (5,08 g, 79%, 91% puro mediante ¹H RMN): MS (ES⁺) para C₁₁H₁₃FO₂ *m/z* 196,2 [M+H]⁺; LC pureza 80% (tiempo de ret., 1,94 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7,29-7,34 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

- 30 Etapa 5: 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol



- 35 Se disolvió 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (5,08 g, 26,9 mmoles) en THF (51 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de añadir una disolución de hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (38,8 ml, 38,8 mmoles) gota a gota durante 30 min. Cuando la adición estuvo terminada, la reacción se calentó hasta r.t. y se agitó durante 3 h. Después de volver a enfriar en hielo, se añadió agua (1,35 ml) cuidadosamente, seguido de NaOH al 15% en agua (1,35 ml) y más agua (4,05 ml). La suspensión se agitó a r.t. durante 30 min. antes de separar el sólido por filtración, y se lavó con THF (2 x 30 ml). El disolvente se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía con EtOAc/heptanos para dar un aceite transparente (3,48 g, 80%): MS (ESI⁺) para C₁₀H₁₃FO *m/z* 168,2 [M+H]⁺; LC pureza 94% (tiempo de ret., 1,76 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7,41-7,32 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).

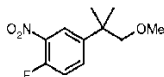
Etapa 6: 1-Fluoro-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno



- 45 Se suspendió hidruro de sodio (1,664 g, 41,6 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF seco (18 ml) bajo N₂, y se añadió lentamente 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (3,500 g, 20,8 mmoles) en THF seco (18 ml) a la suspensión a 0°C. Después de terminar la adición, la reacción se calentó hasta r.t. y se dejó durante 1 h. Se añadió lentamente yodometano (6,5 ml, 0,104 mmoles) a r.t., y la reacción se dejó durante 3 h. La reacción se paralizó mediante adición lenta de H₂O (35 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml).

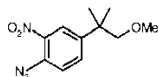
Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a *vacío* para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando entre 100% de heptano hasta 10% de EtOAc:90% de heptano como eluyente para dar el producto como un aceite incoloro (2,991 g, 79%): LC pureza 98% (tiempo de ret., 2,16 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7,40-7,32 (m, 2H), 7,11-6,96 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

Etapa 7: 1-Fluoro-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-2-nitrobenzoceno



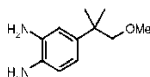
Se enfrió fluoro-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzoceno (2,987 g, 16,4 mmoles) en un baño de hielo/agua con sal a -20°C, y se añadió lentamente ácido sulfúrico (27 ml) gota a gota con agitación. Con la adición de ácido sulfúrico, la disolución se volvió naranja brillante. Se añadió lentamente ácido nítrico (3 ml) gota a gota durante 15-20 min. Con la adición de ácido nítrico, la disolución se volvió amarilla/marrón oscura, y precipitó algo de sólido blanco. La reacción se dejó durante 30 min. después se vertió sobre hielo (450 g). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 225 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a *vacío* para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando entre 100% de heptanos hasta 20% de EtOAc:80% de heptanos para dar el producto como un aceite amarillo (2,239 g, 60%): LC pureza 96% (tiempo de ret., 2,18 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 8,08 (dd, J= 7,1, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J= 8,7, 4,1, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 10,6, 8,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Etapa 8: 1-Azido-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-2-nitrobenzoceno



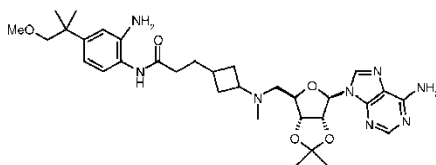
Se disolvió fluoro-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-2-nitrobenzoceno (2,227 g, 9,80 mmoles) en DMF (25 ml), y se añadió azida sódica (1,274 g, 19,6 mmoles) a r.t., y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se paralizó con agua (75 ml), y la mezcla se extrajo con TBME (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a *vacío* para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando entre 100% de heptano hasta 15% de EtOAc:85% de heptano como eluyente para dar el producto como un aceite amarillo (2,301 g, 75%, 80% puro): LC pureza 79% (tiempo de ret., 2,15 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

Etapa 9: 4-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)benzoceno-1,2-diamina



Se disolvió azido-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-2-nitrobenzoceno (1,102 g, 3,52 mmoles) en EtOH (30 ml), y se añadió Pd/C (10% en peso) (0,110 g, 10% en peso.). La reacción se purgó 3 veces con N₂, después 3 veces con H₂, y la reacción se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a *vacío* para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando entre 100% de heptano hasta 100% de EtOAc como eluyente para dar el producto como un aceite marrón pálido que solidificó en un sólido naranja oscuro (0,481 g, 63%, 90% puro): MS (ESI⁺) para C₁₁H₁₈N₂O *m/z* 195,1 [M+H]⁺; LC pureza 87% (tiempo de ret., 0,99 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 6,65 (dd, J = 11,2, 1,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,20 (s, 6H).

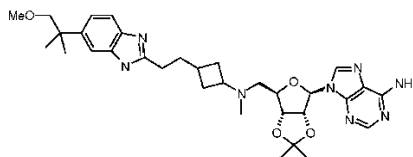
Etapa 10: 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil]propanoico



Se añadieron ácido 3-[3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil]propanoico (0,620 g, 1,39 mmoles), 4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzoceno-1,2-diamina (0,466 g, 2,08 mmoles, 87% pura), EDC.HCl (0,532 g, 2,78 mmoles) y OXIMA (ciano(hidroxiimino)acetato de etilo) (0,395 g, 2,78 mmoles) a un matraz con un agitador, después se purgó con N₂. Se añadieron DCM seco (22 ml) y Et₃N seco (1,2 ml, 8,33 mmoles) a r.t., y la reacción se dejó toda la noche. La reacción se paralizó mediante la adición de disolución sat. de NaHCO₃ (25 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2

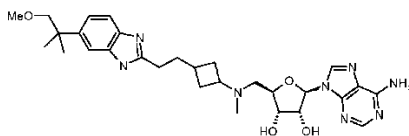
x 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando en primer lugar 100% de EtOAc para eluir la dianilina y después entre 100% de DCM hasta 20% de NH₃ 2M en MeOH:80% de DCM como eluyente para dar el producto como un aceite marrón (1,081 g, cuant.): MS (ESI⁺) para C₃₂H₄₆N₈O₅ *m/z* 623,4 [M+H]⁺; LC pureza 98% (tiempo de ret., 1,36 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,24-7,00 (m, 1H), 6,96-6,81 (m, 1H), 6,12 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,14-4,93 (m, 1H), 4,60-4,31 (m, 1H), 4,28-3,69 (m, 2H), 3,48-3,03 (m, 5H), 2,65-2,48 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,34-2,10 (m, 7H), 2,10-1,98 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 4H), 1,62 (d, J = 15,7 Hz, 13H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 3,3 Hz, 7H), 1,12 (d, J = 52,3 Hz, 1H).

10 Etapa 11: 9-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[3-{2-[5-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]etil]ciclobutil}(metil)amino)metil]-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-amina



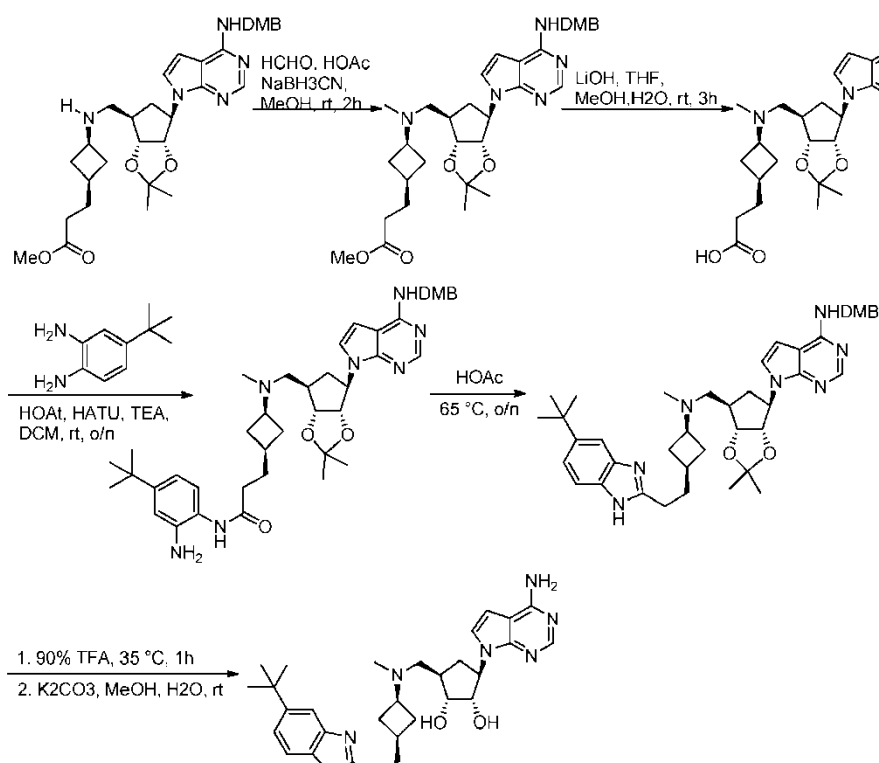
15 Se disolvió 3-[3-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil)(metil)amino)ciclobutil]-*N*-[2-amino-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]propanamida (1,036 g, 1,66 mmoles) en AcOH (17 ml) y se calentó hasta 50°C durante 5 h. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (75 ml), y se añadió una disolución sat. de NaHCO₃ (75 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto bruto como un aceite naranja oscuro (0,850 g, 94%). El producto se purificó usando HPLC prep. neutra para dar el producto como un aceite amarillo pálido (0,485 g, 47%, 88% puro): MS (ESI⁺) para C₃₂H₄₄N₈O₄ *m/z* 605,4 [M+H]⁺; LC pureza 88% (tiempo de ret., 1,25 min.); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 10,44 (dd, J = 207,7, 22,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,89-7,58 (m, 1H), 7,54-7,29 (m, 2H), 6,15 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,92-5,56 (m, 3H), 4,98 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,76-4,39 (m, 1H), 3,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,98-2,43 (m, 4H), 2,42-2,00 (m, 6H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,44 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 7,9 Hz, 6H), 1,28 (dd, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H).

25 Etapa 12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-Amino-9H-purin-9-il)-5-[[3-{2-[5-(1-metoxi-2-etilpropan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]etil]ciclobutil}(metil)amino)metil]oxolano-3,4-diol



30 Se disolvió 9-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[3-{2-[5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]etil]ciclobutil}(metil)amino)metil]-2,2-dimetil-tetrahidro-2H-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-amina (0,485 g, 0,706 mmoles, 88% puro) en MeOH (20 ml), y se añadió HCl conc. (4,9 ml, 10 vol.) a r.t., y la reacción se dejó durante 2,5 h. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de MeOH (~2 ml). La reacción se paralizó mediante adición de una disolución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice usando entre 100% de DCM y 20% de NH₃ 2M en MeOH:80% de DCM como eluyente para dar el producto como una espuma blanca (0,213 g, 53%): MS (ESI⁺) para C₂₉H₄₀N₈O₄ *m/z* 565,4 [M+H]⁺; LC pureza 100% (tiempo de ret., 2,11 min.) (7 min.); ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOD) δ_H 8,28 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,38 (s, 6H).

Compuesto 69: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1*r*,3*S*)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzod[imidazol-2-il]etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol.



5 (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol. ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,06 (s, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,80 (s a, 2H), 2,68 (s a, 1H), 2,49-2,10 (m, 9H), 1,90 (s a, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,35 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 532,3 $[\text{M}+1]^+$.

3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

10 Una disolución de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (20 g, 43,91 mmoles), 3-(3-oxociclobutil)propanoato de bencilo (12,2 g, 52,69 mmoles) y HOAc (15 ml) en DCE (200 ml) se agitó a 30°C durante 3 h. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18,6 g, 87,81 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante otra 1 h. La mezcla se lavó con agua (100 ml x 2) y con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando EA:DCM:MeOH = 10:10:1 como eluyente para producir el compuesto deseado (21 g, rendimiento: 65 %, cis/trans = 52/47) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,16 (s a, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 7,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,5$ y 2,0 Hz, 1H), 6,20 (s a, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 5,08 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 0,5H), 3,11-3,06 (m, 0,5H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,12-2,05 (m, 0,5H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,28 (m, 0,5H), 1,25 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,15-1,12 (m, 0,5 H) ppm; ESI-MS (modo negative, m/z): 670,3 $[\text{M}-1]^+$.

20 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

25 Una mezcla de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (4 g, 5,95 mmoles), 2-yodopropano (6 g, 35,72 mmoles) y K_2CO_3 (2,5 g, 17,86 mmoles) en CH_3CN (50 ml) se agitó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta rt, se filtró, y la torta filtrada se lavó con CH_3CN (20 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante Combi-Flash (80 g de gel de sílice, partiendo de EA:DCM:MeOH = 10:10:0 hasta 10:10:1 mediante gradiente, 60 ml/min., 40 min., volumen total de disolvente 2,4 l) para producir el compuesto deseado (3 g, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,15 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 8,5$ y 2,0 Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,94-4,89 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 0,5H), 3,04-2,95 (m, 0,5H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 0,5H), 1,76-1,70 (m, 0,5H), 1,65-1,55 (m, 5H), 1,42-1,34 (m, 4H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,83-0,80 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 714,4 $[\text{M}+1]^+$.

ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico

5 A una disolución de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (2,7 g, 3,78 mmoles) en THF/MeOH (15 ml/15 ml) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (1,6 g, 37,82 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (15 ml × 2). Las capas acuosas de la suspensión se ajustaron hasta pH = 3 - 4 con disolución 1 N de HCl y se extrajeron con EA (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (2,9 g). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 0,5H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1,5H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 0,5H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,98-1,70 (m, 2,5H), 1,70-1,58 (m, 4,5H), 1,40 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 6,0 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 624,3 [M+1]⁺.

15 N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida

20 A una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (2,7 g, 4,33 mmoles), 4-(trifluorometoxi)benzeno-1,2-diamina (1,23 g, 6,49 mmoles), HATU (2,5 g, 6,49 mmoles) y HOAT (0,88 g, 6,49 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió TEA (1,8 ml, 12,99 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se añadió DCM (70 ml) y se lavó con agua (20 ml × 2) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (80 g de gel de sílice, partiendo de EA:DCM:MeOH = 10:10:0 hasta 10:10:2 mediante gradiente, 60 ml/min., 40 min., volumen total de disolvente 2,4 l) para producir el compuesto deseado (2,2 g, rendimiento: 67% (dos etapas) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,21 (s, 1H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,73 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,56-6,52 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 8,0 y 2,5 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75-3,69 (m, 0,5H), 3,60-3,38 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,59 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00-0,80 (m, 2H) ppm; ESI-MS (m/z): 798,3 [M+1]⁺.

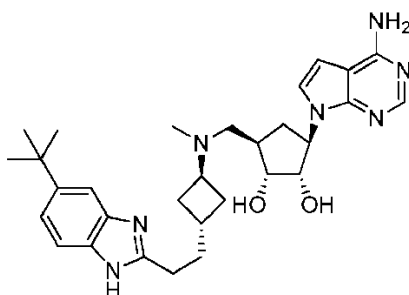
30 N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

35 Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (2,2 g, 2,5 mmoles) en HOAc (20 ml) se agitó a 65°C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta rt y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con una disolución de Na₂CO₃ al 15% (20 ml × 2), con agua (20 ml) y con salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (80 g de gel de sílice, partiendo de EA:DCM:MeOH = 10:10:0 hasta 10:10:2 mediante gradiente, 60 ml/min., 35 min., volumen total de disolvente 2,1 l) para producir el compuesto deseado (1,4 g) como un sólido marrón, que se separó mediante HPLC quiral para producir el isómero cis (600 mg, rendimiento: 28%) y el isómero trans (480 mg, rendimiento: 22%).

45 Isómero cis: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,17 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 8,5 y 2,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 6,0 y 2,0 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 780,4 [M+1]⁺.

50 Isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,15 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 8,0 y 2,5 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 6,0 y 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 780,4 [M+1]⁺.

Compuesto 70: (1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol



3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de metilo

5 Una disolución de 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de metilo (1,85 g, 3,12 mmoles) y NaBH₃CN (590 mg, 9,36 mmoles) en MeOH (25 ml) se ajustó a pH = 6 con AcOH, después se añadió formaldehído (936 mg, 31,2 mmoles). La reacción se agitó a 25°C toda la noche. La reacción se paralizó con NaHCO₃ sat. (5 ml), se evaporó, se añadió agua (10 ml), se extrajo con DCM (150 ml x 3), se lavó con salmuera (80 ml), se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC para obtener el compuesto deseado (1,85 g, 97%

10 de rendimiento) como sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,12 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 608,3 [M+1]⁺.

15 ácido 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico

Una disolución de 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de metilo (1,85 g, 3,04 mmoles) y LiOH (382 mg, 15,24 mmoles) en THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 30 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. La reacción se concentró para obtener el compuesto deseado (2,25 g, sal, 85% de pureza) como sólido blanco. El bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 10,0 y 2,5 Hz, 1H), 5,05-5,03 (m, 2H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 3H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,12-2,11 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 594,3 [M+1]⁺.

20

25

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida

Una disolución de ácido 3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (2,25 g, 3,8 mmoles) HOAt (680 mg, 5 mmoles) y HATU (1,9 g, 5 mmoles) en DCM (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron gota a gota 4-terc-butilbencendiamina (656 mg, 4 mmoles) y TEA (1,21 g, 12 mmoles) en DCM (3 ml). La reacción se agitó a rt toda la noche. A la reacción se añadió agua (20 ml) y DCM (60 ml), se extrajo con DCM (60 ml x 2), se lavó con salmuera (10 ml), se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC para obtener el compuesto deseado (1,1 g, 46% de rendimiento) como un sólido amarillento. ¹H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,11 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,0 y 1,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,0 y 1,5 Hz, 1H), 5,02-4,99 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54-2,38 (m, 4H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 740,5 [M+1]⁺.

30

35

40 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-((1R,3s)-3-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (1,1 g, 1,49 mmoles) en AcOH (8 ml) se calentó hasta 65°C durante 3 h. La reacción se evaporó, se disolvió en MeOH (5 ml), se ajustó a pH = 8 con una disolución saturada de NaHCO₃, se concentró, y se purificó mediante TLC prep. para obtener el compuesto deseado (620 mg, 58%) como sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,10 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13(d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,50 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 6H), 1,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 722,4 [M+1]⁺.

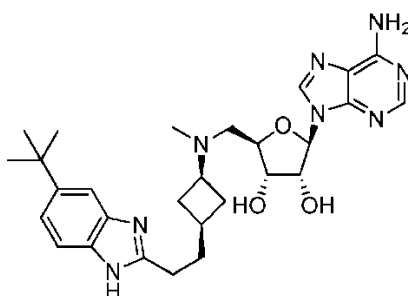
45

50

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

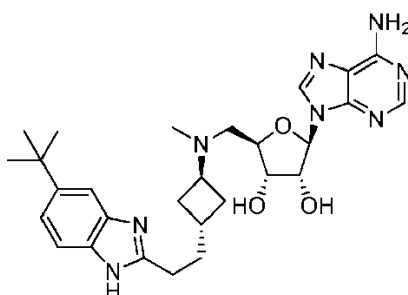
Una disolución de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (620 mg, 0,86 mmoles) en TFA (5 ml, 90%) se agitó a 25°C durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en MeOH (5 ml), y se ajustó a pH = 8 con una disolución saturada de K₂CO₃. La mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. Después la reacción se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener el compuesto deseado (330 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, MeOD): δ_H 8,07 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,0 y 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,5 y 8,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,50-2,22 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,15-1,98 (m, 5H), 1,88 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 532,3 [M+1]⁺.

Compuesto 71: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



Una mezcla de *cis*-9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (920 mg, 1,60 mmoles) en HCl 3 M/MeOH (20 ml) se agitó a 35°C durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (15 ml), y se añadió una disolución saturada de K₂CO₃ para ajustar la disolución hasta pH 8. Después, la mezcla se agitó durante 5 min. y se filtró. El filtrado se concentró, y el bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener la diana (400 mg, rendimiento: 47%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 3H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 535,3 [M+1]⁺.

Compuesto 72: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



Una mezcla de *trans*-9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (420 mg, 0,73 mmoles) en HCl 3 M/MeOH (20 ml) se agitó a 35°C durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (15 ml), y se añadió una disolución saturada de K₂CO₃ para ajustar la disolución hasta pH 8. Después, la mezcla se agitó durante 5 min. y se filtró. El filtrado se concentró, y el bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener la diana (198 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,98 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 5H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 535,3 [M+1]⁺.

3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

5 A una mezcla de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (3,76 g, 7,2 mmoles) y NaBH₃CN (5,9 g, 93,6 mmoles) en MeOH (40 ml) se añadió AcOH para ajustar hasta pH = 6. Después, se añadió MeCHO al 40% (8,7 ml, 122,5 mmoles), y la mezcla se agitó a 30°C durante 1,5 h. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se concentró a vacío. Después, la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 100:1-20:1) para obtener la diana (2,6 g, rendimiento: 66%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,26 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 3H), 4,41-4,40 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,12-1,77 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 551,3 [M+1]⁺.

10 ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanoico

15 A una disolución de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (2,6 g, 4,73 mmoles) en MeOH (40 ml) se añadió Pd al 10%/C (2,3 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a 50°C durante 20 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener la diana (2 g, rendimiento: 92%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,28-2,05 (m, 4H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 5H), 1,41-1,36 (m, 4H), 1,03-0,99 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 461,3 [M+1]⁺.

20 N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanamida

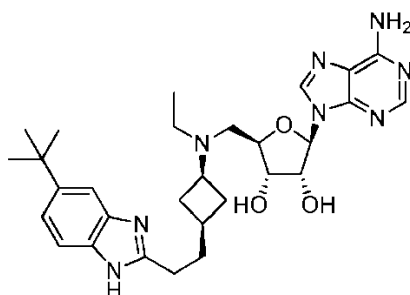
25 A una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanoico (2 g, 4,35 mmoles), HOAT (768 mg, 5,65 mmoles), HATU (2,2 g, 5,65 mmoles) y TEA (3 ml, 21,3 mmoles) en DCM (40 ml) se añadió 4-terc-butylbenceno-1,2-diamina (785 mg, 4,79 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 70:1-20:1) para obtener la diana (1,6 g, rendimiento: 61%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28-8,27 (m, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,03-2,50 (m, 5H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 4H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28-1,24 (m, 9H), 0,94-0,85 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 607,3 [M+1]⁺.

9-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina

35 Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(etil)amino)ciclobutil)propanamida (1,6 g, 2,64 mmoles) en AcOH (20 ml) se agitó a 65°C durante 15 h. La disolución se concentró a vacío y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml x 2) y con salmuera (20 ml x 1). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener la diana 1,5 g (rendimiento: 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28-8,26 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,09-1,81 (m, 5H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 589,3 [M+1]⁺.

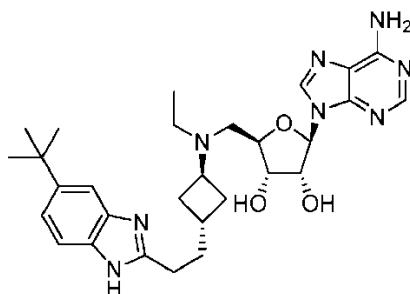
45 Una mezcla de 9-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (1,35 g, 2,30 mmoles) en HCl 3 M/MeOH (20 ml) se agitó a 35°C durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (15 ml), y se añadió una disolución saturada de K₂CO₃ para ajustar la disolución hasta pH 8. Después, la mezcla se agitó durante 5 min. y se filtró. El filtrado se concentró, y el bruto se separó mediante HPLC quirral y se purificó mediante HPLC prep. para obtener el producto cis (280 mg, rendimiento total: 22%) y el producto trans (150 mg, rendimiento total: 12%) como sólidos blancos.

50 Compuesto 73: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



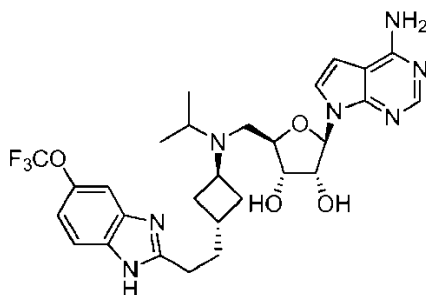
5 Isómero cis: ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 549,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuesto 74: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



10 Isómero trans: ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,35 (m, 9H), 0,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 549,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuesto 76: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

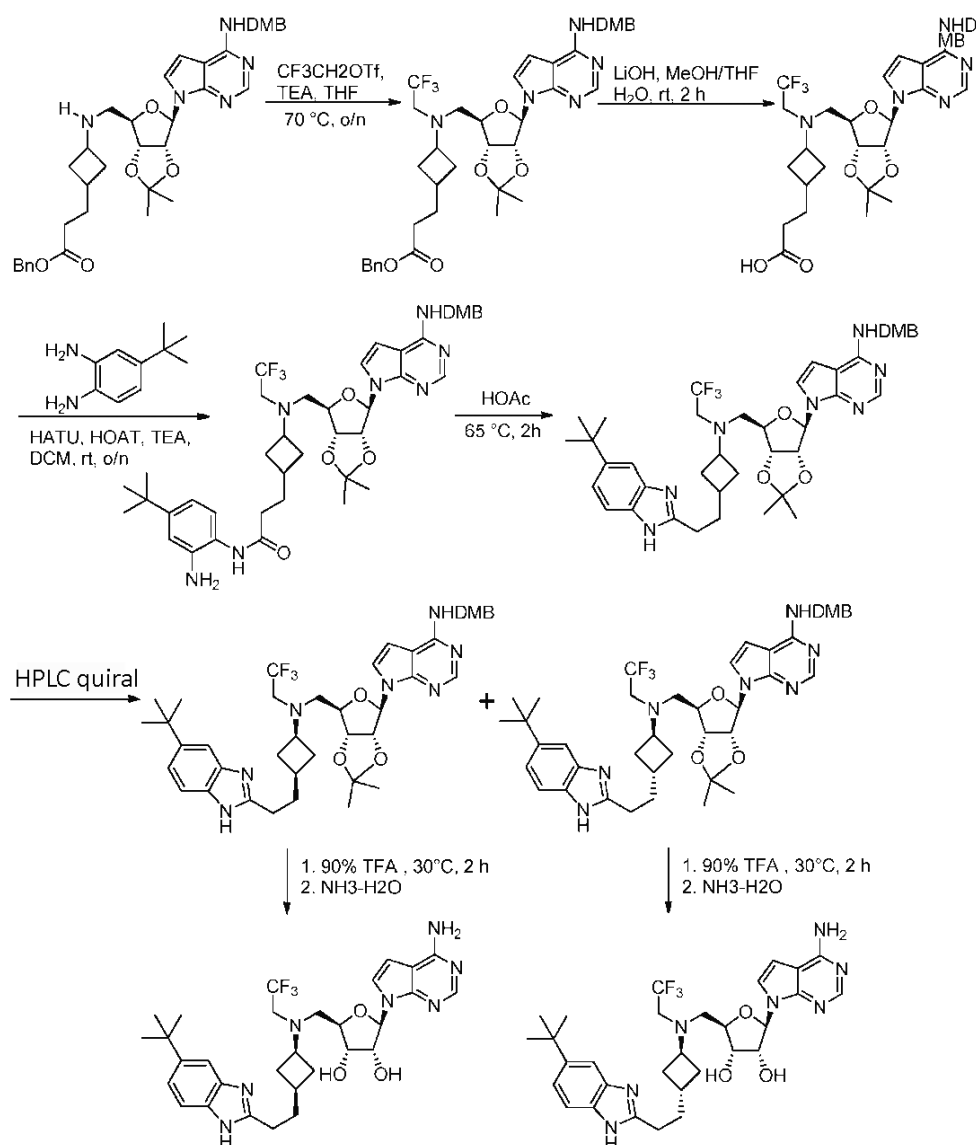


15 Una disolución de trans-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (480 mg, 0,62 mmoles) en TFA al 90% (5 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (6 ml), y se ajustó hasta pH = 9-10 con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (182 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ_{H} 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,92-2,65 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (400 MHz, MeOD): δ -59,80 ppm; ESI-MS (m/z): 590,3 $[\text{M}+1]^+$.

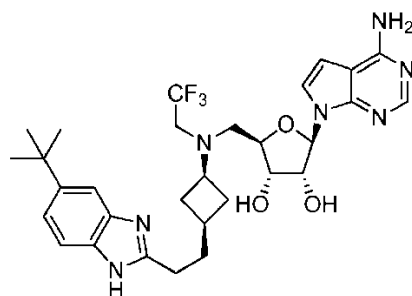
20

25

Compuestos 77 y 78

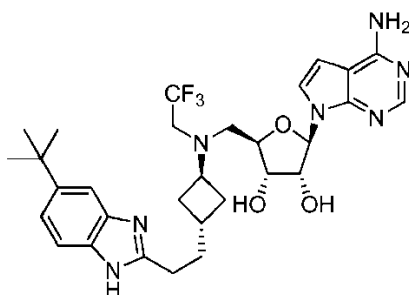


Compuesto 78: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol:



5 ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,09 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 10,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 9H) ppm; LC-MS (m/z): 602,3 [M+1]⁺.

10 Compuesto 77: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol:



¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,09 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,5 y 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,80 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 3 H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm; LC-MS (m/z): 602,3 [M+1]⁺.

3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

A una mezcla de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (3,76 g, 7,2 mmoles) y NaBH₃CN (5,9 g, 93,6 mmoles) en MeOH (40 ml) se añadió AcOH para ajustar hasta pH = 6. Después, se añadió HCHO al 37% (8,7 ml, 122,4 mmoles), y la mezcla se agitó a 30°C durante 1,5 h. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se concentró a vacío. Después, la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 100:1-20:1) para obtener la diana (2,4 g, rendimiento: 67%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,27(s, 1H), 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,38 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 537,3 [M+1]⁺.

ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico

A una disolución de 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (2,4 g, 4,48 mmoles) en MeOH (40 ml) se añadió Pd al 10%/C (2,3 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a 50°C durante 15 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener la diana (1,9 g, rendimiento: 95%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,27(s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 3H), 2,31-2,05 (m, 4H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,23-1,15 (m, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 447,2 [M+1]⁺.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida

A una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (1,9 g, 4,26 mmoles), HOAT (753 mg, 5,54 mmoles), HATU (2,1 g, 5,54 mmoles) y TEA (3 ml, 21,3 mmoles) en DCM (40 ml) se añadió 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (769 mg, 4,69 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 70:1-20:1) para obtener la diana (1,8 g, rendimiento: 72%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,69-2,49 (m, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 5H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 593,4 [M+1]⁺.

9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina

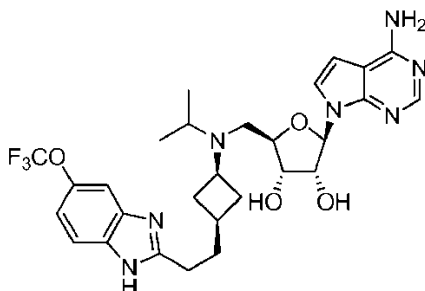
Una disolución de N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (1,8 g, 3,04 mmoles) en AcOH (20 ml) se agitó a 65°C durante 15 h. La disolución se concentró a vacío y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml x 2) y con salmuera (20 ml x 1). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 1,7 g (rendimiento: 97%) del producto deseado.

El producto se separó mediante HPLC quiral para obtener 920 mg de isómero *cis* y 420 mg de isómero *trans*.

Isómero cis: ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,38-1,36 (m, 12H), 1,19-1,14 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 575,3 $[\text{M}+1]^+$.

5 Isómero trans: ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 4H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 9H) ppm; ESI-MS (m/z): 575,3 $[\text{M}+1]^+$.

10 Compuesto 87: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((isopropil((1R,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



15 Una disolución de cis-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 0,77 mmoles) en TFA al 90% (5 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (6 ml) y se ajustó hasta pH = 9~10 con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (260 mg, rendimiento: 57%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ_{H} 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,4$ y 0,8 Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,88-2,65 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (400 MHz, MeOD): δ -59,80 ppm; ESI-MS (m/z): 590,3 $[\text{M}+1]^+$.

Compuestos 90 y 75:

3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

25 A una disolución de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,5 g, 5,49 mmoles), 3-(3-oxociclobutil)propanoato de bencilo (1,66 g, 7,14 mmoles) y HOAc (329 mg, 5,49 mmoles) en DCE (40 ml) se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,33 g, 11 mmoles) en una porción. Después la mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) para paralizar la reacción, después se extrajo con DCM (50 ml x 3), se secó sobre anhídrido Na_2SO_4 y se concentró. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 100:1 hasta 50:1) para producir el compuesto deseado (2,3 g, rendimiento: 64%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,40-5,39 (m, 1H), 5,08-5,07 (m, 2H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 0,55H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,10-1,59 (m, 5H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 0,6H), 1,15-1,08 (m, 0,5H) ppm; LC-MS (m/z): 672,4 $[\text{M}+1]^+$.

3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo

40 Se mezcló 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (2,3 g, 3,43 mmoles) con K_2CO_3 (3,3 g, 24 mmoles) y 2-yodopropano (5,8 g, 34,3 mmoles) en MeCN (25 ml) en un tubo cerrado herméticamente, después se calentó hasta 95°C con agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con MeCN (30 ml), el filtrado se evaporó a vacío para producir el compuesto deseado (2,1 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanco, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD): δ_{H} 8,13 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 8,5$ y 2,5 Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,33-5,32 (m, 1H), 5,08-5,06 (m, 2H), 4,90-4,89 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,15-4,14 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,36 (m, 0,43H), 3,01-2,98 (m, 0,59H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,70-2,40 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,81-0,79 (m, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 714,0 $[\text{M}+1]^+$.

ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico

Se disolvió 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoato de bencilo (1,5 g, 2,1 mmoles) en MeOH (25 ml), se añadió Pd/C (10% sobre carbono, 70% de agua, 742 mg), y la mezcla resultante se agitó a 35°C en 1 atm. de H₂ toda la noche. Después la mezcla se filtró y se enjuagó con MeOH (15 ml x 3), el filtrado se evaporó a vacío para producir el compuesto deseado (1,12 g, rendimiento: 85%) como un sólido blanco, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 6,24-6,23 (m, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 5,13-5,12 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64-3,58 (0,6H), 3,46-3,40 (m, 1,7H), 2,45-1,60 (m, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 624,0 [M+1]⁺.

N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida

A una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanoico (1,1 g, 1,76 mmoles), HATU (1 g, 2,64 mmoles), HOAT (359 mg, 2,64 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió una disolución de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina (433 mg, 2,64 mmoles) y TEA (533 mg, 5,28 mmoles) en DCM (10 ml) gota a gota, después la mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Después de diluir con DCM (50 ml), la mezcla se lavó agua (30 ml x 3), se secó y se concentró. El bruto se purificó mediante SGC (DCM:MeOH = 100:1 hasta 40:1) para producir el compuesto deseado (680 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,16 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1,7H), 6,99-6,97 (m, 0,6H), 6,92 (s, 0,6H), 6,77 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,96-4,95 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,17-2,73 (m, 4H), 2,33-1,71 (m, 8H), 1,58 (s, 3H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,0 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 5,0 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 770,0 [M+1]⁺.

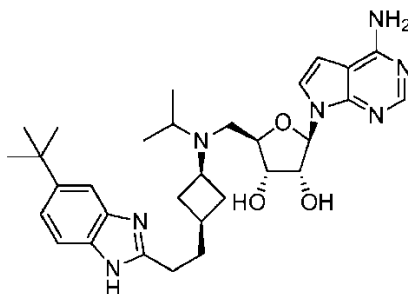
7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió N-(2-amino-4-(terc-butil)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)propanamida (670 mg, 0,87 mmoles) en HOAc (8 ml) y después se calentó hasta 65°C con agitación toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml), después se lavó con NaHCO₃ (sat. 20 ml) y con agua (20 ml), la fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para producir el compuesto deseado (470 mg, rendimiento: 73%) como un sólido blanco, que se separó entonces mediante HPLC quiral para producir los isómeros cis (243 mg) y trans (180 mg) como sólidos blancos.

Isómero cis: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,0 y 2,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 6,5 y 2,5 Hz, 1H), 4,92-4,91 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,16-4,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,08-3,07 (m, 1H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 752,0 [M+1]⁺.

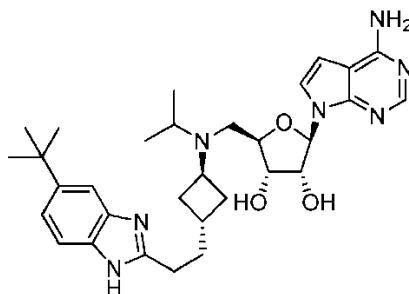
Isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,14 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 6,0 y 2,5 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 6,5 y 3,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,44-3,43 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 3H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 5H), 1,68-1,67 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (s, 12H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 752,0 [M+1]⁺.

Compuesto 90: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



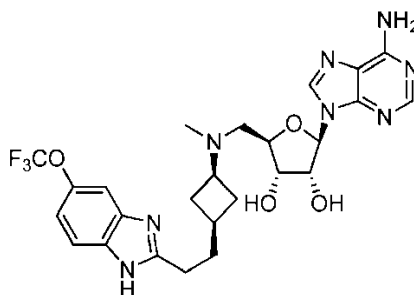
A una mezcla de TFA (2,7 ml) y agua (0,3 ml) se añadió isómero cis-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (235 mg, 0,31 mmoles). La disolución se dejó reposar a 35°C durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se coevaporó dos veces con metanol. Después el residuo se disolvió en MeOH (20 ml). La disolución se neutralizó mediante K₂CO₃ (se disolvieron 124 mg en 1 ml de H₂O) con agitación a rt durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, después el bruto se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (90 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 3H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,01 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 8,0 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 562,5 [M+1]⁺.

Compuesto 75: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



A una mezcla de TFA (2,7 ml) y agua (0,3 ml) se añadió isómero trans 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (175 mg, 0,23 mmoles). La disolución se dejó reposar a 35°C durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se coevaporó dos veces con metanol. Después el residuo se disolvió en MeOH (20 ml). La disolución se neutralizó mediante K₂CO₃ (se disolvieron 97 mg en 1 ml de H₂O) con agitación a rt durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, después el bruto se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (95 mg, rendimiento: 71%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,09 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 8,0 Hz, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 562,5 [M+1]⁺.

Compuesto 96: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida

A una disolución de ácido 3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanoico (1,2 g, 2,91 mmoles), HATU (2,17 g, 5,83 mmoles) y HOAT (0,91 g, 5,83 mmoles) en DCM (17 ml) se añadieron 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina (1,1 g, 5,83 mmoles) y TEA (2,05 ml, 14,56 mmoles). La mezcla se agitó a rt toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (15 ml x 3) y con salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (40 g de gel de sílice, partiendo de EA:DCM:MeOH = 10:10:0 hasta 10:10:8 mediante gradiente, 40 ml/min., 50 min., volumen total de disolvente 2,0 l) para producir el compuesto deseado (1,0 g, rendimiento: 60%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 0,4H), 6,73 (s a, 0,8H), 6,54 (d, J = 7,5 Hz, 0,8H), 6,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 0,3H), 3,00-2,92 (m, 0,7H), 2,70-2,47 (m, 3H),

2,36-2,28 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 6H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,26-1,16 (m, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 621,3 [M+1]⁺.

9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina

- 5 Una disolución de N-(2-amino-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)propanamida (1,0 g, 1,61 mmoles) en HOAc (10 ml) se agitó a 65°C toda la noche. La mezcla se enfrió hasta rt y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml x 2), con agua (20 ml) y con salmuera (30 ml). El residuo se separó mediante HPLC quiral para producir el isómero cis (460 mg, rendimiento: 47%) y el isómero trans (220 mg, rendimiento: 23%).

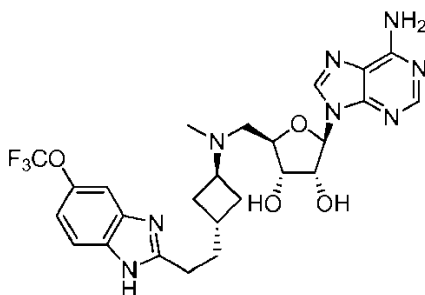
Isómero cis: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5 y 1,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (q, J = 3,5 Hz, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 5H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,43-1,39 (m, 4H), 1,22-1,17 (m, 1H) ppm; LC-MS (m/z): 603,3 [M+1]⁺.

- 15 Isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,5 y 2,0 Hz, 1H), 5,01 (q, J = 3,0 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm; LC-MS (m/z): 603,3 [M+1]⁺.

Compuesto 96

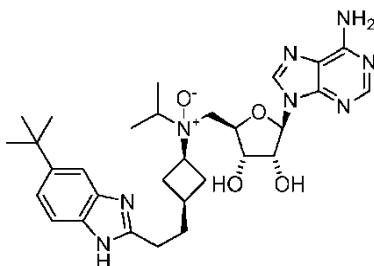
- 20 Una disolución de cis-9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (460 mg, 0,77 mmoles) en HCl 1 N/MeOH (10 ml) se agitó a 30°C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (10 ml), y se ajustó hasta pH = 10~11 con NH₃·H₂O. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (215 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5 y 0,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 3H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91-1,89 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 2H) ppm; LC-MS (m/z): 563,3 [M+1]⁺.

- 30 Compuesto 97: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



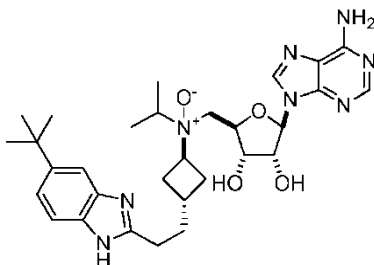
- 35 Una disolución de trans-9-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-amina (220 mg, 0,37 mmoles) en HCl 1 N/MeOH (5 ml) se agitó a 30°C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (10 ml), y se ajustó hasta pH = 10~11 con NH₃·H₂O. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto deseado (80 mg, rendimiento: 39%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 5H), 1,82-1,85 (m, 2H) ppm; LC-MS (m/z): 563,3 [M+1]⁺.

Compuesto 106



- 5 A una disolución de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (300 mg, 0,53 mmoles) en dioxano acuoso al 30% (20 ml) se añadió MCPBA (91 mg, 0,53 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 3 h y después se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener el producto deseado (160 mg, rendimiento: 45%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,68-3,49 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,42-2,15 (m, 4H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,35-1,27 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 579,4 [M+1]⁺.

10 Compuesto 107



- 15 A una disolución de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (300 mg, 0,53 mmoles) en dioxano acuoso al 30% (20 ml) se añadió MCPBA (91 mg, 0,53 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 3 h y después se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener el producto deseado (80 mg, rendimiento: 26%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8,25-8,22 (m,2H), 7,49 (s a, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,02-5,97 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,97-2,72 (m, 4H), 2,15-1,75 (m, 5H), 1,39 (s, 1H), 1,34-1,28 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): 579,7 [M+1]⁺.

Ejemplo 9: Cromatografía de fluidos supercríticos

- 20 Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando técnicas conocidas. Tal como los métodos empleados por Lotus Separations, LLC, Princeton, NJ. Véase, por ejemplo, <http://www.lotussep.com>. Véase también, <http://www.greenchemistrygroup.org/Program2009.html>.

A continuación se dan las condiciones de separación mediante SFC para ciertos ejemplos. Otros compuestos descritos aquí se pueden separar mediante métodos similares.

Comp.	Condiciones de separación prep de Lotus	Condiciones de separación analítica de Lotus
28	AD-H (2 x 15 cm) 40% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 2,5 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 5 ml/min, 220 y 254nm
30	AD-H (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-2 ml, 13 mg/ml etanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
31	AD-H (2 x 15 cm) 40% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 2,5 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 5 ml/min, 220 y 254nm
34	AD-H (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-2 ml, 13 mg/ml etanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
35	IC (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,2% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 4 mg/ml metanol	IC (15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
36	AD-H (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 6,7 mg/ml 9:1	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol

ES 2 577 027 T3

Comp.	Condiciones de separación prep de Lotus	Condiciones de separación analítica de Lotus
	metanol:DCM	(DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
37	IC (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 2,6 mg/ml metanol	IC(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
38	Lux-3 (2 x 15 cm) 30% etanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,4 ml, 6,2 mg/ml metanol	Lux-3 (15 x 0,46 cm) 25% etanol(NH ₄ OH)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
39	AD-H (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 6,7 mg/ml 9:1 metanol:DCM	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
40	AD-H (2 x 15 cm) 40% isopropanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-1 ml, 8,1 mg/ml metanol	AD-H (15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
41	Premier (2 x 25 cm) 30% metanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. Vol. iny.: 1 ml, 20 mg/ml metanol	Premier (25 x 0,46 cm) 25% metanol(DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 nm
46	Lux-3 (2 x 15 cm) 25% etanol (0,1% NH ₄ OH))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,3 ml, 2 mg/ml metanol	Lux-3 (15 x 0,46 cm) 30% etanol(NH ₄ OH)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
47	AD-H (2 x 15 cm) 30% etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 12 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
48	AD-H (2 x 15 cm) 40% 1:1 heptano:etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 25 mg/ml etanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 50% 1:1 heptano:etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
49	Lux-3 (2 x 15 cm) 30% etanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,4 ml, 6,2 mg/ml metanol	Lux-3 (15 x 0,46 cm) 25% etanol (NH ₄ OH)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
51	Lux-3 (2 x 15 cm) 25% etanol (0,1% NH ₄ OH))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,3 ml, 2 mg/ml metanol	Lux-3 (15 x 0,46 cm) 30% etanol (NH ₄ OH)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
52	AD-H (2 x 15 cm) 40% etanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	AD-H (15 x 0,46 cm) 40% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
53	AD-H (2 x 15 cm) 40% 1:1 heptano:etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 25 mg/ml etanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 50% 1:1 heptano:etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
54	AD-H (2 x 15 cm) 40% isopropanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-1 ml, 8,1 mg/ml metanol	AD-H (15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
55	AD-H (2 x 15 cm) 30% etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 12 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
57	IC (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 2,6 mg/ml metanol	IC(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
58	AD-H (2 x 15 cm) 40% etanol (0,2% DEA))/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	AD-H (15 x 0,46 cm) 40% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
60	AD-H (2 x 15 cm) 30% etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 25% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
61	AD-H (2 x 15 cm) 30% etanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 25% etanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 280nm
63	AD-H (2 x 15 cm) 38% metanol (0,1% DEA))/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1,5 ml, 11,8 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm

ES 2 577 027 T3

Comp.	Condiciones de separación prep de Lotus	Condiciones de separación analítica de Lotus
65	AD-H (2 x 15 cm) 38% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1,5 ml, 11,8 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
69	IC (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,2% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 4 mg/ml metanol	IC (15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
114	LUX2 (2 x 15 cm) 45% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 5,6 mg/ml metanol:DCM	LUX2 (15 x 0,46 cm) 45% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 5 ml/min, 220 y 254nm
114	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1,75 ml, 10 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
115	LUX2 (2 x 15 cm) 45% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 5,6 mg/ml metanol:DCM	LUX2 (15 x 0,46 cm) 45% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 5 ml/min, 220 y 254nm
115	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1,75 ml, 10 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
116	LUX-2 (2 x 15 cm) 35% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 8,5 mg/ml metanol	LUX-2(15 x 0,46 cm) 45% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
119	LUX-2 (2 x 15 cm) 35% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 8,5 mg/ml metanol	LUX-2(15 x 0,46 cm) 45% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220nm
121	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 2 ml, 14 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
122	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 2 ml, 14 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
123	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,8 ml, 19 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
124	OZ-H (3 x 25 cm) 40% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,8 ml, 19 mg/ml metanol	OZ-H(15 x 0,46 cm) 40% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
128	AD-H (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-2 ml, 20 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
129	AD-H (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 65 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5-2 ml, 20 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 40% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
131	AD-H (2 x 15 cm) 30% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 15 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
132	AD-H (2 x 15 cm) 30% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 1 ml, 15 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
133	AD-H (2 x 15 cm) 30% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 7.7 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 4 ml/min, 220 y 254nm
134	AD-H (2 x 15 cm) 30% metanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 7.7 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% metanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 4 ml/min, 220 y 254nm
135	AD-H (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 15 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
136	AD-H (2 x 15 cm) 30% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 70 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,75 ml, 15 mg/ml metanol	AD-H(15 x 0,46 cm) 30% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm
137	IC (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	IC(15 x 0,46 cm) 35% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm

Comp.	Condiciones de separación prep de Lotus	Condiciones de separación analítica de Lotus
138	IC (2 x 15 cm) 35% isopropanol (0,1% DEA)/CO ₂ , 100 bar 60 ml/min, 220 nm. vol. iny.: 0,5 ml, 10 mg/ml metanol	IC(15 x 0,46 cm) 35% isopropanol (DEA)/CO ₂ , 100 bar 3 ml/min, 220 y 254nm

Ejemplo 10: Protocolo de bioensayo y métodos generales

Cultivo celular. Las estirpes celulares de tumores hematológicos humanos THP-1, RS4;11, y MV4-11 se obtuvieron de ATCC, las células MOLM-13 se obtuvieron de DSMZ. Todas las estirpes se hicieron crecer en RPMI 1640 que contiene 10% de FBS y se mantuvieron usando las densidades celulares y condiciones medioambientales recomendadas por el vendedor. El medio se suplementó con aminoácidos no esenciales y L-glutamina. Las células THP-1 también se suplementaron con 0,05 mM de β-mercaptoetanol.

Análisis de la metilación. Las células se sembraron a 5×10^5 células/ml en una placa de 12 pocillos a un volumen final de 2 ml. A las células se les dosificaron compuestos hasta la concentración apropiada a partir de una disolución madre en DMSO 50 mM. El compuesto y el medio se renovaron cada dos días durante el transcurso de siete días de incubación, contando células usando exclusión con azul de tripán (Vicell), peletizando a 200 g durante 5 minutos y resuspendiendo en medio reciente que contiene compuesto a una concentración celular final de 5×10^5 células/ml. Tras la incubación del compuesto, se extrajeron histonas de 1×10^6 células usando un kit de extracción de histonas comercial (Active Motif). Las histonas purificadas se cuantificaron usando el ensayo de proteínas mediante BCA (Pierce) con una curva patrón de BSA. Se fraccionaron 400 ng de histonas aisladas mediante SDS-PAGE en un gel al 4-20%, y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa. Las membranas se incubaron con diversos anticuerpos primarios y secundarios, y se fotografiaron en un sistema de formación de imágenes Licor (Odyssey). El anticuerpo policlonal de conejo anti-H3K79-Me2 se adquirió de Abcam. Otros anticuerpos policlonales de conejo que incluyen H3K4-Me3, H3K9-Me3, H3K27-Me2, y H3K27-Me3 se adquirieron de Cell Signaling Technologies (CST). Como control de carga, se usó anticuerpo monoclonal de ratón anti-H3 total (CST). Los anticuerpos secundarios marcados fluorescentemente se adquirieron de Odyssey.

Crecimiento celular y análisis de la viabilidad. Las células se recolectaron a partir de cultivos celulares que crecen exponencialmente, y se sembraron a 3×10^4 células por pocillo. Las muestras se mantuvieron en una placa de fondo transparente de paredes negras de 96 pocillos (Corning). Se añadió una concentración final de 50 μM de compuesto en 0,2% de DMSO a los pocillos apropiados en el Día 0. El tratamiento con MV4-11 y MOLM-13 duró 14 días, mientras que las células THP-1 se trataron durante 18 días. El compuesto y el medio se sustituyeron cada dos días durante la incubación transfiriendo muestras a una placa con fondo en V (Corning), centrifugando a 200 g durante 5 minutos en un rotor a temperatura ambiente, resuspendiendo en medio reciente que contiene compuesto, y transfiriendo nuevamente a la placa de ensayo. Las células se contaron periódicamente usando el ensayo de Guava Viacount y se leyeron en el instrumento EasyCyte Plus (Millipore). Las placas de ensayo se dividieron cuando fue necesario en densidades celulares recomendadas. Los recuentos celulares finales se ajustaron para tener en cuenta las divisiones celulares, y se dieron a conocer como células viables totales/pocillo.

HOXA9 (qPCR). Las células se trataron con compuesto durante 7 días de forma similar al ensayo de metilación. Las células se peletizaron a 200 g en un rotor a temperatura ambiente, y se aisló ARN total usando el kit Qiagen RNeasy. La concentración y calidad del ARN se determinaron usando Nanovue (GE Healthcare). El ARN total se transcribió de forma inversa usando un kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Se adquirió un conjunto de cebadores marcados prediseñados para HOXA9 de Applied Biosystems. Las reacciones de qPCR contenían 50 ng de ADNc, cebador marcado 1x y mezcla maestra de PCR universal Taqman 1x (Applied Biosystems). Las muestras se hicieron pasar en una máquina de PCR en tiempo real 7900 HT Fast (Applied Biosystems) con condiciones de PCR de 2 min. 50°C, 10 min. 95°C, 40 ciclos a 15 s 95°C y 1 min. 60°C. Los números de ciclos de HOXA9 se normalizaron al gen de mantenimiento B2 microglobulina (control prediseñado de B2M de Applied Biosystems). El porcentaje de control de DMSO se calculó con la ecuación: porcentaje de control = $(2^{\Delta\Delta CT}) * 100$, en la que $\Delta\Delta CT$ es la diferencia entre la muestra de HOXA9 normalizada y el control (ΔCT muestra - ΔCT control = $\Delta\Delta CT$).

Determinación de IC₅₀. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces en DMSO para 10 puntos, y se sembró 1 μl en una placa de microtitulación de 384 pocillos. El control positivo (patrón de inhibición del 100%) fue una concentración final de 2,5 μM de S-adenosil-L-homocisteína, y el control negativo (patrón de inhibición del 0%) contenía 1 μl de DMSO. El compuesto se incubó entonces durante 30 minutos con 40 μl por pocillo de DOT1L(1-416) (concentración final 0,25 nM en amortiguador de ensayo: 20 mM de TRIS, pH 8,0, 10 mM de NaCl, 0,002% de Tween20, 0,005% de gelatina de piel bovina, 100 mM de KCl, y 0,5 mM de DTT). Para iniciar la reacción, se añadieron 10 μl por pocillo de mezcla de sustrato (mismo amortiguador de ensayo con 200 nM de S-[metil-³H]-adenosil-L metionina, 600 nM de S-[metil-³H]-adenosil-L metionina no marcada, y 20 nM de oligonucleosoma). La reacción se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente, y se paralizó con 10 μl por pocillo de 100 μM de S-metil-adenosil-L metionina. Para la detección, el sustrato procedente de 50 μl de reacción se inmovilizó sobre una Flashplate revestida con estreptavidina de 384 pocillos (Perkin Elmer) (también revestida con 0,2% de polietilenimina), y se leyó en un contador de centelleo Top Count (Perkin Elmer). Los valores de IC₅₀ se presentan en

ES 2 577 027 T3

la tabla a continuación. En esta tabla, "A" indica valores de IC₅₀ de <0,1 μM; "B" indica valores de IC₅₀ de > 0,1 μM y <1 μM; "C" indica valores de IC₅₀ de > 1 μM y < 10 μM; y "D" indica valores de IC₅₀ de > 10 μM y < 50 μM

Compuesto nº	DOT1L IC ₅₀
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	D
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	C
16	C
17	B
18	B
19	A
20	A
21	C
22	B
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A

ES 2 577 027 T3

Compuesto nº	DOT1L IC ₅₀
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	B
62	B
63	B
64	B
65	B
66	B
67	A
68	A

ES 2 577 027 T3

Compuesto nº	DOT1L IC ₅₀
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	B
78	C
79	A
80	B
81	B
82	B
83	B
84	C
85	D
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	B
102	B

Compuesto nº	DOT1L IC ₅₀
103	C
104	C
105	C
106	A
107	A
110	A
111	A
112	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A

Ejemplo 11: Ensayos anti-proliferación de tumores

Ensayo anti-proliferativo *in vitro*. La potencia y selectividad de la actividad antiproliferativa de los compuestos de la

presente invención se evaluaron usando un panel de estirpes celulares de leucemia humana con *MLL* reordenado y con *MLL* no reordenado. Las estirpes celulares usadas en el estudio se dan en la Figura 1A. El panel de *MLL* reordenado incluyó estirpes celulares derivadas de ALL, AML y leucemias bifenotípicas que portan las fusiones *MLL-AF4*, *MLL-AF9* o *MLL-ENL*. Estas estirpes celulares reclutan DOT1L. El panel también incluyó cinco estirpes celulares que no poseen un reordenamiento de *MLL*, y una estirpe celular que porta una duplicación en tándem parcial del gen *MLL* (*MLL-PTD*).

Células que crecen exponencialmente se colocaron, por triplicado, en placas de 96 pocillos a una densidad de 3×10^4 células/pocillo en un volumen final de 150 μ l. Las células se incubaron en presencia de concentraciones crecientes de Compuesto 2. La actividad anti-proliferativa se determinó por medidas de viabilidad celular cada 3-4 días hasta 14 días. En los días de los recuentos celulares, el medio de crecimiento y el Compuesto 2 se sustituyeron, y las células se dividieron nuevamente hasta una densidad de 5×10^4 células/pocillo.

Los resultados de la concentración inhibidora semimáxima (IC_{50}) en la Figura 1 muestran que el Compuesto 2 demuestra actividad antiproliferativa nanomolar potente frente a tres de las cuatro estirpes celulares con *MLL* reordenado ensayadas (MV4;11 (*MLL-AF4*), MOLM-13 (*MLL-AF9*), y KOPN-8 (*MLL-ENL*). Las células EOL-1, que expresan una *MLL-PTD*, también fueron muy sensibles al Compuesto 2 ($IC_{50} = 11$ nM). Las células RS4;11 y dos células sin *MLL* reordenado (Reh y Kasumi-1) fueron 1-3 órdenes logarítmicos menos sensibles, y dos células sin *MLL* reordenado (Jurkat y HL-60) no mostraron actividad. En conjunto, los resultados indican que el Compuesto 2 inhibe potente y selectivamente la proliferación de estirpes celulares de leucemia con *MLL* reordenado y un subconjunto de estirpes celulares de leucemia sin *MLL* reordenado.

Ensayo anti-proliferativo *in vivo*. La actividad antitumoral *in vivo* de los compuestos de la presente invención se evaluó en un modelo de xenoinjerto de ratón de leucemia con *MLL* reordenado.

A cuatro grupos de 20 (Grupos 1, 3, 4 y 5), y un grupo de 8 (Grupo 2) de ratones atímicos hembra (peso medio de 0,023 kg) que portan tumores de xenoinjerto MV4-11 de tamaños que oscilan de 80-120 mm³ se les implantaron subcutáneamente minibombas (Alzet Modelo 2001). El Grupo 1 recibió vehículo solamente de la bomba. El Grupo 2 recibió vehículo solamente de la bomba más inyecciones ip tid (separadas 8 horas) de vehículo. El Grupo 3 recibió 112 mg/kg/día de la bomba más inyecciones ip tid (separadas 8 horas) de 20 mg/kg de Compuesto 2 para una dosis diaria total de 172 mg/kg/día. Los Grupos 4 y 5 recibieron 112 y 56 mg/kg/día de Compuesto 2 de las bombas, respectivamente. Las bombas se diseñaron para durar 7 días, y se intercambiaron dos veces para dar una duración total de la infusión de 21 días de exposición.

Se tomó una única muestra de sangre de todos los animales en los Grupos 4 y 5 en los días 7, 14, y 21, y se analizó para determinar los niveles plasmáticos del Compuesto 2. Se tomaron muestras de sangre del Grupo 3 en los días 7 y 14 en los siguientes puntos de tiempo (3 animales por punto de tiempo): 5 minutos dosis pre-ip, y 15 min., 30 min., 1, 2, y 4 horas dosis post ip. En el día 21, tres horas después de la última inyección ip, se tomó una única muestra de sangre del Grupo 3. El tamaño tumoral se midió cada 4 días. Después de 21 días el estudio se terminó, y se calculó TGI media.

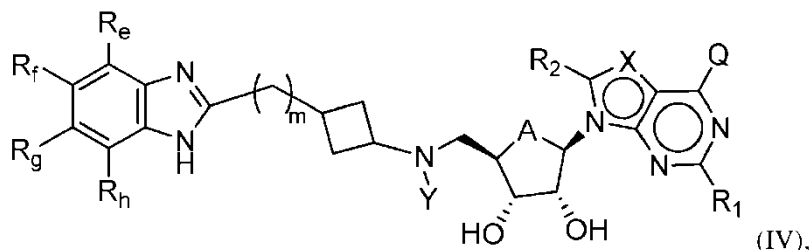
La Figura 2 muestra el crecimiento tumoral a lo largo de los 21 días de dosificación. No hubo ninguna diferencia en el tamaño tumoral entre los dos grupos de control del vehículo. El grupo de la minibomba de dosis elevada suplementado con dosificación ip mostró una TGI estadísticamente significativa de > 70% en comparación con los controles. Los grupos de 56 y 112 mg/kg/día mostraron valores de TGI no estadísticamente significativos de 43 y 38%, respectivamente, en comparación con los controles. El Compuesto 2 se denomina como Ej. 2 en la Figura 2.

La Figura 3A muestra las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario estimadas del Compuesto 2 en los Grupos 4 y 5 según se determina mediante las muestras de sangre promediadas tomadas en los días 7, 14, y 21. El dato sugiere que los niveles plasmáticos medios del Compuesto 2 en el estado estacionario oscilaron desde 99 hasta 152 ng/ml para el Grupo 4, y 52 a 238 ng/ml para el Grupo 5. El nivel plasmático medio procedente de la última toma de muestras en el Día 21 fue 99 ng/ml para el Grupo 4 y 52 ng/ml para el Grupo 5.

La Figura 3B muestra las concentraciones plasmáticas del Compuesto 2 representadas frente al tiempo tras la inyección ip. Las inyecciones ip produjeron un incremento significativo en la exposición plasmática al Compuesto 2 en términos tanto de la C_{max} (4200 a 5000 ng/ml) tras cada una de las inyecciones tid como las AUCs diarias con respecto a las producidas por el nivel plasmático en el estado estacionario que resulta de la infusión continua. En conjunto, los resultados indican que el Compuesto 2 demostró actividad antitumoral significativa en modelo de xenoinjerto de ratón de leucemia con *MLL* reordenado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IV) o su N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que

5 A es O o CH₂;

10 Q es H, NH₂, NHR_b, NR_bR_c, OH, R_b, o OR_b, en los que cada uno de R_b y R_c es independientemente alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -M₁-T₁, en el que M₁ es un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆, y T₁ es cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R_b y R_c, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional al átomo de N opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y cada uno de R_b, R_c, y T₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

20 X es N o CR_x, en el que R_x es H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, o R_{S1}, siendo R_{S1} amino, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_{S1} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

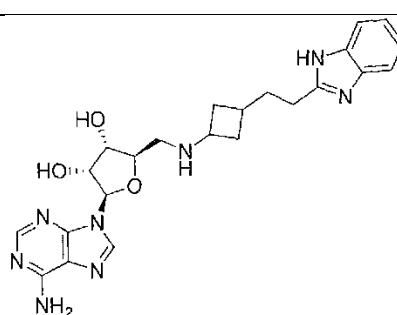
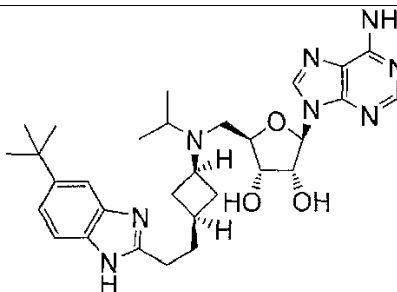
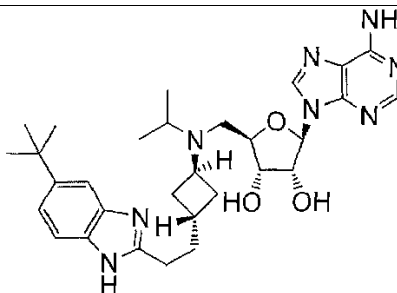
25 Y es H, R_d, SO₂R_d, o COR_d, siendo R_d alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, y estando R_d opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros y cada uno de cuyos sustituyentes cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros en R_d está opcionalmente sustituido además con alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, halo, hidroxilo, carboxilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

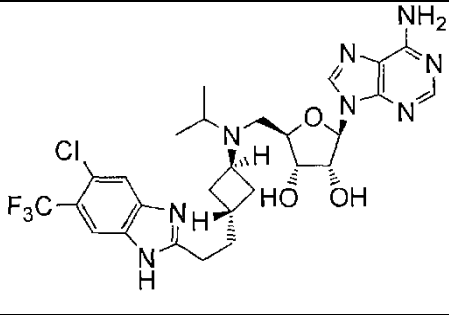
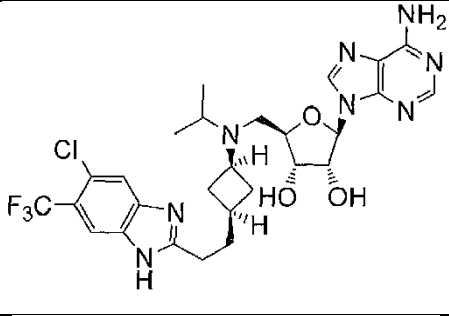
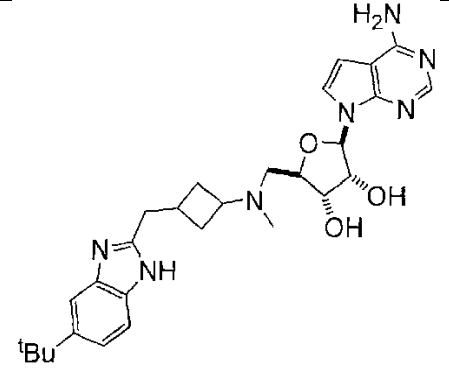
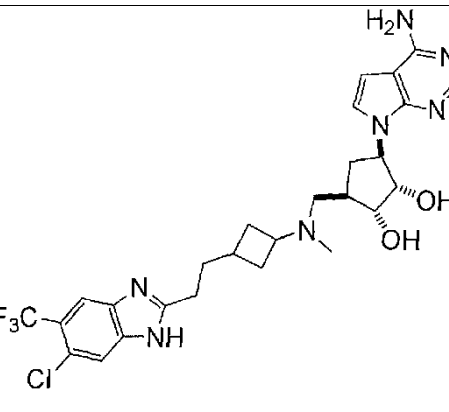
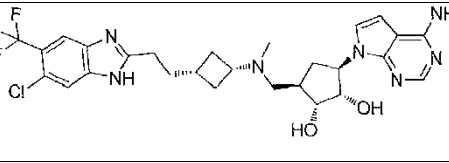
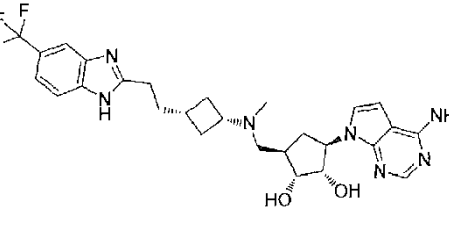
35 cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, R_{S2}, siendo R_{S2} amino, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, o alquinilo de C₂-C₆, y estando cada R_{S2} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

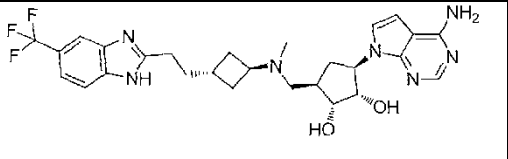
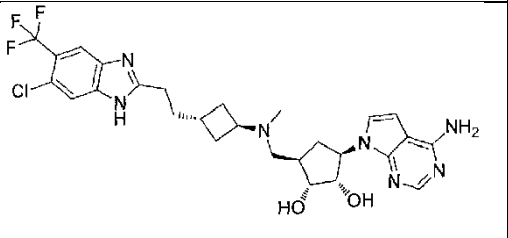
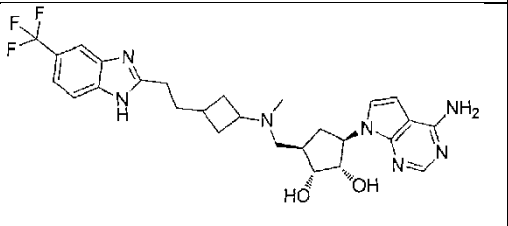
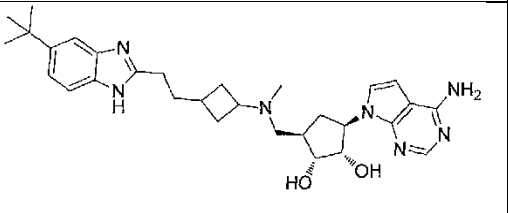
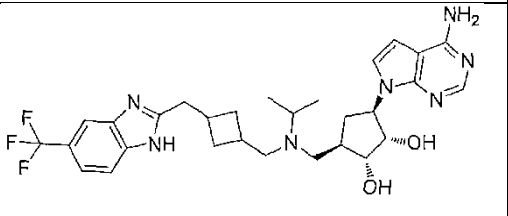
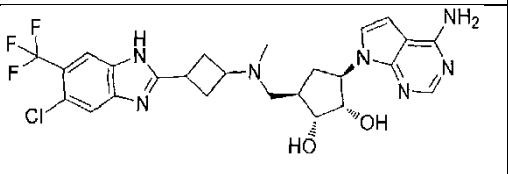
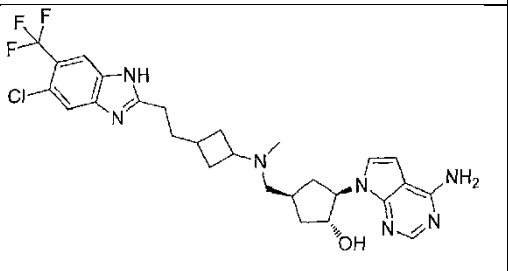
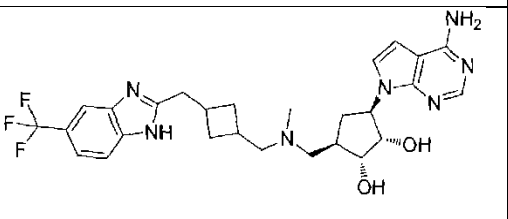
45 cada uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es independientemente -M₂-T₂, en el que M₂ es un enlace, SO₂, SO, S, CO, CO₂, O, enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, NH, o N(R_t), siendo R_t alquilo de C₁-C₆, y T₂ es H, halo, o R_{S4}, siendo R_{S4} alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y estando cada uno de enlazador de O-alquilo de C₁-C₄, enlazador de alquilo de C₁-C₄, R_t y R_{S4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo de C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, y

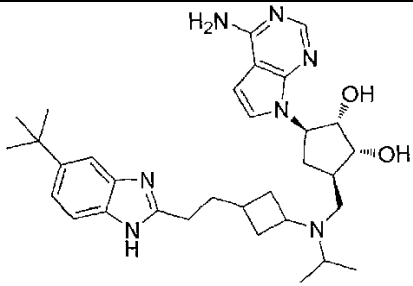
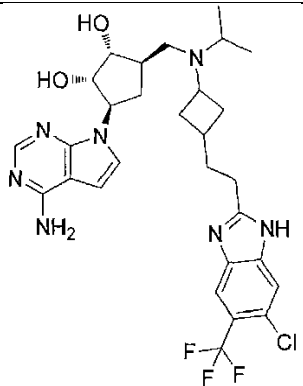
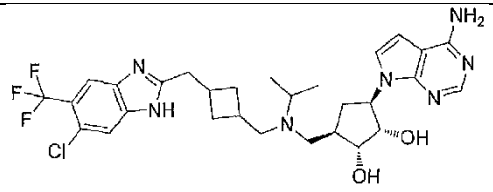
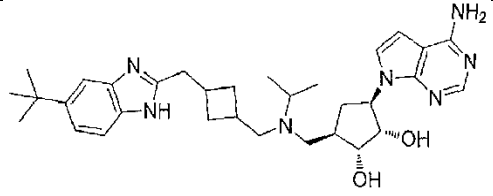
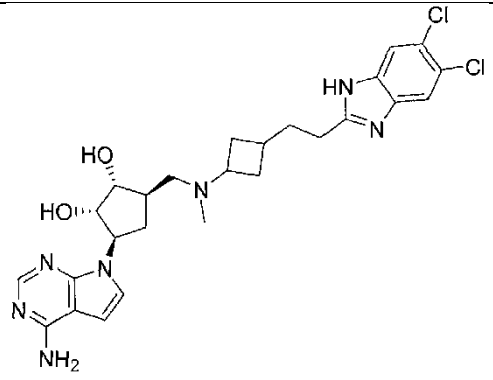
m es 0, 1, o 2.

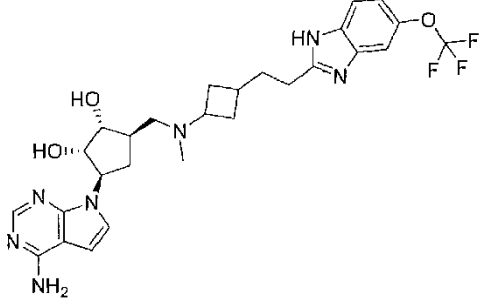
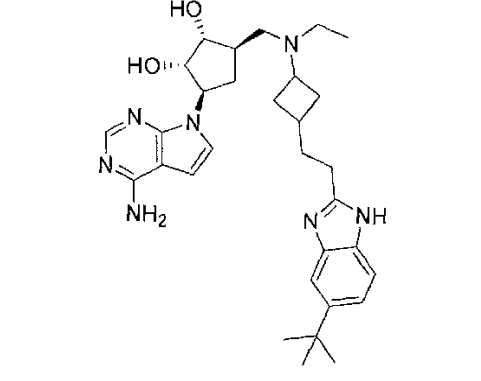
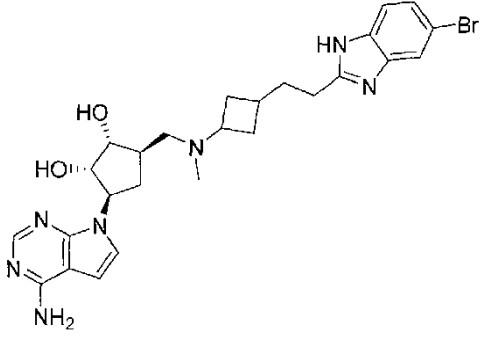
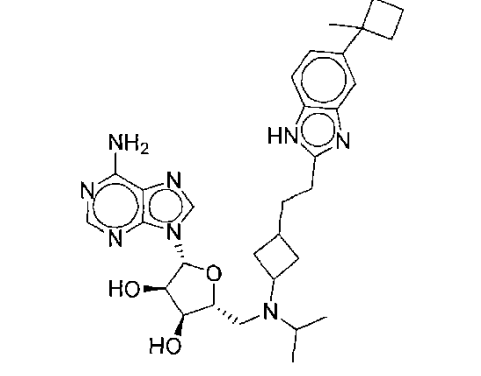
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es O.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es O y m es 2.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es NH₂ o NHR_b, en el que R_b es -M₁-T₁, siendo M₁ un enlace o enlazador de alquilo de C₁-C₆ y siendo T₁ cicloalquilo de C₃-C₈.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂, son cada uno H.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es R_d.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R_d es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃-C₈ o halo, o R_d es cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁-C₆ o halo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h es halo, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquil C₁-C₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, y alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C₁-C₆, o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C₁-C₆.
15. El compuesto de la reivindicación 9, en el que al menos uno de R_e, R_f, R_g, y R_h se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, SO₂CF₃, oxetanilo, C₁-C₄ alcoxi, cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄ y CN, y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN, halo, cicloalquilo de C₃-C₈, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₆.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

Comp. n°	Estructura	Nombre químico
1		(2R,3S,4R,5R)-2-(((3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)amino)metil)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuran-3,4-diol
2		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
3		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

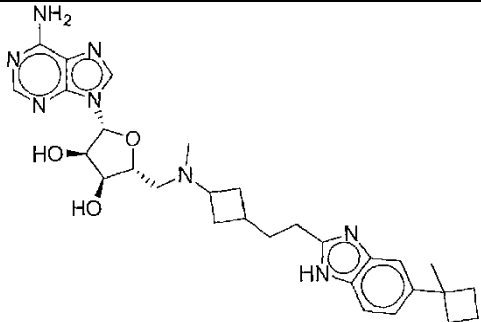
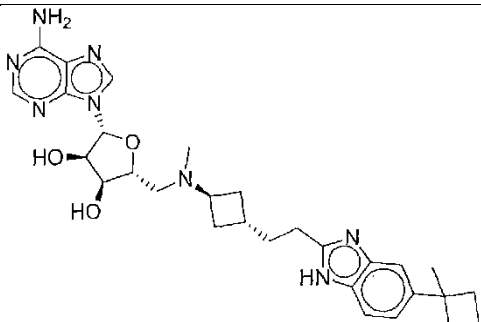
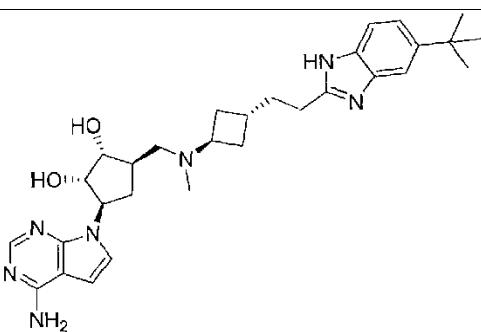
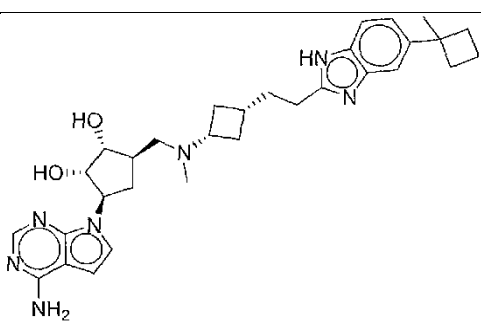
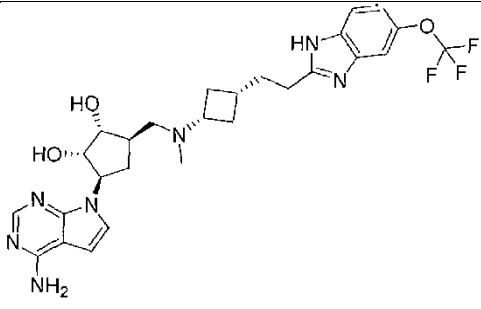
4		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
5		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
6		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-((5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
7		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
9		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
10		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

11		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
12		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
13		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
14		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
15		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((isopropil((3-((5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
16		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
17		(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol
18		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((3-((5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

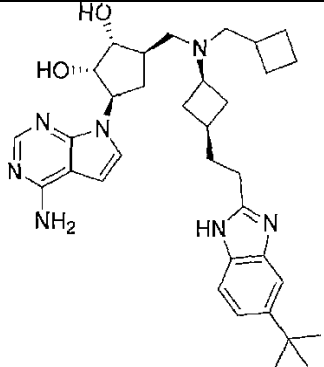
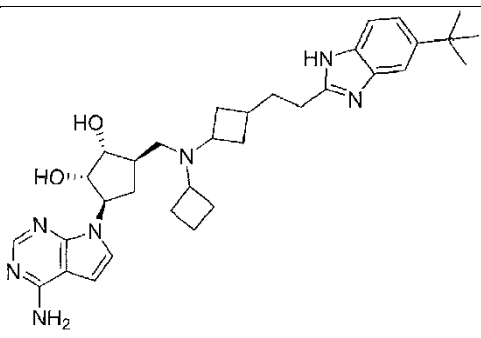
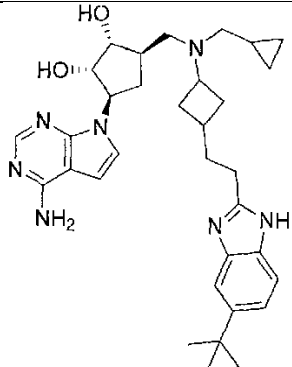
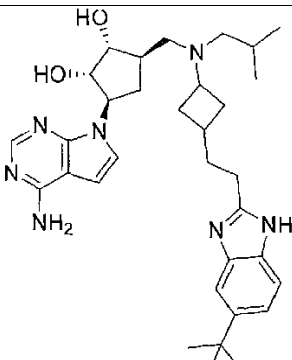
19		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
20		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
21		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-((6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)metil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
22		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-((5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)ciclobutil)metil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
23		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

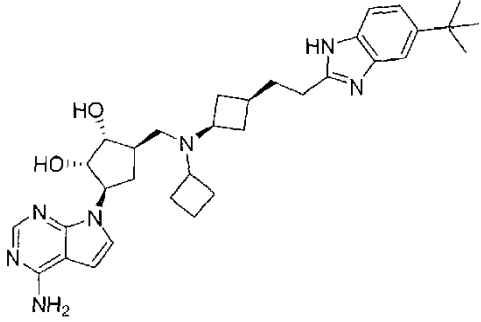
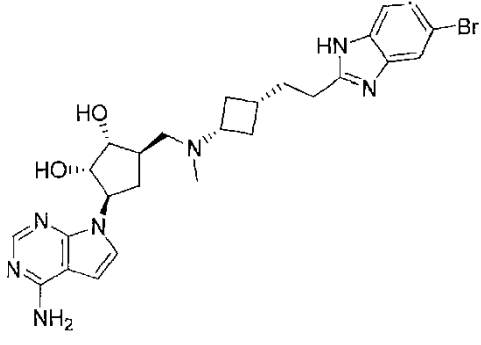
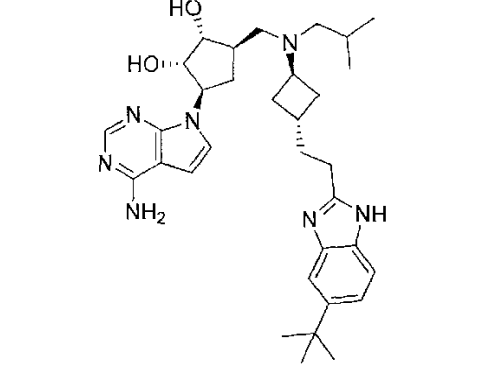
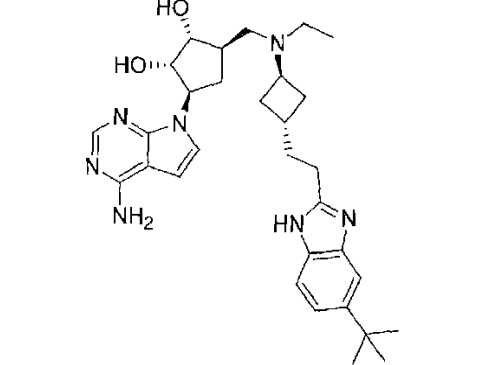
<p>24</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>25</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>26</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>27</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

28		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
29		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
30		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
31		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
32		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

33		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil(3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
34		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
35		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
36		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
37		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

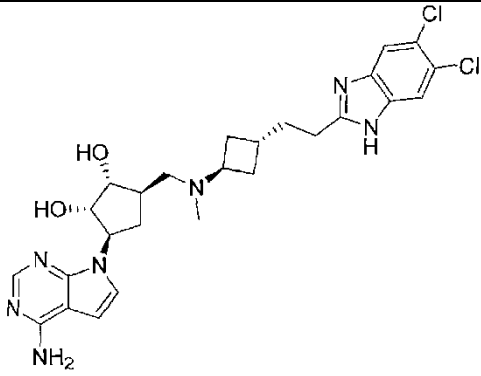
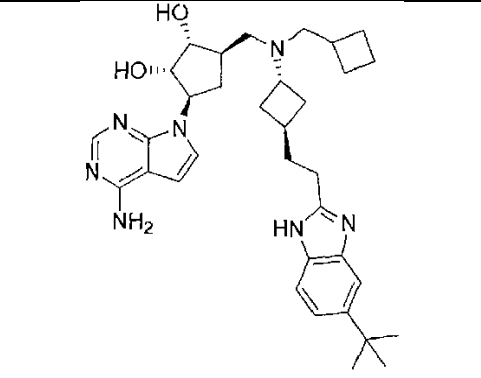
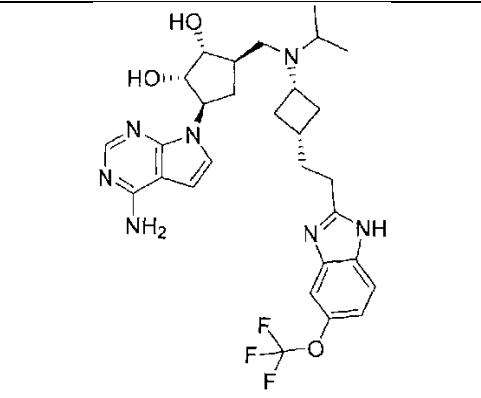
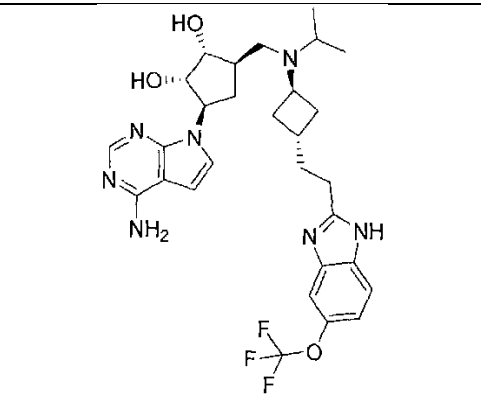
<p>38</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>39</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>40</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>41</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>

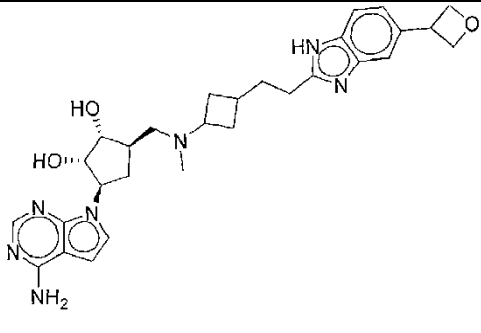
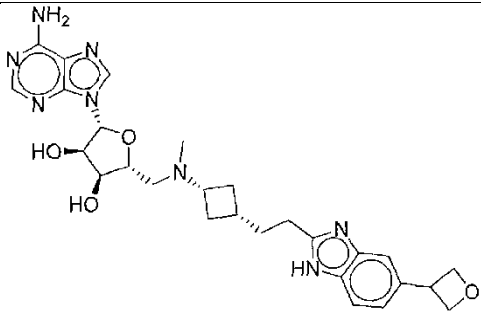
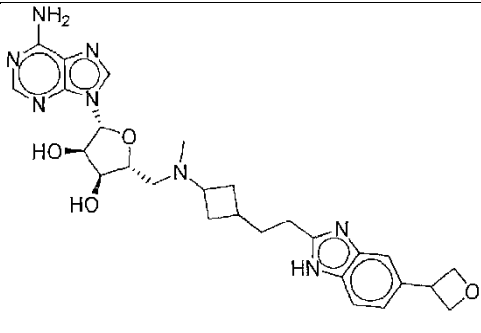
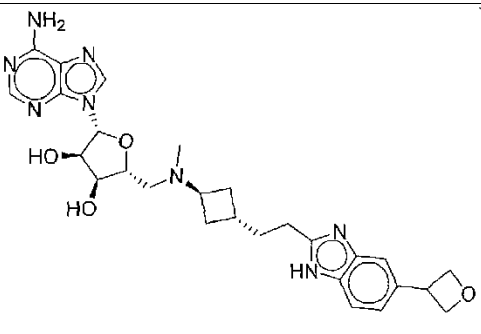
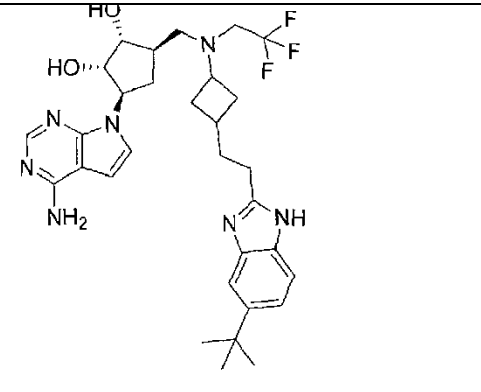
42		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
43		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
44		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
45		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

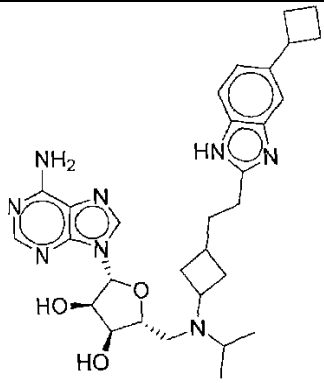
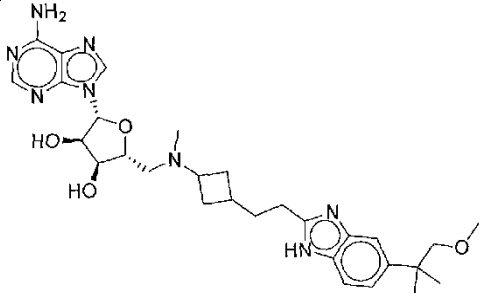
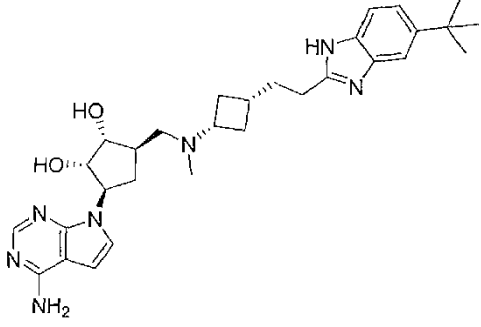
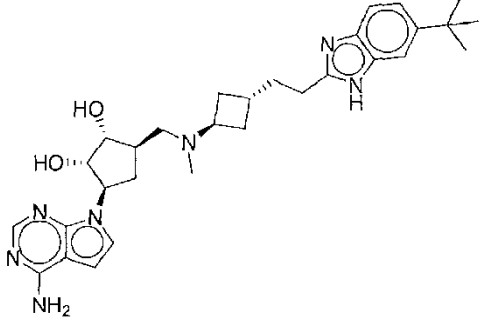
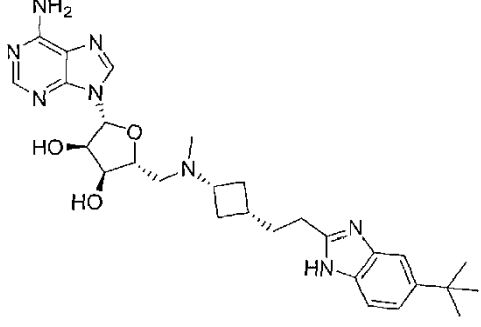
46		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
47		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
48		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
49		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

<p>50</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>51</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>52</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>53</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>

54		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclopropilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
55		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
56		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
57		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

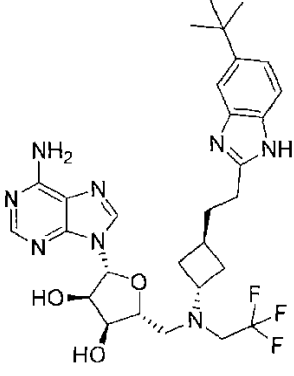
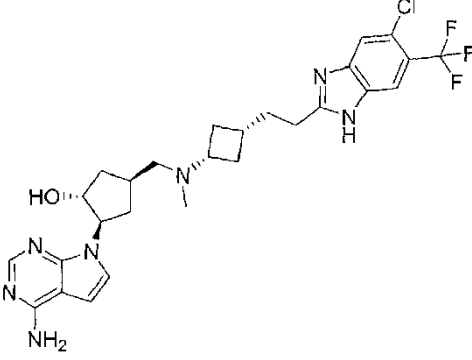
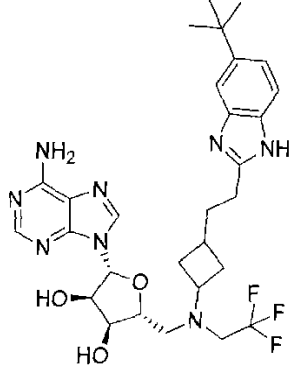
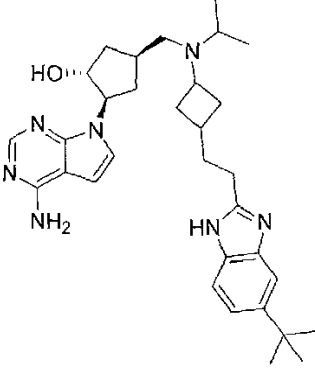
<p>58</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>59</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(ciclobutilmetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>60</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((isopropil(1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>
<p>61</p>		<p>(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((isopropil(1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol</p>

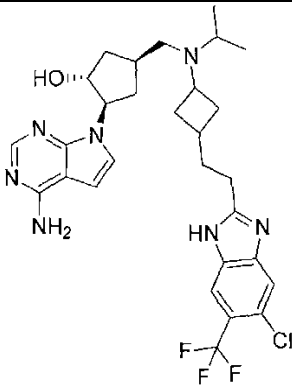
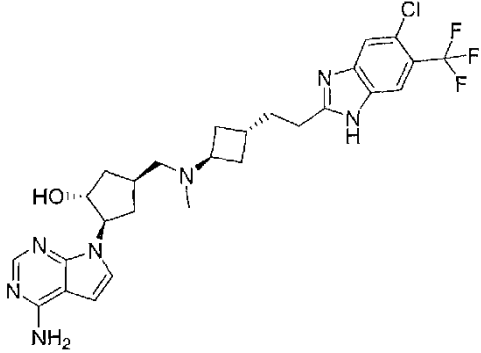
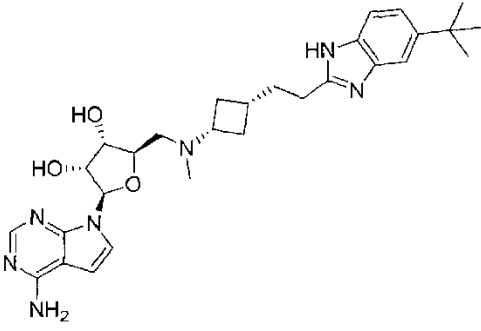
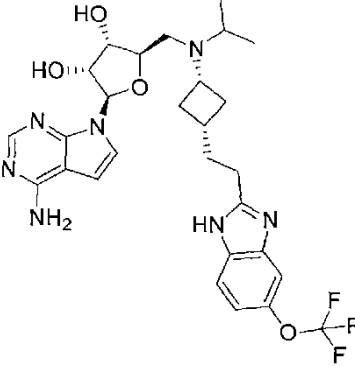
62		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
63		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
64		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil(3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
65		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
66		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol

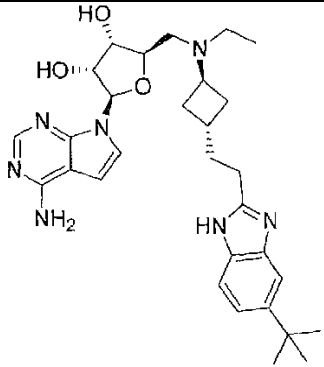
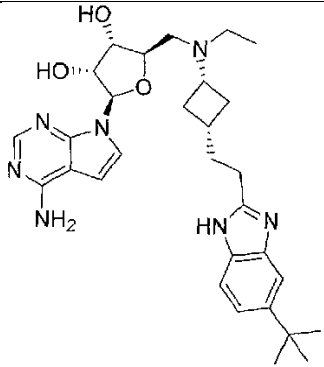
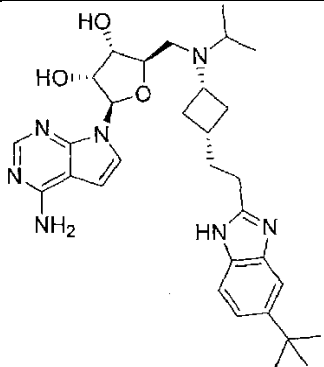
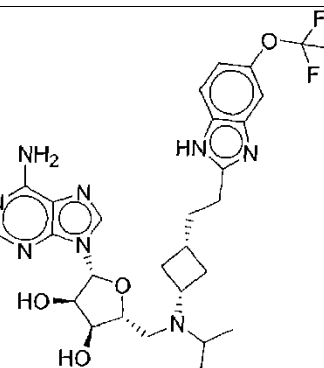
67		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
68		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
69		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
70		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentano-1,2-diol
71		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

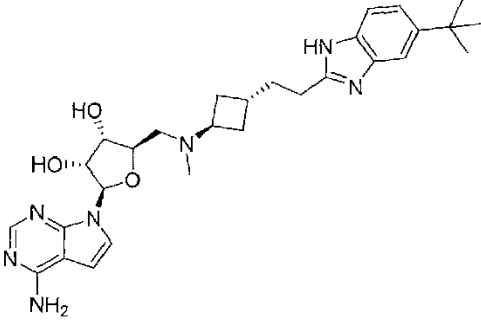
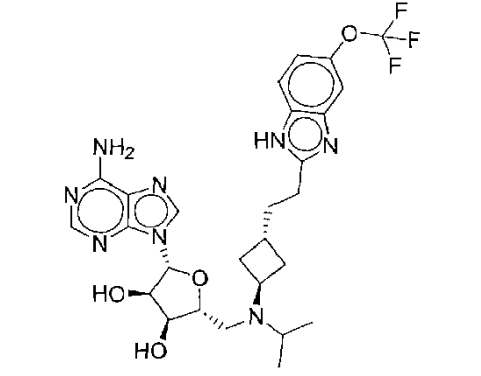
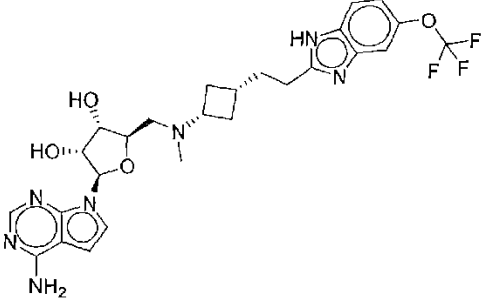
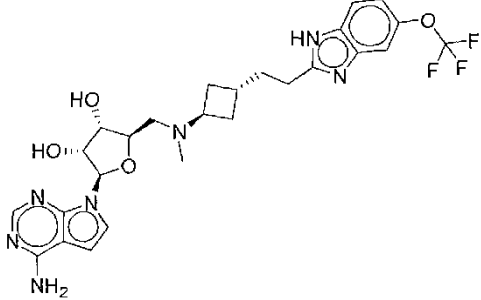
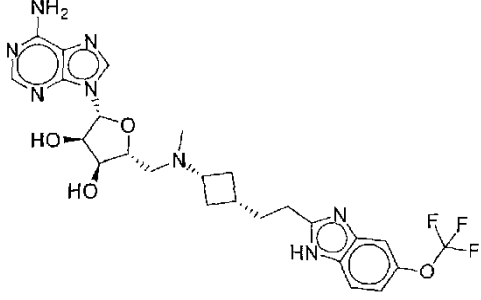
<p>72</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>73</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>74</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>75</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

<p>76</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>77</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>78</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>79</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

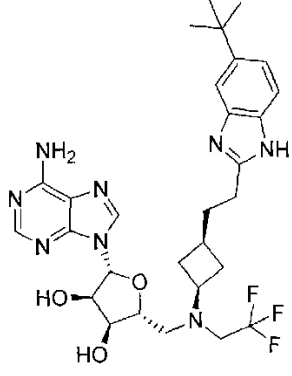
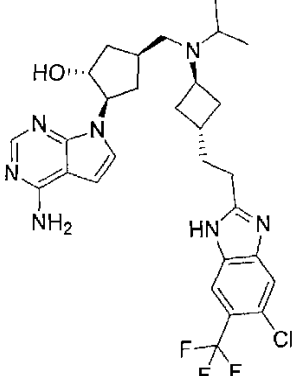
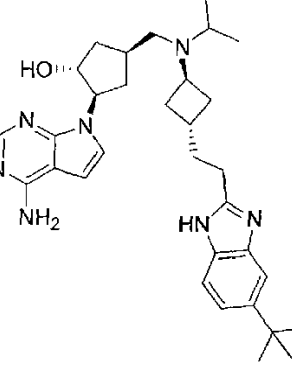
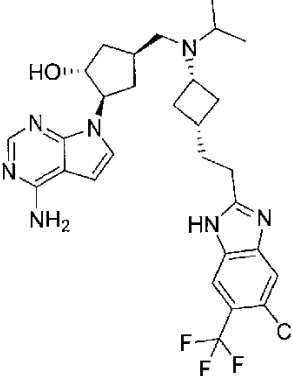
<p>80</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>81</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol</p>
<p>82</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>83</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)-4-(((3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>

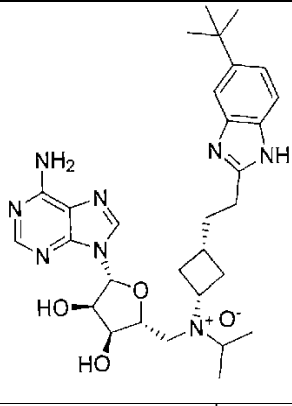
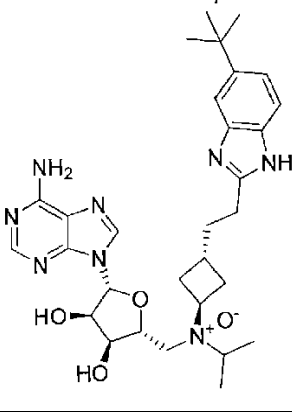
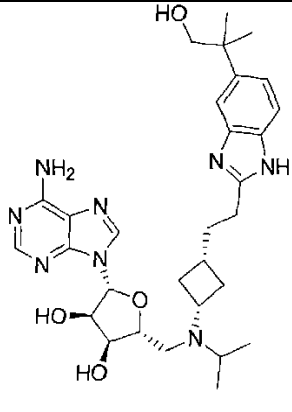
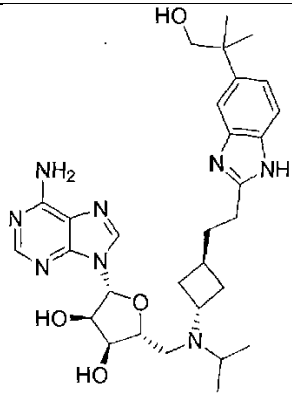
<p>84</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>
<p>85</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-4-(((1s,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)ciclopentanol</p>
<p>86</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>87</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

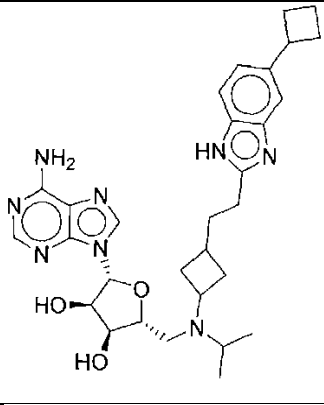
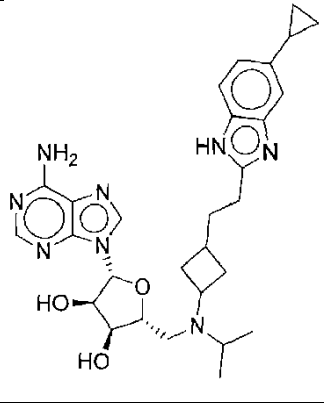
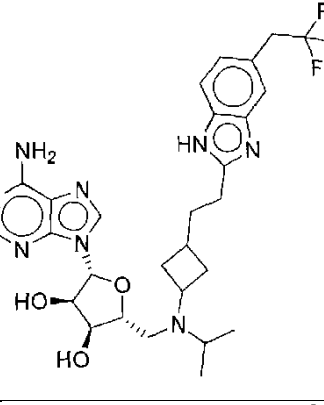
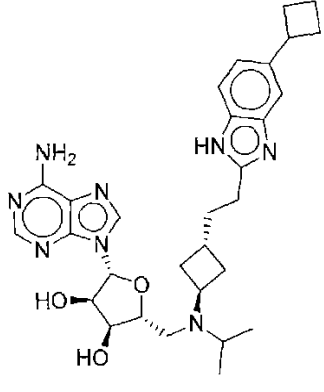
<p>88</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>89</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(etil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>90</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>91</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

92		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
93		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
94		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
95		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin7-il)-5-((metil((1s,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
96		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((metil((1r,3S)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

<p>97</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>98</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>99</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>100</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>101</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(((1R,3R)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>

<p>102</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)cyclobutyl)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>103</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-4-((((1s,3S)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>
<p>104</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-4-((((1s,3S)-3-(2-(5-(tert-butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>
<p>105</p>		<p>(1R,2R,4S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin7-il)-4-((((1r,3R)-3-(2-(5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclopentanol</p>

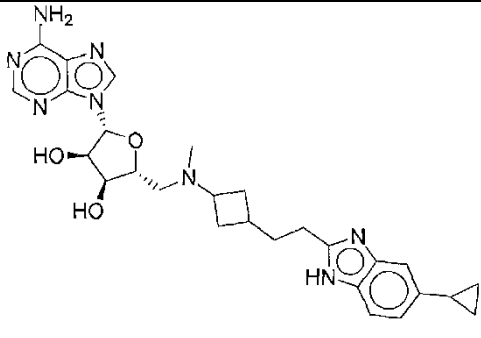
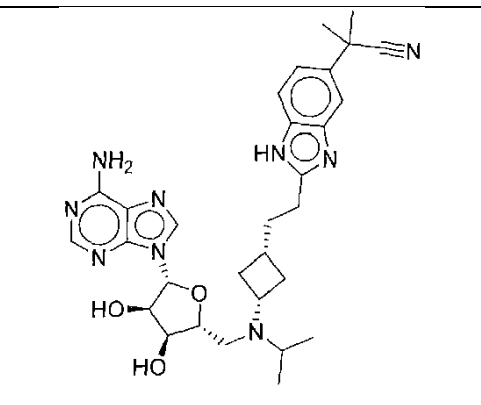
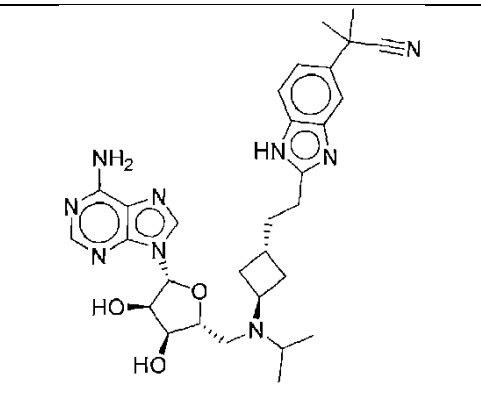
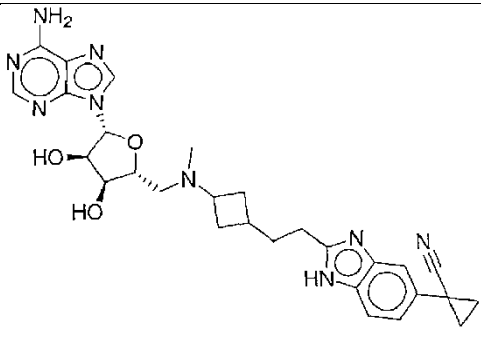
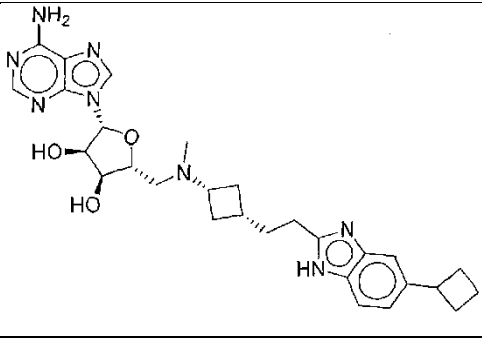
106		(1r,3S)-N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-N-isopropilciclobutanamina óxido
107		(R,1s,3R)-N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)-3-(2-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-N-isopropilciclobutanamina óxido
108		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
109		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

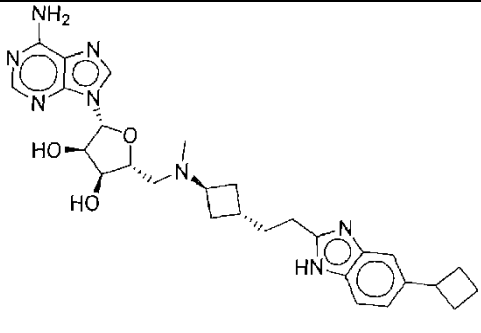
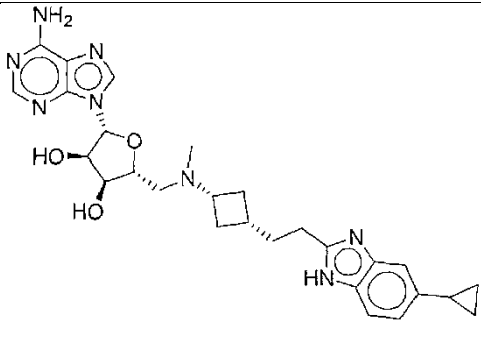
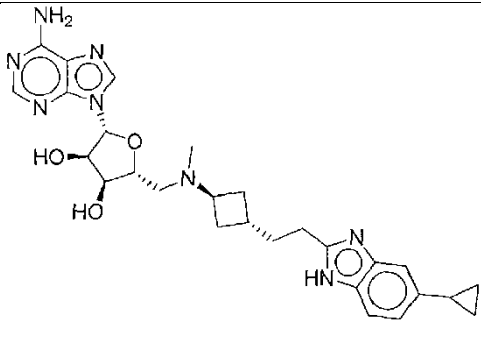
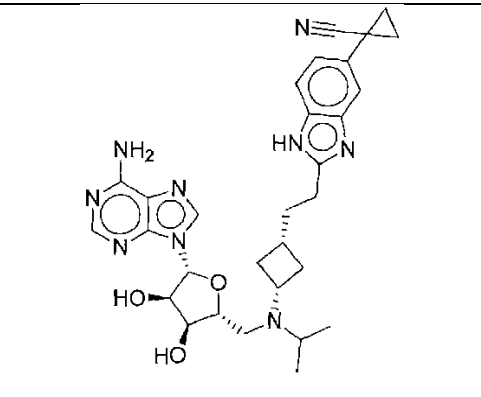
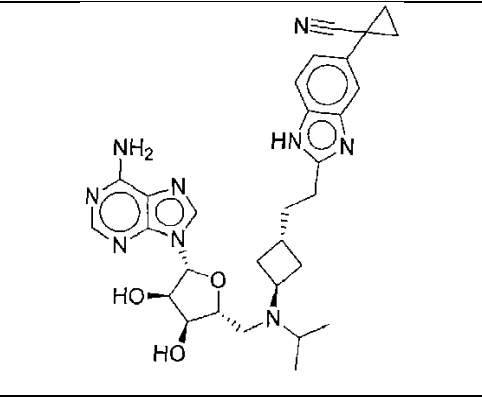
111		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
112		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
113		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((isopropil(3-(2-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
114		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

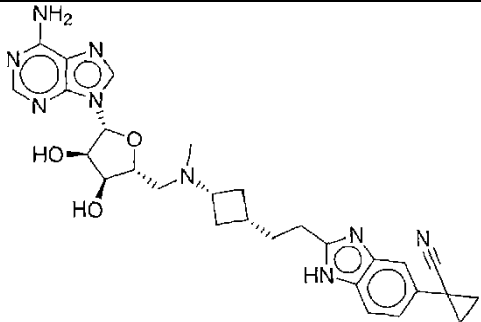
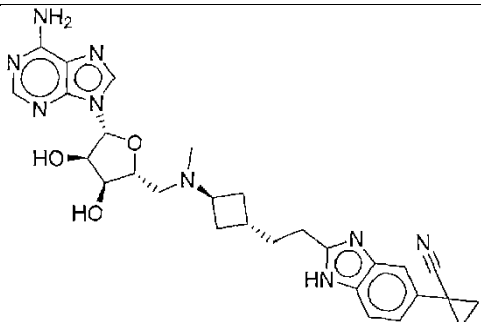
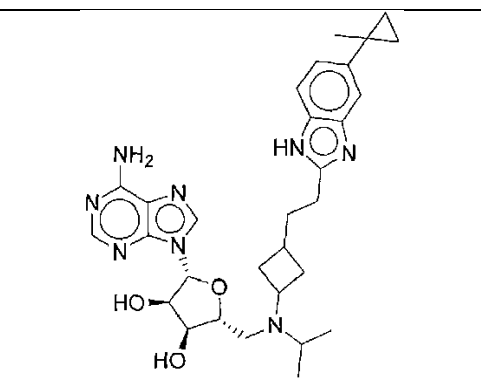
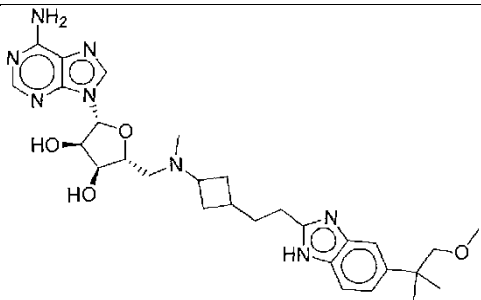
<p>115</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>116</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>117</p>		<p>1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclobutanocarbonitrilo</p>
<p>118</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

<p>119</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>120</p>		<p>2-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo</p>
<p>121</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>122</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>

<p>123</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1s,3R)-3-(2-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>124</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil((1r,3S)-3-(2-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>125</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol</p>
<p>126</p>		<p>1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo</p>

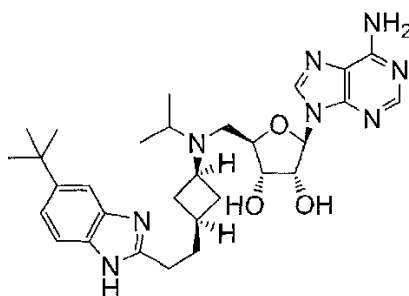
127		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
128		2-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo
129		2-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo
130		1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo
131		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

132		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
133		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
134		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol
135		1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo
136		1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(isopropil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo

<p>137</p>		<p>1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo</p>
<p>138</p>		<p>1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)(metil)amino)ciclobutil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo</p>
<p>139</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((isopropil(3-(2-(5-(1-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol; y</p>
<p>140</p>		<p>(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(((3-(2-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol.</p>

y N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de



y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, para uso en terapia.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento del cáncer.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de cáncer hematológico o leucemia.

10 17. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 16, en la que la leucemia es leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

18. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 16, en la que la leucemia es leucemia con *MLL* reordenado, o leucemia caracterizada por una duplicación en tándem parcial del gen *MLL* (*MLL-PTD*).

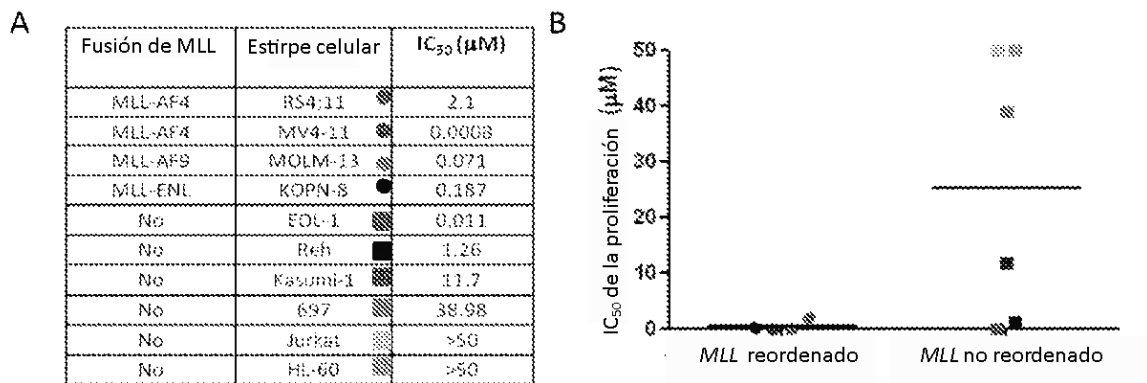


Figura 1

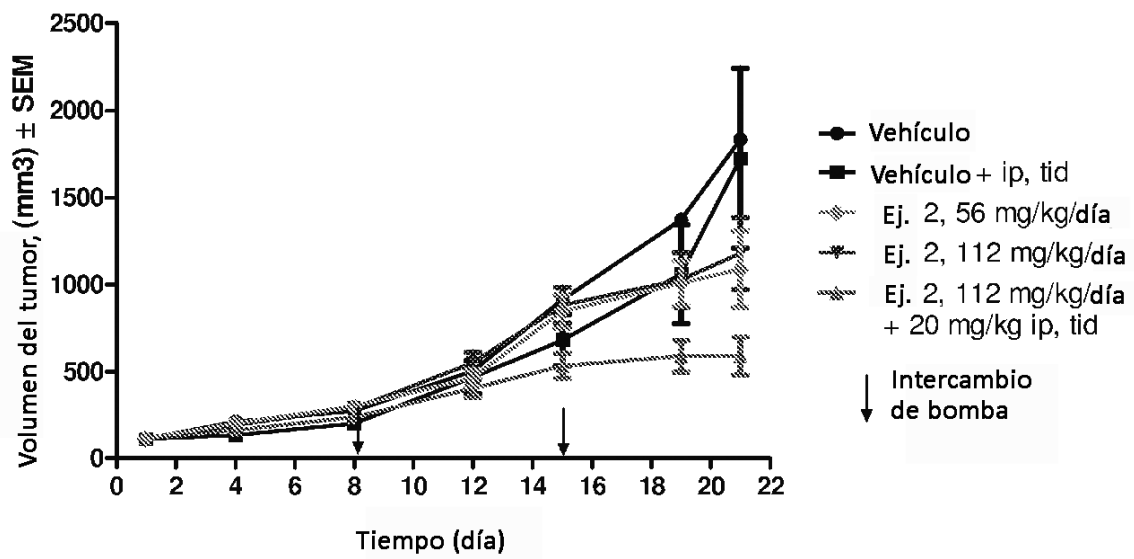


Figura 2

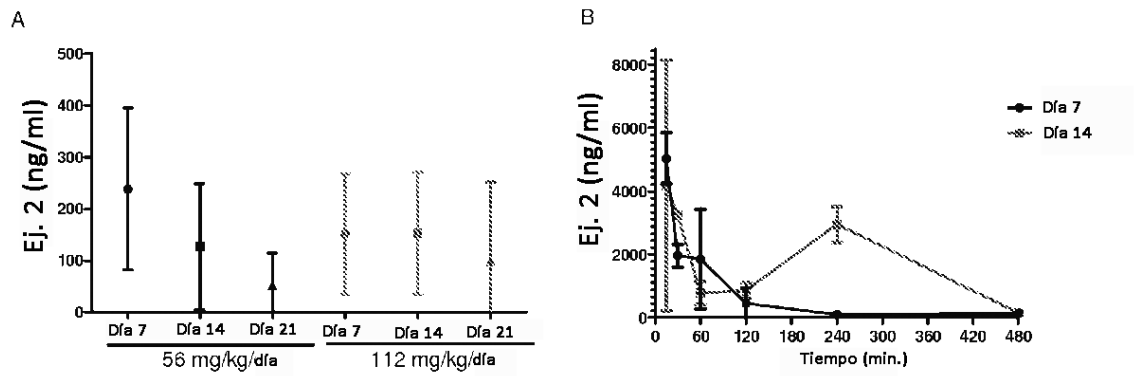


Figura 3