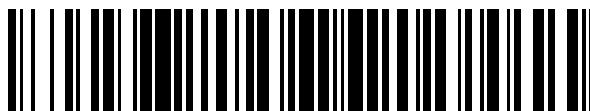


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 772**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2015 PCT/JP2015/068218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15199136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2015 E 15811341 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 3103802**

54 Título: **Compuesto de pirrolopirimidina nuevo o sal del mismo, composición farmacéutica que contiene el mismo, especialmente agente para la prevención y/o el tratamiento de tumores, etc., basado en el efecto inhibidor de la NAE**

30 Prioridad:

**24.06.2014 JP 2014129740**

**10.02.2015 JP 2015024785**

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

**28.02.2018**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27, Kandanishiki-cho  
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**MIZUTANI, TAKASHI;  
YOSHIMURA, CHIHOKO;  
KONDO, HITOMI;  
KITADE, MAKOTO y  
OHKUBO, SHUICHI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 656 772 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**

Compuesto de pirrolopirimidina nuevo o sal del mismo, composición farmacéutica que contiene el mismo, especialmente agente para la prevención y/o el tratamiento de tumores, etc., basado en el efecto inhibidor de la NAE

**Campo técnico****Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la memoria descriptiva de la solicitud de patente japonesa n.º 2014-129740 presentada el 24 de junio de 2014, y la memoria descriptiva de la solicitud de patente japonesa n.º 2015-024785 presentada el 10 de febrero de 2015. La presente invención se refiere a un compuesto de pirrolopirimidina nuevo o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de pirrolopirimidina, en particular, a un agente profiláctico y/o un agente terapéutico para tumores, etc., basado en la acción inhibidora de la NAE.

**Técnica anterior**

Un grupo de proteínas denominadas proteínas similares a ubiquitina (Ubl), tipificadas por ubiquitina, se une a la enzima E1 de activación y la transferasa E2 correspondientes que van a incorporarse a una proteína diana a través de un enlace covalente, ejerciendo de ese modo influencias sobre diversas características tales como actividad enzimática, estabilidad, localización intracelular de la diana, y similares (documento no de patente 1).

Nedd8, un tipo de Ubl, se activa por el heterodímero APPBP1-UBA3, que es una enzima de activación de Nedd8 (NAE), de manera dependiente de ATP. La Nedd8 activada se transfiere posteriormente a E2 (Ubc12), y entonces se incorpora a una serie de proteínas diana denominadas culina. Se denomina nedilación cuando Nedd8 se conjuga con una proteína diana. La nedilación con respecto a culina promueve la actividad (la capacidad para incorporar ubiquitina a un sustrato de ligasa) de culina-RING ligasas (CRL), que funcionan formando un complejo con una proteína de la familia de culina y una proteína adaptadora. El grupo de proteínas sometido a ubiquitinación por CRL se degrada en el proteasoma. Se conocen muchas proteínas como sustratos de CRL que regulan los ciclos celulares y realizan transducción de señales intracelulares, y de las que se notifica que tienen expresión disminuida en tumores; los ejemplos de tales proteínas incluyen p27, p21 e I $\kappa$ -B fosforilada (documentos no de patente 2 y 3). Más específicamente, NAE contribuye al crecimiento y la supervivencia de células tumorales facilitando la ubiquitinación y la degradación por el proteasoma del grupo de proteínas de sustrato de CRL a través de la activación de Nedd8.

Dada la función fisiológica de la NAE, un inhibidor de la NAE tiene la propiedad característica de afectar simultáneamente a una pluralidad de rutas de señalización implicadas en la supervivencia y el crecimiento de tumores. Por tanto, se espera que los inhibidores de la NAE sirvan como agente terapéutico que tenga acciones antitumorales amplias y eficaces. Se conoce N-[(1S)-1-indanil]-7-[(1R)-3 $\alpha$ -hidroxi-4 $\alpha$ -(sulfamoiloximetil)ciclopentil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (a continuación en el presente documento denominada "MLN4924") y similares como compuesto que inhibe la función de activación de Nedd8 de la NAE (documento de patente 1). MLN4924 es un compuesto que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina y se caracteriza por tener un grupo amino sustituido en la posición 4. MLN4924 produce la acumulación del grupo de proteínas de sustrato de CRL a través de la inhibición de la nedilación, induciendo de ese modo la detención del crecimiento celular y la apoptosis (documento no de patente 4). Actualmente, ha avanzado el desarrollo de MLN4924 como agente antitumoral (documento de patente 2); y, además del uso de MLN4924 solo, también se han realizado pruebas usando una combinación de MLN4924 y otros fármacos anticancerígenos diversos (documentos no de patente 5 y 6). Sin embargo, se transfiere una gran cantidad de MLN4924 a los glóbulos rojos en la sangre; por tanto, se ha identificado el problema de una disminución de la concentración en plasma con respecto a la concentración requerida para garantizar los efectos medicinales originales de MLN4924 (documento no de patente 6). Además, puesto que MLN4924 inhibe la anhidrasa carbónica II, que se expresa altamente incluso en órganos normales, tales como glóbulos rojos, riñones, cerebro y ojos, existe la preocupación de que MLN4924 induzca efectos secundarios, específicamente, anomalía electrolítica, hipotonía bulbar, acidosis metabólica, poliuria, cálculo urinario y disestesia (documento no de patente 8). En tales circunstancias, se ha deseado un nuevo inhibidor de la NAE que garantice la actividad inhibidora de la NAE, pero que tenga un efecto inhibidor más pequeño de la anhidrasa carbónica II.

**Lista de referencias**Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación internacional n.º WO2006084281

Documento de patente 2: Publicación internacional n.º WO2012061551

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Nature Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (5): 319-31.

Documento no de patente 2: Genes & Cancer, 2010; 1 (7): 690-699

5

Documento no de patente 3: Journal of Cellular Physiology, 2000, 183, 10-17

Documento no de patente 4: Nature, 2009, 9; 458 (7239): 732-6

10

Documento no de patente 5: Mol Cancer Ther, 2014, 13 (6); 1625-1635

Documento no de patente 6: Mol Cancer Ther, 2012, 11 (4): 942-951

15

Documento no de patente 7: 9th International ISSX Meeting Abstract, pág. 108

Documento no de patente 8: Israel Medical Association Journal, 5 de abril de 2003, 260-263

### Sumario de Invención

20

#### Problema técnico

25

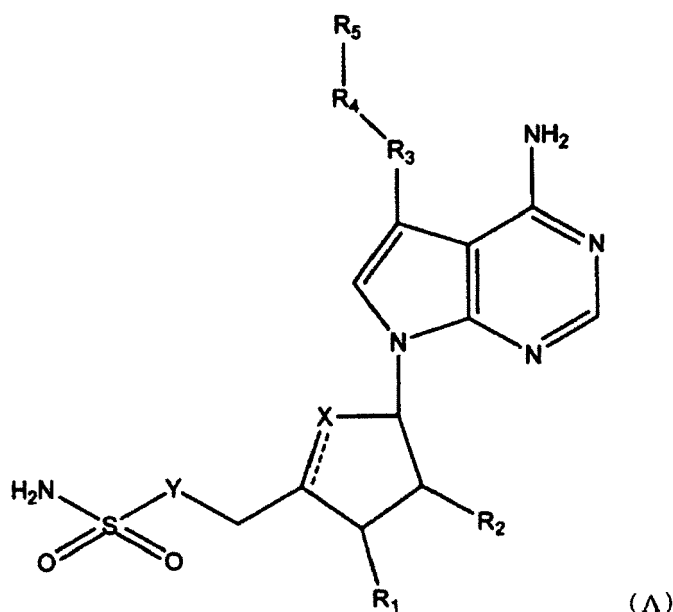
Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirrolopirimidina nuevo o una sal del mismo que tiene acción inhibitora de la NAE, un efecto inhibitor del crecimiento celular y actividad inhibitora atenuada de la anhidrasa carbónica II. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la NAE, particularmente tumores, basándose en su acción inhibitora de la NAE.

#### Solución al problema

30

Los presentes inventores realizaron una amplia investigación sobre compuestos que tienen una acción inhibitora de la NAE, y encontraron que un compuesto nuevo representado por la fórmula (A) a continuación, que se caracteriza porque comprende un grupo vinileno, un grupo etileno, un grupo arileno o un grupo heteroarileno en la posición 5 ( $R_3$  en la fórmula (A)) del esqueleto de pirrolopirimidina, o una sal del mismo, tiene una acción inhibitora de la NAE superior así como un efecto inhibitor del crecimiento celular superior contra líneas celulares de tumor. Los inventores encontraron además que el compuesto o una sal del mismo tiene actividad inhibitora atenuada de la anhidrasa carbónica II. Con estos hallazgos, los inventores completaron la presente invención.

35



40

en la que:



es un enlace sencillo o un doble enlace;

X es -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CH=;

Y es -NH- u -O-;

- 5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino;
- 10 R<sub>3</sub> es un grupo vinileno, un grupo etinileno, un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;
- R<sub>4</sub> es un enlace, un grupo metileno o un grupo cicloalquilideno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;
- 15 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede tener uno o más R<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo insaturado C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede tener uno o más R<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>;
- 20 R<sub>6</sub> es
- halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- 25 un grupo ciano,
- un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,
- un grupo carbamoilo,
- 30 un grupo alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O,
- 35 un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener, uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, o bien grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como sustituyente,
- 40 un grupo amino,
- un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente,
- 45 un grupo alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,
- un grupo bencilóxido que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,
- 50 un grupo alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o
- 55 un grupo aminosulfonilo,
- cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes.

**Efectos ventajosos de la invención**

- 60 La presente invención proporciona un compuesto nuevo o una sal del mismo, representado por la fórmula (A) anterior. El compuesto nuevo es útil como inhibidor de la NAE.
- 65 Se aclaró que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene actividad inhibidora de la NAE superior e inhibe el crecimiento de células tumorales. Además, puesto que se atenúa la actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica II del compuesto de la presente invención o una sal del mismo, no se producirá el efecto de la

disminución en la concentración plasmática debido a la transferencia a los glóbulos rojos. Por tanto, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es significativamente útil como agente para la prevención y/o el tratamiento de tumores.

## 5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los efectos inhibidores del crecimiento del compuesto obtenido en el ejemplo 1 sobre HCT-116.

La figura 2 muestra el cambio de peso corporal producido por el compuesto obtenido en el ejemplo 1.

10 La figura 3 muestra los efectos inhibidores del crecimiento del compuesto obtenido en el ejemplo 55 sobre HCT-116.

La figura 4 muestra el cambio de peso corporal producido por el compuesto obtenido en el ejemplo 55.

15 La figura 5 muestra los efectos inhibidores del crecimiento del compuesto obtenido en los ejemplos 122 y 64 sobre CCRF-CEM.

La figura 6 muestra el cambio de peso corporal producido por el compuesto obtenido en los ejemplos 122 y 64.

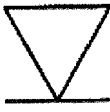
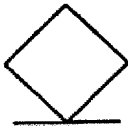

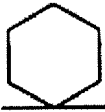

## 20 Descripción de las realizaciones

A continuación se describen los grupos en la composición representada por la fórmula (A).

25 En la fórmula (A), el “grupo arileno C6-C14” representado por  $R_3$  es un grupo hidrocarbonado aromático bivalente monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Más específicamente, los ejemplos de grupo arileno C6-C14 incluyen grupo fenileno, grupo naftileno y grupo tetrahidronaftileno. Es preferible un grupo fenileno o grupo naftileno.

30 En la fórmula (A), “un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O” representado por  $R_3$  es un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. Los ejemplos incluyen grupo tiazolileno, grupo pirazolileno, grupo imidazolileno, grupo tienileno, grupo furileno, grupo pirrolileno, grupo oxazolileno, grupo isoxazolileno, grupo isotiazolileno, grupo tiadiazolileno, grupo triazolileno, grupo tetrazolileno, grupo piridileno, grupo pirazileno, grupo pirimidinileno, grupo piridazinileno, grupo indolileno, grupo isoindolileno, grupo indazolileno, grupo triazolopiridileno, grupo bencimidazolileno, grupo benzoxazolileno, grupo benzotiazolileno, grupo benzotienileno, grupo benzofuranileno, grupo purinileno, grupo quinolileno, grupo isoquinolileno, grupo quinazolinileno, grupo quinoxalileno, grupo metilendioxifenileno, grupo etilendioxifenileno, grupo dihidrobenzofuranileno, grupo benzoxazinileno, grupo dihidrobenzoxazinileno, grupo cromanileno, grupo tiocromanileno, grupo 1,1-dioxitocromanileno, grupo dihidrobenzotienileno y grupo 1,1-dioxidihidrobenzotienileno. Los ejemplos preferibles incluyen un grupo heteroarileno monocíclico que tiene de 1 a 3 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. Los ejemplos más preferibles incluyen un grupo heteroarileno monocíclico de 5 miembros que tiene 1 o 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. En particular, los ejemplos preferibles incluyen grupo tiazolileno, grupo pirazolileno, grupo imidazolileno, grupo tienileno y grupo oxazolileno.

45 En la fórmula (A), el “grupo cicloalquilideno C3-C7” es un grupo alquilideno saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen los compuestos a continuación.

Grupo ciclopropilideno () , grupo ciclobutilideno () , grupo ciclopentilideno () , grupo ciclohexilideno () , grupo cicloheptilideno () .

Los ejemplos preferibles incluyen un grupo ciclopropilideno.

55 En la presente memoria descriptiva, el “grupo cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico monovalente saturado o insaturado. A menos que se especifique de otro modo, el término “cicloalquilo” engloba un cicloalquilo monocíclico y un cicloalquilo policíclico tal como cicloalquilo bicíclico o tricíclico.

En la presente memoria descriptiva, el “grupo heterocicloalquilo” se refiere a un grupo heterocíclico monovalente

saturado o insaturado. A menos que se especifique de otro modo, el término “heterocicloalquilo” engloba un heterocicloalquilo monocíclico y un heterocicloalquilo policíclico tal como heterocicloalquilo bicíclico o tricíclico.

5 En la fórmula (A), el grupo cicloalquilo saturado C3-C7 del “grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>” representado por R<sub>5</sub> se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y grupo cicloheptilo. Los ejemplos preferibles incluyen grupo ciclohexilo.

10 En la fórmula (A), el grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 del “grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>” representado por R<sub>5</sub> es un grupo hidrocarbonado insaturado monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupo fenilo, grupo naftilo, grupo tetrahidronaftilo y grupo 2,3-dihidroindenilo. Los ejemplos preferibles incluyen grupo fenilo, grupo naftilo y grupo 2,3-dihidroindenilo.

15 En la fórmula (A), los ejemplos del grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O del “grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>” representado por R<sub>5</sub> incluyen grupo hexametilenoimino, grupo imidazolilo, grupo tienilo, grupo furilo, grupo pirrolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo pirazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indazolilo, grupo metilendioxifenilo, grupo etilendioxifenilo, grupo benzofuranilo, grupo dihidrobenzofuranilo, grupo bencimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo purinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilo, grupo 2,3-dihidro-1,4-benzoxazino, grupo 1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-ilo, grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo y grupo 1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo. Los ejemplos preferibles incluyen un grupo heterocicloalquilo insaturado, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. Los ejemplos más preferibles incluyen grupo tienilo, grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilo, grupo 2,3-dihidro-1,4-benzoxazino, grupo 1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-ilo, grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo y grupo 1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo.

25 30 En la fórmula (A), los ejemplos del “halógeno” representado por R<sub>6</sub> incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos preferibles incluyen flúor y cloro.

35 En la fórmula (A), el grupo alquilo C1-C6 del “grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Es preferible metilo.

40 En la fórmula (A), el grupo alcoxilo C1-C6 del “grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere a un grupo alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo n-propoxilo, grupo isopropoxilo, grupo n-butoxilo, grupo isobutoxilo y grupo terc-butoxilo. Son preferibles el grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo n-propoxilo y grupo isopropoxilo.

45 50 En la fórmula (A), el halógeno del “grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere a los halógenos enumerados anteriormente, y preferiblemente es flúor. El número de halógenos sustituidos es de 1 a 3, preferiblemente 2 o 3.

55 En la fórmula (A), el grupo cicloalquilo saturado C3-C7 del “grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y grupo cicloheptilo. Es preferible el grupo ciclopropilo. El número de grupos cicloalquilo saturados sustituidos es preferiblemente 1.

60 65 En la fórmula (A), el grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O del “grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere al grupo heterocicloalquilo insaturado descrito anteriormente. Los ejemplos preferibles incluyen un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico que tiene de 1 a 3 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. Los ejemplos más preferibles incluyen un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. En particular, los ejemplos preferibles incluyen grupo pirazolilo, grupo triazolilo y grupo piridilo.

El número de grupos heterocicloalquilo insaturados sustituidos es preferiblemente 1.

5 En la fórmula (A), los ejemplos preferibles del “grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> incluyen grupo metoxilo, grupo difluorometoxilo, grupo trifluorometoxilo, grupo ciclopropilmetoxilo, grupo 3-piridilmetoxilo, grupo pirazol-1-ilmetoxilo, grupo etoxilo, grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, grupo n-propoxilo y grupo isopropoxilo.

10 En la fórmula (A), los ejemplos preferibles del “grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> incluyen grupo benciloxilo y grupo 3-carbamoilbenciloxilo.

15 En la fórmula (A), el grupo mono o di(alquilo C1-C4)amino del “grupo mono o di(alquilo C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere a, entre los grupos alquilo C1-C6 anteriores, un grupo amino monosustituido o disustituido con un grupo alquilo C1-C4. Los ejemplos incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, grupo dietilamino, grupo metiletilamino, grupo isopropilamino, grupo ciclobutilmetilamino y grupo dimetilamino. Preferiblemente, los ejemplos incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, grupo dimetilamino y grupo isopropilamino.

20 En la fórmula (A), el “grupo mono o di(alquilo C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> es preferiblemente grupo metilamino, grupo etilamino, grupo isopropilamino, grupo hidroxietilamino, grupo dimetilamino o grupo fenilmetilamino (grupo bencilamino).

25 En la fórmula (A), el “grupo alcoxicarbonilo C1-C6” representado por R<sub>6</sub> se refiere a un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxilo anterior. Los ejemplos incluyen grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo n-propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo, grupo 1-metilpropoxicarbonilo, grupo n-butoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo 2-metil-butoxicarbonilo, grupo neopentiloxicarbonilo y grupo pentan-2-iloxicarbonilo. Es preferible el grupo metoxicarbonilo.

30 En la fórmula (A), el “grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O” representado por R<sub>6</sub> se refiere al grupo heterocicloalquilo insaturado descrito anteriormente, preferiblemente un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y más preferiblemente grupo piridilo.

35 En la fórmula (A), los ejemplos del grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O del “grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> incluyen grupo azetidino, grupo pirrolidino, grupo piperidino, grupo 2-oxo-1-pirrolidino, grupo 4-oxo-1-piperidino, grupo piperazino, grupo hexametileno, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 1,1-dioxo-tiomorfolino, grupo homopiperazino, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropirano, grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo y grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo. Los ejemplos preferibles incluyen un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O. Los ejemplos más preferibles incluyen grupo azetidino, grupo pirrolidino, grupo piperidino, grupo piperazino, grupo 2-oxo-1-pirrolidino, grupo 4-oxo-1-piperidino, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 1,1-dioxo-tiomorfolino, grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo y grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo.

50 En la fórmula (A), el halógeno del “grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> se refiere al halógeno enumerado anteriormente, preferiblemente flúor, cloro, etc., y más preferiblemente flúor.

55 En la fórmula (A), los ejemplos del grupo alquilo C1-C6 del “grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> incluyen, entre los grupos alquilo anteriores, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo.

60 En la fórmula (A), los ejemplos preferibles del “grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alquilo C1-C6 como sustituyente” representado por R<sub>6</sub> incluyen grupo azetidino, grupo 3-hidroxiazetidino, grupo pirrolidino, grupo 3-fluoropirrolidino, grupo 3-hidroxipirrolidino, grupo 3-carboxi-1-pirrolidino, grupo piperidino, grupo 4-oxo-1-piperidino, grupo 3-hidroxipiperidino, grupo piperazino, grupo 4-metilpiperazino, grupo 4-oxo-1-piperidino, grupo morfolino, grupo

tiorfolino, grupo 1,1-dioxotiorfolino, grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo y grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo.

5 En la fórmula (A), el "grupo alquiltio C1-C6" representado por  $R_6$  se refiere a un grupo tio que tiene el grupo alquilo C1-C6 anterior, preferiblemente un grupo alquiltio C1-C4, más preferiblemente un grupo metiltio o un grupo etiltio.

10 En la fórmula (A), el "grupo alquilsulfonilo C1-C6" representado por  $R_6$  se refiere a un grupo sulfonilo que tiene el grupo alquilo C1-C6 anterior, preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C1-C4, más preferiblemente un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo.

10 Y en la fórmula (A) es -NH- o -O-, preferiblemente -NH-.

15  $R_1$  en la fórmula (A) es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino, preferiblemente hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo, preferiblemente de manera adicional un grupo hidroxilo.

$R_2$  en la fórmula (A) es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino, preferiblemente hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo, preferiblemente de manera adicional hidrógeno o un grupo hidroxilo, preferiblemente de manera particular un grupo hidroxilo.

20  $R_3$  en la fórmula (A) es preferiblemente un grupo etileno o un grupo heteroarileno monocíclico que tiene 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, más preferiblemente un grupo etileno.

25  $R_4$  en la fórmula (A) es preferiblemente un enlace.

$R_5$  en la fórmula (A) es preferiblemente un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más  $R_6$ , un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más  $R_6$  o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más  $R_6$ .

30 Más preferiblemente,  $R_5$  es un grupo fenilo o un grupo naftilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_6$  o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más  $R_6$ .

35 Preferiblemente de manera adicional,  $R_5$  es un grupo fenilo o un grupo heterocicloalquilo insaturado que puede estar sustituido con uno o más  $R_6$ , preferiblemente de manera particular un grupo fenilo, grupo tienilo, grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ilo, grupo 2,3-dihidro-1,4-benzoxazino, grupo 1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-ilo, grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo o grupo 1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_6$ .

40 Cuando  $R_5$  es un grupo heterocicloalquilo insaturado,  $R_5$  es preferiblemente un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo o similar, más preferiblemente un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo. Los grupos heterocicloalquilo insaturados enumerados anteriormente pueden estar sustituidos con uno o más  $R_6$ .

45 Cuando  $R_5$  tiene  $R_6$ , el número de  $R_6$  es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3.

Cuando  $R_5$  tiene uno o más  $R_6$ ,  $R_6$  es uno de:

50 (i-1) halógeno,

(i-2) grupo hidroxilo,

55 (i-3) grupo ciano,

(i-4) grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,

(i-5) grupo carbamoilo,

60 (i-6) grupo alcoxicarbonilo C1-C6,

(i-7) grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O,

65 (i-8) grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o



bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente,

(i-9) grupo amino,

5 (i-10) grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente,

10 (i-11) grupo alcoxilo C1-6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,

(i-12) grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,

15 (i-13) grupo alquiltio C1-C6,

(i-14) grupo alquilsulfonilo C1-C6,

(i-15) grupo aminosulfonilo.

20 Cuando  $R_5$  tiene uno o más  $R_6$ ,  $R_6$  en la fórmula (A) es más preferiblemente uno de:

(ii-1) halógeno,

25 (ii-2) grupo hidroxilo,

(ii-3) grupo ciano,

(ii-4) grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,

30 (ii-5) grupo carbamoilo,

(ii-6) grupo alcoxicarbonilo C1-C6,

35 (ii-7) grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O,

40 (ii-8) grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente,

(ii-9) grupo amino,

45 (ii-10) grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo, como sustituyente,

(ii-11) grupo alcoxilo C1-6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,

50 (ii-12) grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,

(ii-13) grupo alquiltio C1-C4,

55 (ii-14) grupo alquilsulfonilo C1-C4, o

(ii-15) grupo aminosulfonilo.

Cuando  $R_5$  tiene uno o más  $R_6$ ,  $R_6$  en la fórmula (A) es más preferiblemente uno de:

60 (iii-1) flúor, cloro,

(iii-2) grupo hidroxilo,

(iii-3) grupo ciano,

65 (iii-4) grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,

- (iii-5) grupo carbamoilo,
- 5 (iii-6) grupo alcoxicarbonilo C1-C6,
- (iii-7) grupo piridinilo,
- 10 (iii-8) grupo azetidínilo, grupo hidroxiazetidínilo, grupo tiomorfolínilo, grupo dióxido-tiomorfolínilo, grupo metilpiperazinilo, grupo hidroxipiperidinilo, grupo oxopiperidinilo, grupo piperidinilo, grupo hidroxipirrolidinilo, grupo oxopirrolidinilo, grupo pirrolidinilo, grupo carboxipirrolidinilo, grupo fluoropirrolidinilo, grupo morfolínilo, grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo,
- (iii-9) grupo amino,
- 15 (iii-10) grupo metilamino, grupo etilamino, grupo isopropilamino, grupo hidroxietilamino, grupo dimetilamino, grupo fenilmetilamino,
- (iii-11) grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,
- 20 (iii-12) grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,
- (iii-13) grupo alquiltio C1-C4,
- 25 (iii-14) grupo alquilsulfonilo C1-C4, o
- (iii-15) grupo aminosulfonilo.
- 30 Cuando R<sub>5</sub> tiene uno o más R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> en la fórmula (A) es más preferiblemente uno de:
- (iv-1) flúor, cloro,
- (iv-2) grupo hidroxilo,
- 35 (iv-3) grupo ciano,
- (iv-4) grupo metilo,
- 40 (iv-7) grupo 3-fluoropirrolidinilo, grupo morfolínilo, grupo tiomorfolínilo, grupo 3-hidroxiazetidínilo, grupo azetidínilo,
- (iv-9) grupo amino,
- (iv-10) grupo metilamino,
- 45 (iv-11) grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno o bien grupo cicloalquilo saturado C3-C7 como sustituyente, o
- (iv-13) grupo alquiltio C1-C4.
- 50 Cuando R<sub>5</sub> tiene uno o más R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> en la fórmula (A) es más preferiblemente uno de:
- (v-1) flúor,
- 55 (v-4) grupo metilo,
- (v-7) grupo heterocicloalquilo saturado seleccionado del grupo que consiste en 3-fluoropirrolidinilo, 3-hidroxiazetidínilo y azetidínilo,
- 60 (v-9) grupo amino,
- (v-10) grupo metilamino,
- (v-11) grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos ciclopropilo, o
- 65 (v-13) grupo alquiltio C1-C4.

Cuando están presentes dos o más  $R_6$ , la pluralidad de  $R_6$  pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (A) es preferiblemente un compuesto que tiene alta actividad inhibidora enzimática frente a NAE que generalmente puede someterse a prueba mediante un método conocido, más preferiblemente, un compuesto tal que la concentración ( $CI_{50}$ ) del compuesto por la que puede inhibirse el 50 % de la enzima es de 0,03  $\mu\text{M}$  o menos, preferiblemente de manera adicional un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 0,01  $\mu\text{M}$  o menos, preferiblemente de manera particular un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 0,003  $\mu\text{M}$  o menos.
- 10 El compuesto representado por la fórmula (A) es preferiblemente un compuesto que tiene alta actividad inhibidora del crecimiento tumoral que generalmente puede someterse a prueba mediante un método conocido, más preferiblemente, un compuesto tal que la concentración ( $CI_{50}$ ) del compuesto por la que puede inhibirse el 50 % del crecimiento tumoral es de 0,01  $\mu\text{M}$  o menos, preferiblemente de manera particular un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 0,003  $\mu\text{M}$  o menos.
- 15 El compuesto representado por la fórmula (A) es preferiblemente un compuesto que tiene una actividad inhibidora enzimática débil frente a anhidrasa carbónica II, y dicha actividad generalmente puede someterse a prueba mediante un método conocido. Más preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula (A) es tal que la concentración ( $CI_{50}$ ) del compuesto por la que se inhibe el 50 % de la enzima es de 0,03  $\mu\text{M}$  o más, preferiblemente de manera adicional un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 0,1  $\mu\text{M}$  o más, más preferiblemente de manera adicional un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 0,3  $\mu\text{M}$  o más, y de manera particularmente preferible un compuesto que tiene una  $CI_{50}$  de 1,0  $\mu\text{M}$  o más.
- 20 Los ejemplos preferibles adicionales del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en el que en la fórmula (A),
- 25  $R_1$  es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo;
- $R_2$  es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo; y
- 30  $R_3$  es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, o una sal del mismo.
- Los ejemplos preferibles adicionales del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en el que en la fórmula (A),
- 35  $R_1$  es un grupo hidroxilo;
- $R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo;
- 40  $R_3$  es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico que tiene 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;
- 45  $R_5$  es un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más  $R_6$ ; un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más  $R_6$ ; o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede estar sustituido con uno o más  $R_6$ ;
- $R_6$  es
- 50 halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- 55 un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,
- un grupo carbamoilo,
- 60 un grupo alcóxicarbonilo C1-C6,
- un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O,
- 65 un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del

grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente,

5 un grupo amino,

un grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo,

10 un grupo alcoxilo C1-6 que puede tener, como sustituyente, uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,

un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,

15 un grupo alquiltio C1-C4,

un grupo alquilsulfonilo C1-C4 o

un grupo aminosulfonilo,

20 (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes), o una sal del mismo.

Los ejemplos preferibles adicionales del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en el que, en la fórmula (A), R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo;

25 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R<sub>3</sub> es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico que tiene 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;

30 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>;

35 R<sub>6</sub> es flúor, cloro, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,

un grupo carbamoilo, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6,

40 un grupo piridinilo,

45 un grupo heterocicloalquilo saturado seleccionado del grupo que consiste en grupo azetidínico, grupo hidroxiazetidínico, grupo tiomorfolínico, grupo dióxido-tiomorfolínico, grupo metilpiperazínico, grupo hidroxipiperidínico, grupo oxopiperidínico, grupo piperidínico, grupo hidroxipirrolidínico, grupo oxopirrolidínico, grupo pirrolidínico, grupo carboxipirrolidínico, grupo fluoropirrolidínico y grupo morfolínico, grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo isopropilamino, grupo hidroxietilamino, grupo dimetilamino, grupo fenilmetilamino,

grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo,

50 grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo,

un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, como sustituyente,

55 un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,

un grupo alquiltio C1-C4,

60 un grupo alquilsulfonilo C1-C4 o

un grupo aminosulfonilo

(cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes), o una sal del mismo.

65 Los ejemplos preferibles adicionales del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en el que en la fórmula (A),

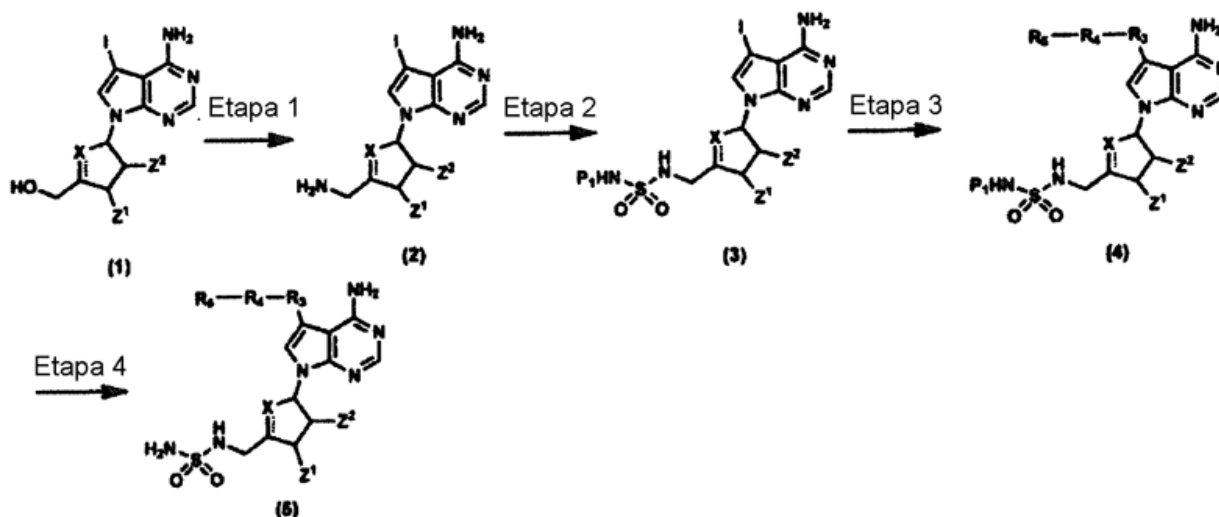
- R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo;
- 5 R<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo;
- R<sub>3</sub> es un grupo etinileno;
- R<sub>4</sub> es un enlace;
- 10 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más R<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; y
- 15 R<sub>6</sub> es
- flúor,
- cloro,
- 20 un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- 25 un grupo metilo,
- un grupo 3-fluoropirrolidinilo,
- un grupo morfolinilo,
- 30 un grupo tiomorfolinilo,
- un grupo 3-hidroxiazetidino,
- 35 un grupo azetidino,
- un grupo amino,
- un grupo metilamino,
- 40 un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7, o bien un grupo alquiltio C1-C4 como sustituyente
- 45 (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes), o una sal del mismo.
- Los ejemplos preferibles adicionales del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto en el que, en la fórmula (A), Y es -NH-;
- 50 R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo;
- R<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo;
- 55 R<sub>3</sub> es un grupo etinileno;
- R<sub>4</sub> es un enlace;
- R<sub>5</sub> es un grupo fenilo o un grupo naftilo que tiene uno o más R<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; y R<sub>6</sub> es
- 60 flúor,
- un grupo metilo,
- 65 3-fluoropirrolidinilo,

- 3-hidroxiazetidino,  
 azetidino,  
 5 un grupo amino,  
 un grupo metilamino,  
 10 un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener un grupo ciclopropilo, o un  
 grupo alquiltio C1-C4  
 (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes), o una sal del mismo.  
 15 Específicamente, los ejemplos preferibles del compuesto de la presente invención incluyen:
- 4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-  
 20 il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
 [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 25 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(metilamino)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
 [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
 [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 30 4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-  
 il]etnil]-3-etoxi-5-fluoro-fenil]morfolina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-4,6-difluoro-  
 35 fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-  
 il]etnil]-3,5-difluoro-fenil]tiomorfolina;
- 40 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetid-1-il)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
 [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[4-(azetid-1-il)-2,6-difluoro-fenil]etnil]-7-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-  
 [(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 45 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-  
 fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-propoxi-  
 50 fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-fluoro-6-(2,2,2-  
 trifluoroetoxi)fenil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-  
 55 il]etnil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfanil-6-fluoro-  
 fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 60 4-amino-5-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluoro-fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
 [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etoxi-6-  
 65 fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-fluoro-6-

- metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 5 8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 10 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo; y sales de estos compuestos,
- 15 preferiblemente de manera adicional,
- 4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 20 4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(metilamino)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 25 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 30 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-4,6-difluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 35 4-amino-5-[2-[4-(azetidin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]etinil]-7-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 40 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-propoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 45 8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfanil-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 50 4-amino-5-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluoro-fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 55 8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 60 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina; y sales de estos compuestos.
- 65 A continuación se describe el método para producir el compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden producirse, por ejemplo, a través de los métodos de producción a continuación o los métodos descritos en los ejemplos. Sin embargo, el método para producir los compuestos de la presente invención no se limita a estos ejemplos de reacción.

5 Método de producción A



10 En la fórmula, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ciano o un protector de los mismos.

P<sub>1</sub> es un grupo protector de un grupo amino.

15 R<sub>3</sub> representa un grupo vinileno, un grupo etileno, un grupo arileno C6-C14 o un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O.

R<sub>4</sub> representa un enlace sencillo, un grupo metileno o un cicloalquilideno C3-C7.

20 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede estar sustituido con uno o más R<sub>6</sub>;

un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede estar sustituido con uno o más R<sub>6</sub>; o

25 un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S, O, y que puede estar sustituido con uno o más R<sub>6</sub>.

R<sub>6</sub> es

halógeno;

30 un grupo hidroxilo;

un grupo ciano;

35 un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente;

un grupo carbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo C1-C6;

40 un grupo cicloalquilo insaturado C4-C7 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C1-C4 o bien grupo carbamoilo como sustituyente;

un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;

45 un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, oxo grupo, grupo carboxilo, grupo dióxido o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente;

un grupo amino;



un grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente;

5 un grupo alcoxilo C1-C6 que tiene uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente;

un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente;

10

un grupo alquiltio C1-C4;

un grupo alquilsulfonilo C1-C4; o

15 un grupo aminosulfonilo.

Cuando están presentes dos o más  $R_6$ , la pluralidad de  $R_6$  pueden ser iguales o diferentes.



20

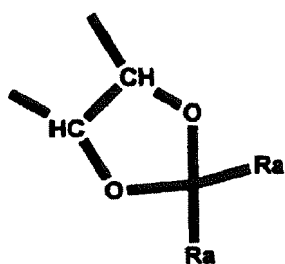
representa -O-, -CH<sub>2</sub>- o =CH.

Etapa 1

25 Esta etapa produce el compuesto (2) usando un compuesto representado por la fórmula (1) (en esta memoria descriptiva, el compuesto representado por la fórmula (1) puede denominarse simplemente compuesto (1); de manera similar, los compuestos representados por las fórmulas 2 a 30 pueden denominarse simplemente compuestos (2) a (30)) como material de partida, a través de una reacción de Mitsunobu usando un nucleófilo de nitrógeno, y una reacción de desprotección posterior.

30

En el compuesto (1), cuando  $Z^1$  y/o  $Z^2$  representa un protector de un grupo hidroxilo, los ejemplos del protector incluyen el grupo dimetilacetal, grupo bencilidenacetal, grupo benzoilo y grupo terc-butildimetilsililoxilo.  $Z^1$  y  $Z^2$  pueden formar la estructura a continuación, o similares,



35

(en la que Ra son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo)

40 junto con los átomos de carbono unidos a los mismos. Los ejemplos de nucleófilo de nitrógeno incluyen ftalimida. Cuando se usa ftalimida como nucleófilo de nitrógeno, la cantidad de ftalimida usada es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (1).

45 La reacción de Mitsunobu puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como, por ejemplo, el método descrito en Synthesis, pág. 1 (1981); o un método similar.

Los ejemplos de ésteres de ácido azodicarboxílico usados para la reacción de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo. Un éster de ácido azodicarboxílico de este tipo puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (1).

50

Los ejemplos de compuestos de fosfina usados en la reacción de Mitsunobu incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina, y la cantidad de compuesto de fosfina usado es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (1).

55 Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C. La retirada del grupo protector de un nucleófilo de nitrógeno puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar.

La retirada del grupo ftalimida puede realizarse usando un producto intermedio de ftalimida aislado o usando directamente la disolución de reacción de Mitsunobu, con hidrazina, hidroxilamina, metilamina, etilamina, n-butilamina, etc., como reactivo de desprotección. La cantidad del reactivo de desprotección es normalmente una cantidad de equimolar a molar en exceso por mol de compuesto (1).

Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol (etanol, metanol, etc.), acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

## Etapa 2

Esta etapa produce el compuesto (3) haciendo reaccionar un reactivo de introducción de sulfamoilo con el compuesto (2).

El reactivo de introducción de sulfamoilo puede obtenerse de proveedores comerciales, o puede producirse a través de un método conocido usando, por ejemplo, cloruro de sulfamoilo, 1-aza-4-azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-ilsulfonil(terc-butoxicarbonil)azanida o similar. La cantidad del reactivo de introducción de sulfamoilo usado es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (2).

Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen grupo alquilo C1-C6, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo acetilo y grupo propionilo.

Los ejemplos de bases incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, imidazol y DBU. Cuando se usa una base, la cantidad de la base es generalmente de 1 a 30 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol de compuesto (2).

Los ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

## Etapa 3

Usando el compuesto (3) como material de partida, esta etapa produce el compuesto (4) a través de una reacción de acoplamiento (acoplamiento de Sonogashira, acoplamiento de Suzuki-Miyaura, etc.). Esta etapa puede realizarse a través de múltiples etapas según sea necesario, y puede combinarse de manera adecuada con una reacción de protección, una reacción de desprotección.

Por ejemplo, entre diversos compuestos (4), puede obtenerse un compuesto en el que R<sub>3</sub> tiene un grupo alquileno a través de una reacción de acoplamiento (Sonogashira), usando el compuesto (3) y un compuesto: H-C≡C-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> (en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definieron anteriormente).

En este caso, el compuesto: H-C≡C-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> (en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definieron anteriormente) puede obtenerse de proveedores comerciales, o puede producirse a través de un método conocido. La cantidad de este compuesto es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol de compuesto (3).

Esta etapa puede realizarse generalmente mediante un método conocido, por ejemplo, el método divulgado en *Chemical Reviews*, vol. 107, pág. 874 (2007). Por ejemplo, esta etapa puede realizarse en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición que puede usarse en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), y se usa un reactivo de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre, acetato de cobre, etc.) como cocatalizador. La cantidad del catalizador de metal de transición varía dependiendo del tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad del catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1

mol, preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol de compuesto (4). La cantidad del ligando usado es generalmente de 0,0001 a 4 moles, preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol de compuesto (4). La cantidad del cocatalizador usado es generalmente de 0,0001 a 4 moles, preferiblemente de 0,001 a 2 moles, por mol de compuesto (4).

5 Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio o butil-litio; y bases  
10 inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidruro de sodio. Entre estas, son preferibles bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, y preferiblemente de 1 a 20 moles, por mol de compuesto (4).

15 El disolvente de reacción no está limitado particularmente, puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), agua, y mezclas de los mismos. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,5 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de  
20 ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 y 150 °C.

Además, esta etapa también puede realizarse a través del acoplamiento de Suzuki-Miyaura usando el compuesto (3) y un compuesto de boro orgánico (compuesto de ácido bórico, éster de ácido bórico, etc.) que tiene un sustituyente -  
25 R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> (en el que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definieron anteriormente).

En este método, el compuesto de boro orgánico puede obtenerse de proveedores comerciales, o puede producirse a través de un método conocido. La cantidad del compuesto de boro orgánico usado es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol de compuesto (3).

30 En este método, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en Chemical Reviews, Vol. 95, pág. 2457 (1995); o un método similar.

Los ejemplos del catalizador de reacción usado para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura incluyen tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano. La cantidad del catalizador de reacción usado depende del tipo del catalizador. La cantidad del catalizador usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol de compuesto (3).

40 Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.), y agua. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

#### 45 Etapa 4

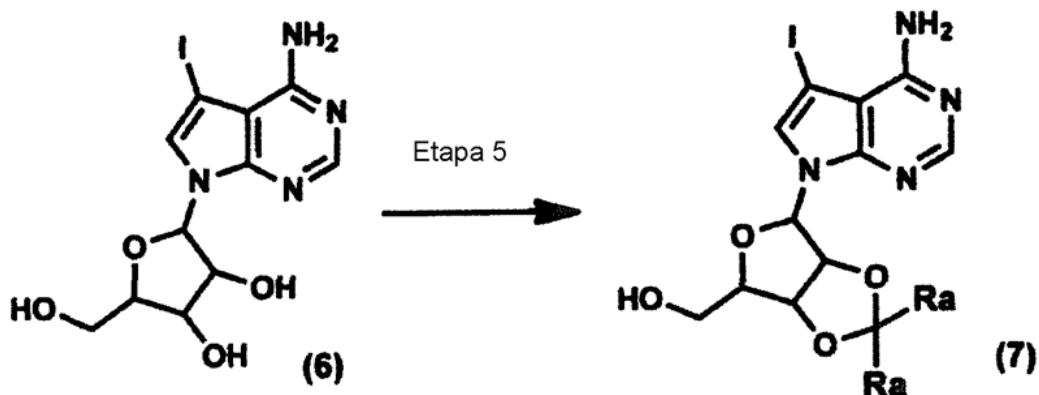
Esta etapa produce el compuesto (5) mediante la desprotección del grupo amino protegido del compuesto (4). La desprotección puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar. Un ejemplo del grupo protector es terc-butiloxycarbonilo. Cuando se usa un grupo terc-butiloxycarbonilo como grupo protector, la desprotección se realiza preferiblemente en condiciones ácidas. Los ejemplos de ácidos que pueden usarse incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tósico, y similares. La cantidad del ácido usado es preferiblemente de 1 a 100 moles por mol de compuesto (4).

55 Puede usarse para la reacción cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), y mezclas de los mismos. El tiempo de  
60 reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,5 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 y 120 °C, preferiblemente entre 0 y 90 °C.

El compuesto (1) usado como material de partida en el método de producción A puede obtenerse de proveedores comerciales, o puede producirse a través de un método conocido. Por ejemplo, el compuesto (7) en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> en la fórmula 1 representan un protector específico de un grupo hidroxilo puede producirse a través del método de

producción B a continuación.

Método de producción B



en el que Ra son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, ciclohexilo o ciclopentilo.

Etapa 5

10 Esta etapa produce el compuesto (7) mediante la protección de dos grupos hidroxilo entre los grupos hidroxilo del compuesto (6). Los ejemplos del reactivo de protección incluyen dialcoxialcano y similares. La cantidad del reactivo de protección usado es de 1 a 100 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol de compuesto (6).

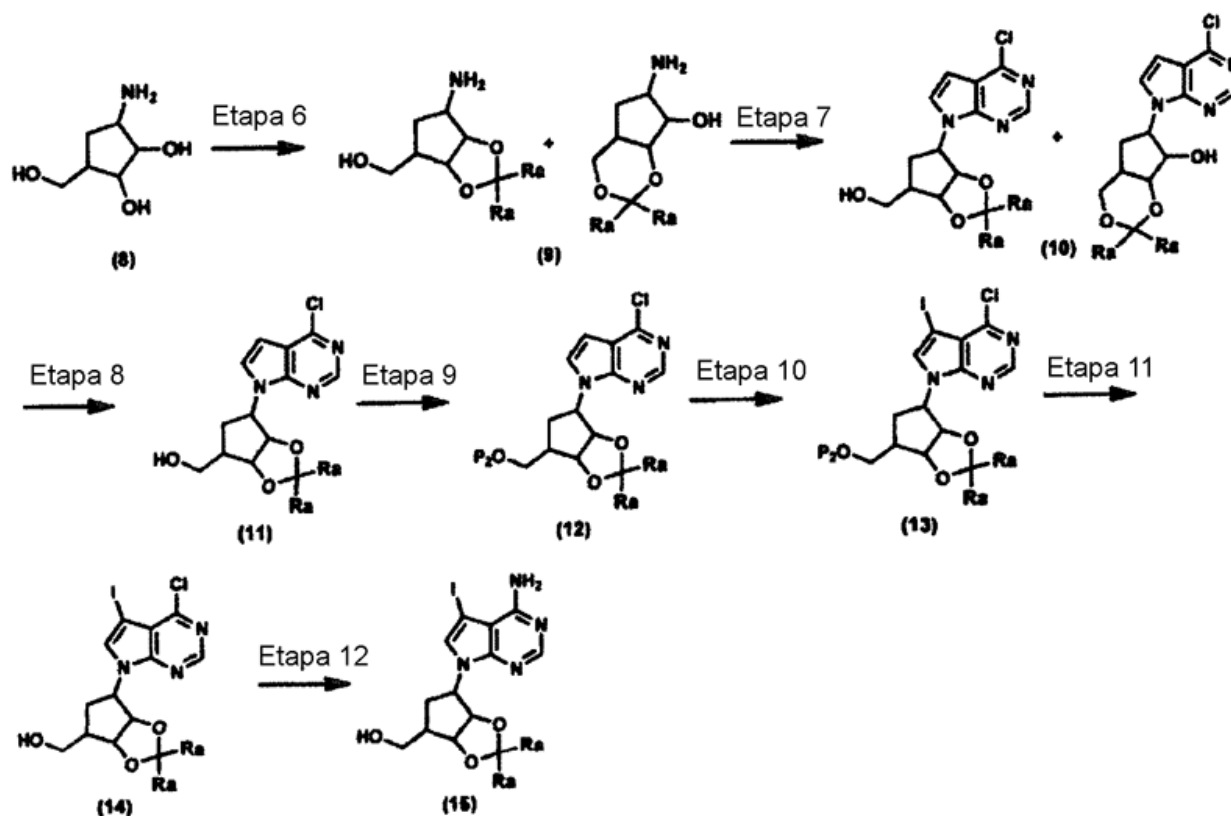
15 La protección puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar.

20 Los ejemplos del catalizador de reacción incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonatos de piridinio, ácido perclórico y ácido sulfúrico. Cuando se usa un catalizador de reacción, la cantidad del catalizador de reacción depende del tipo del catalizador. Por ejemplo, la cantidad del catalizador de reacción es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol de compuesto (6).

25 Los ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

30 Además, el compuesto (15) en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> en la fórmula 1 representan un protector específico de un grupo hidroxilo puede producirse a través del método de producción C a continuación.

Método de producción C



en el que P<sub>2</sub> es un grupo protector de un grupo hidroxilo. Ra es tal como se definió anteriormente.

#### 5 Etapa 6

Esta etapa produce el compuesto (9) mediante la protección de dos grupos hidroxilo entre los grupos hidroxilo del compuesto (8). La reacción de protección puede realizarse de la misma manera que en la etapa 5.

#### 10 Etapa 7

Esta etapa produce una mezcla de isómeros del compuesto (10), que es un compuesto de pirrolopirimidina, haciendo reaccionar una mezcla de isómeros del compuesto (9) y 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído en presencia de una base.

15 La cantidad del 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído es de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol de compuesto (9).

20 La reacción puede realizarse generalmente mediante un método conocido, por ejemplo, el método divulgado en Tetrahedron Letters, 26 (16), 2001-2 (1985).

25 Los ejemplos de bases incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina y DBU. Cuando se usa una base, la cantidad de la base es generalmente de 1 a 100 moles, preferiblemente de 1 a 20 moles, por mol de compuesto (9).

30 Los ejemplos del disolvente incluyen etanol, 2-propanol, 2-butanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

#### Etapa 8

35 Esta etapa convierte la mezcla de isómeros del compuesto (10) en el compuesto (11) que consiste solo en uno de los isómeros, en presencia de un catalizador ácido.

Los ejemplos de ácidos incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio,

ácido perclórico y ácido sulfúrico. La cantidad del ácido es generalmente de 0,001 a 10 moles, preferiblemente de 0,01 a 2 moles, por mol de compuesto (10).

5 Los ejemplos del disolvente incluyen acetona, 2-butanona, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 1 y 48 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

10 Etapa 9

Esta etapa protege el grupo hidroxilo del compuesto (11) usando el compuesto P<sub>2</sub>-Cl (en el que P<sub>2</sub> es un grupo protector de un grupo hidroxilo).

15 La reacción puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar.

20 El grupo protector de un grupo hidroxilo representado por P<sub>2</sub> en el compuesto P<sub>2</sub>-Cl no está particularmente limitado en la medida en que tenga una función de protección. Los ejemplos incluyen grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo; grupos alquilsililo inferiores tales como trimetilsililo y terc-butildimetilsililo; grupos alcóximetilo inferiores tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropirranilo; trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo y tritilo; y grupos acilo tales como formilo, acetilo y trifluoroacetilo. En particular, son preferibles metilo, metoximetilo, tetrahidropirranilo, trimetilsililetoximetilo, terc-butildimetilsililo y acetilo.

25 El compuesto puede obtenerse de proveedores comerciales, o puede producirse a través de un método conocido. La cantidad del compuesto es de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (11).

30 Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina y DBU. La cantidad de la base es generalmente de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (11).

35 Los ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

Etapa 10

40 Esta etapa produce el compuesto (13) haciendo reaccionar el compuesto (12) con yodosuccinimida, introduciendo de ese modo un átomo de yodo.

45 La yodación puede realizarse según el método divulgado en la publicación internacional WO2006/102079, o un método similar. La cantidad de la yodosuccinimida es de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (12).

50 Los ejemplos del disolvente incluyen acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

Etapa 11

55 Esta etapa produce el compuesto (14) mediante la desprotección del grupo hidroxilo protegido del compuesto (13).

La desprotección puede realizarse generalmente mediante un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar.

60 Cuando se usa un grupo terc-butildimetilsililo como grupo protector, se usa por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio como reactivo de desprotección. La cantidad del reactivo es preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol de compuesto (13).

65 Puede usarse para la reacción cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforilamida), etc.), y mezclas de los mismos. El tiempo

de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,5 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 y 80 °C, preferiblemente entre 0 y 50 °C.

Etapa 12

Esta etapa produce el compuesto (15) haciendo reaccionar el compuesto (14) con amoniaco o una sal del mismo.

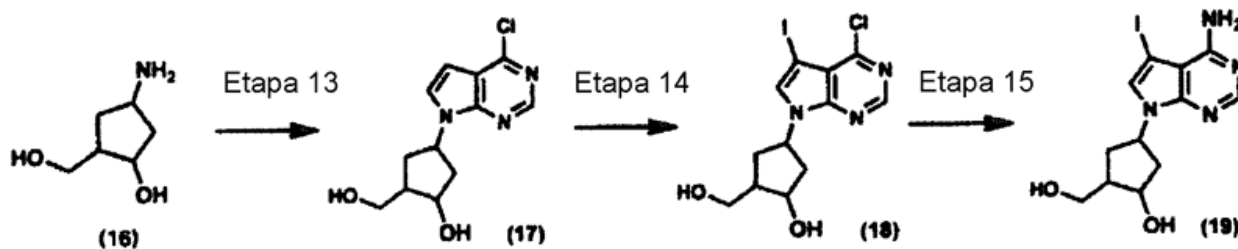
La cantidad del amoniaco o una sal del mismo usado en esta etapa es normalmente una cantidad de equimolar a molar en exceso por mol de compuesto (14).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y puede usarse cualquier disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido, y mezclas de los mismos.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente desde temperatura ambiente hasta 150 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de 30 minutos a 72 horas.

Método de producción D

Además, el compuesto (19), que es un compuesto en el que Z<sup>1</sup> en la fórmula 1 es un grupo hidroxilo, Z<sup>2</sup> es hidrógeno, y X es CH<sub>2</sub>, puede producirse a través del método de producción D a continuación.



Etapa 13

En esta etapa reacciona el compuesto (16) con 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 7.

Etapa 14

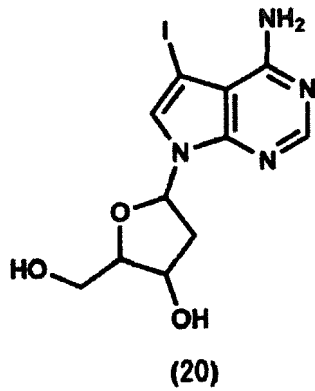
En esta etapa reacciona el producto de reacción obtenido en la etapa 13 con yodosuccinimida, introduciendo de ese modo un átomo de yodo. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 10.

Etapa 15

Esta etapa produce el compuesto (19) haciendo reaccionar el producto de reacción obtenido en la etapa 14 con amoniaco o una sal del mismo. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 12.

Compuesto (20)

Además, el compuesto (20), que es un compuesto en el que Z<sup>1</sup> en la fórmula 1 es un grupo hidroxilo, Z<sup>2</sup> es hidrógeno y X es O, es un compuesto conocido públicamente.



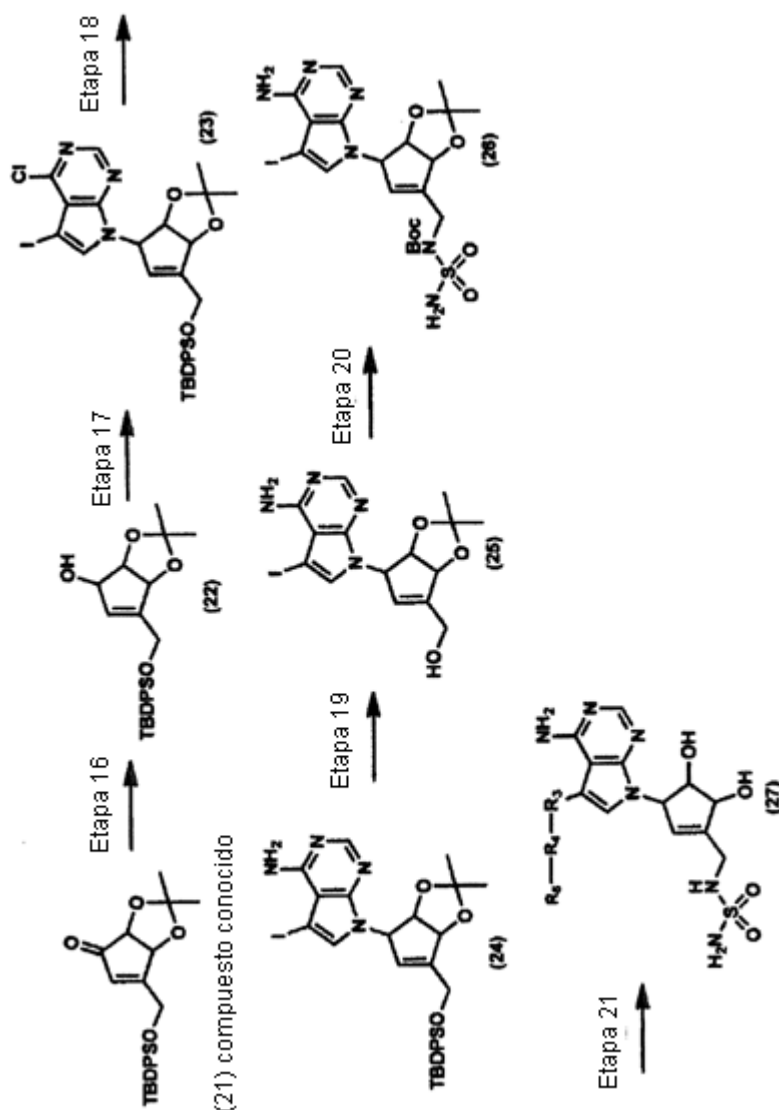
Método de producción E

- 5 Además, entre los compuestos de la presente invención, puede producirse el compuesto (27) en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos hidroxilo, y



- 10 es =CH- a través del método de producción E a continuación





en el que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son tal como se definieron anteriormente.

#### 5 Etapa 16

Esta etapa produce el compuesto (22) mediante la reducción del grupo carboxilo del compuesto (21). Esta etapa se realiza en presencia de un agente reductor. En esta etapa, la cantidad del agente reductor es de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (21). Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, reactivo de borano (por ejemplo, diborano) e hidruro de diisobutilaluminio.

Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y tolueno. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

#### Etapa 17

Esta etapa produce el compuesto (23) a través de una reacción de Mitsunobu usando el compuesto (22) como material de partida, y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como agente nucleofílico.

Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 1.

#### Etapa 18

25

Esta etapa produce el compuesto (24) haciendo reaccionar el compuesto (23) con amoníaco o una sal del mismo. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 12.

Etapa 19

5 Esta etapa produce el compuesto (25) mediante la desprotección del grupo hidroxilo protegido del compuesto (24). Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 11.

Etapa 20

10 Esta etapa produce el compuesto (26) a través de una reacción de Mitsunobu usando el compuesto (25) como material de partida, y carbamato de terc-butilsulfamoílo como agente nucleofílico.

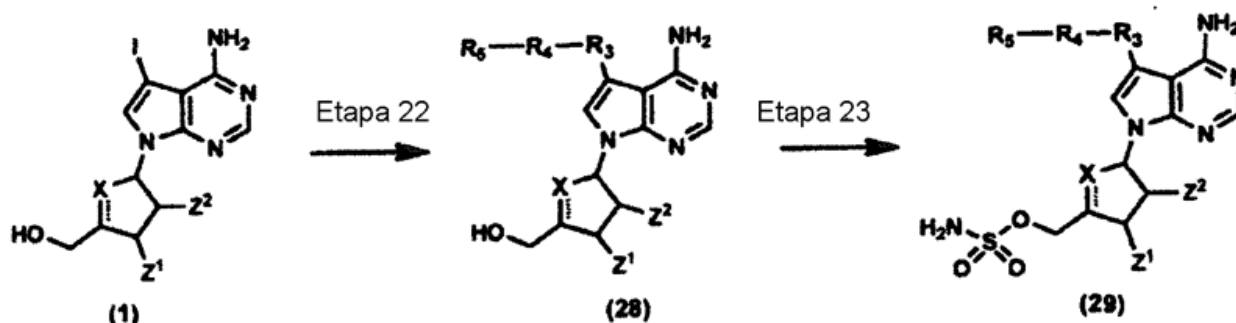
Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 1.

15 Etapa 21

Esta etapa produce el compuesto (27) usando el compuesto (26) como material de partida, mediante la desprotección del grupo amino protegido tras una reacción de acoplamiento (acoplamiento de Sonogashira, acoplamiento de Suzuki-Miyaura, etc.). Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 3 y la etapa 4.

Método de producción F

25 Además, entre los compuestos de la presente invención, puede producirse el compuesto (29) en el que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ciano o un protector de los mismos a través del método de producción F a continuación



30 en el que X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Etapa 22

35 Esta etapa produce el compuesto (28) a través de una reacción de acoplamiento (acoplamiento de Sonogashira, acoplamiento de Suzuki-Miyaura, etc.) usando el compuesto (1) como material de partida. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 3.

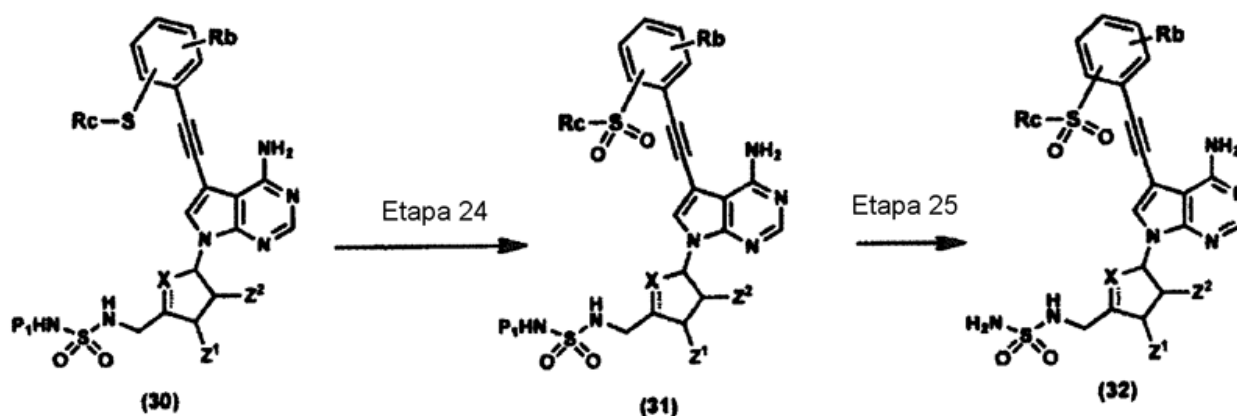
Etapa 23

40 Esta etapa produce el compuesto (29) haciendo reaccionar el compuesto (28) con un reactivo de introducción de sulfamoílo.

45 Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 2. Esta etapa puede realizarse a través de múltiples etapas según sea necesario, y puede combinarse de manera adecuada con una reacción de desprotección.

Método de producción G

50 Además, entre los compuestos de la presente invención, puede producirse el compuesto (32) a través del método de producción G a continuación



en el que P<sub>1</sub>, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente. Rb es igual que R<sub>6</sub> anterior. Rc representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

5

#### Etapa 24

Esta etapa produce el compuesto (31) mediante la oxidación del compuesto (30). Esta etapa se realiza en presencia de un oxidante. La cantidad del oxidante usado en esta etapa es de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (30). Los ejemplos del oxidante incluyen oxona, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y permanganato de potasio.

10

Los ejemplos del disolvente incluyen agua, acetona, 2-butanona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla. El tiempo de reacción oscila entre 0,1 y 100 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas. La temperatura de reacción oscila entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C.

15

#### Etapa 25

20

Esta etapa produce el compuesto (32) mediante la desprotección del grupo amino protegido de compuesto (31). Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en la etapa 4.

25

Los compuestos así obtenidos a través de los métodos de producción A a G pueden someterse a la etapa posterior tras o sin aislamiento y purificación mediante medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

30

Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros e isómeros rotacionales, cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos se incluye dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene isómeros ópticos, el isómero óptico separado de una mezcla racémica también se incluye dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Cada uno de tales isómeros puede obtenerse como un solo compuesto mediante medios conocidos de síntesis y separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

35

El compuesto de la presente invención puede aislarse y purificarse mediante medios habituales de aislamiento y purificación. Los ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa preparativa, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina preparativa, y similares.

40

El compuesto o una sal del mismo de la presente invención puede estar en forma de cristales. Los cristales individuales y las mezclas polimórficas se incluyen dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención. Tales cristales pueden producirse mediante cristalización según un método de cristalización conocido *per se* en la técnica. El compuesto o una sal del mismo de la presente invención puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato. Cualquiera de tales formas se incluye dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención. Los compuestos marcados con un isótopo (por ejemplo, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I) también se incluyen dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención.

45

Un profármaco del compuesto de la presente invención o de una sal del mismo se refiere a un compuesto que puede convertirse en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención a través de una reacción con una enzima, ácido gástrico, o similar, en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que puede convertirse en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención mediante hidrólisis, reducción, oxidación enzimática, o

50

similar; o un compuesto que puede convertirse en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención mediante hidrólisis con ácido gástrico o similar. Además, el profármaco del compuesto o una sal del mismo de la presente invención pueden ser compuestos que pueden convertirse en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención en condiciones fisiológicas, tales como los descritos en "Iyakuhi no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals]", Vol. 7, Molecular Design, publicado en 1990 por Hirokawa Shoten Co., págs. 163-198.

La sal del compuesto de la presente invención se refiere a una sal común usada en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de base al grupo carboxilo cuando el compuesto tiene grupo carboxilo, y sales de adición de ácido a un grupo amino o heterocicloalquilo básico cuando el compuesto tiene un grupo amino o heterocicloalquilo básico.

Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánicas tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína y sales de N,N'-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, formiatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbatos y trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonato y p-toluenosulfonatos. Son preferibles los clorhidratos.

El compuesto o una sal del mismo de la presente invención tiene actividad inhibidora de la NAE superior y es útil como agente antitumoral. El tipo de tumor maligno que va a tratarse por el compuesto o una sal del mismo de la presente invención no está particularmente limitado. Los ejemplos de tumores malignos incluyen cánceres epiteliales (por ejemplo, cánceres del sistema respiratorio, cánceres del sistema digestivo, cánceres del sistema reproductor, cánceres del sistema de secreción, y similares), sarcomas, tumores hematopoyéticos, tumores del sistema nervioso central y tumores de nervios periféricos.

Los ejemplos preferibles incluyen cánceres epiteliales, sarcomas y tumores hematopoyéticos. Los ejemplos más preferibles incluyen cánceres del sistema digestivo, sarcomas y tumores hematopoyéticos. Además, el órgano a partir del cual se desarrolla el tumor no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen cánceres de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y mesotelioma. Preferiblemente, el cáncer objetivo es cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos o cáncer de piel.

Además, los ejemplos de tumores hematopoyéticos incluyen tumores de médula ósea (por ejemplo, leucemia linfocítica, leucemia mielógena, leucemia aguda, leucemia crónica, y similares) y tumores linfoides.

Los ejemplos de tumores de médula ósea incluyen neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena aguda (LMA), neoplasia de precursores relacionados, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica (LMC) y síndrome mielodisplásico (SMD). Los ejemplos preferibles incluyen leucemia aguda. En particular, los ejemplos preferibles incluyen leucemia mielógena aguda.

Los ejemplos de tumores linfoides incluyen tumor linfocítico de precursores, tumor de células B maduras, tumor de células T maduras y tumor linfocitos citolíticos naturales, y linfoma de Hodgkin. Los ejemplos preferibles incluyen tumores linfoides de precursores, tumor de células B maduras, tumor de células T maduras y tumor linfocitos citolíticos naturales. Los tumores linfoides que no se consideran linfoma de Hodgkin pueden denominarse colectivamente linfoma no hodgkiniano.

Los ejemplos de tumores linfoides de precursores incluyen leucemia/linfoma linfoblástico de células B, leucemia/linfoma linfoblástico de células T (LLA), linfoma blástico de linfocitos citolíticos naturales y linfoma blástico similar. Es preferible la leucemia/linfoma linfoblástico de células T.

Los ejemplos de tumor de células B maduras incluyen leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LLP), leucemia prolinfocítica de células B (LPL-B), linfoma esplénico de zona marginal (LEZM), leucemia de célula pilosas (LCP), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), tumor de células plasmáticas, linfoma MALT, linfoma folicular, linfoma de células del manto (LCM), linfoma de células B (linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y linfoma de Burkitt). Son preferibles el tumor de células plasmáticas y el linfoma de células B.

Los ejemplos preferibles de tumor de células plasmáticas incluyen mieloma múltiple.

Los ejemplos de tumor de células T maduras y tumor de linfocitos citolíticos naturales incluyen leucemia

proliferativa de células T (LPL-T), leucemia/linfoma agresivo de linfocitos citotóxicos naturales, leucemia/linfoma de células T adultas y linfoma de células T periféricas no especificado de otro modo (LCTP-NOS).

5 Los ejemplos del linfoma de Hodgkin incluyen linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, el linfoma de Hodgkin clásico, el linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular y el linfoma de Hodgkin clásico con celularidad mixta.

10 Hasta ahora se ha conocido la clasificación FAB para su uso en el diagnóstico y la clasificación de tumores hematopoyéticos. En los últimos años también se ha usado la clasificación de la OMS. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil para los diversos tumores hematopoyéticos clasificados tanto por la clasificación FAB como por la clasificación de la OMS.

15 Cuando el compuesto o una sal del mismo de la presente invención se usa como preparación farmacéutica, puede añadirse un portador farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada según los propósitos de prevención y tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, colirios y similares. De éstos, son preferibles las inyecciones (inyecciones intravenosas, etc.). Tales formas de dosificación pueden formarse mediante métodos conocidos de manera convencional por los expertos en la técnica.

20 Como portador farmacéutico, pueden combinarse diversos materiales portadores orgánicos o inorgánicos convencionales usados como materiales de preparación como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante o agente de recubrimiento en preparaciones sólidas; o como disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonzación, agente de ajuste del pH/tampón o agente calmante en preparaciones líquidas. Además, también pueden usarse aditivos de preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y estabilizantes, si se requiere.

30 Cuando se prepara una preparación líquida para administración oral, puede añadirse un agente de enmascaramiento del sabor, un tampón, un estabilizante, un agente aromatizante, y similares, al compuesto de la presente invención; y la mezcla resultante puede formularse para dar una preparación líquida oral, jarabe, elixir, etc., según un método habitual.

35 Cuando se prepara un supositorio, pueden añadirse portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, tales como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicéridos de ácidos grasos; y según sea necesario, tensioactivos tales como Tween 80®, al compuesto de la presente invención, y la mezcla resultante puede formularse para dar un supositorio según un método habitual.

40 Cuando se prepara una pomada, pueden combinarse una base, estabilizante, agente humectante, conservante, y similares, usados frecuentemente, en el compuesto de la presente invención, según sea necesario; y la mezcla obtenida puede mezclarse y formularse para dar una pomada según un método habitual.

Los ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octil-dodecílico, parafina, y similares.

45 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, silicato de calcio, y similares.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polvo de caramelo, hipromelosa, y similares.

50 Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón parcialmente pregelatinizado, y similares.

55 Los ejemplos de lubricantes incluyen talco, estearato de magnesio, éster de ácidos grasos de sacarosa, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, y similares.

Los ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen etilcelulosa, copolímeros RS de metacrilato de aminoalquilo, hipromelosa, sacarosa, y similares.

60 Los ejemplos de disolventes incluyen agua, propilenglicol, solución salina fisiológica, y similares.

Los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, etanol,  $\alpha$ -ciclodextrina, macrogol 400, polisorbato 80, y similares.

65 Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen carragenano, celulosa cristalina/carmelosa de sodio, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, y similares.

Los ejemplos de agentes de isotonzación incluyen cloruro de sodio, glicerina, cloruro de potasio, y similares.

Los ejemplos de agente de ajuste del pH/tampón incluyen citrato de sodio, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico, dihidrogenofosfato de sodio, y similares.

5

Los ejemplos de agentes calmantes incluyen clorhidrato de procaína, lidocaína, y similares.

Los ejemplos de antisépticos incluyen parahidroxibenzoato de etilo, cresol, cloruro de benzalconio, y similares.

10

Los ejemplos de antioxidantes incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico, vitamina E natural, y similares.

Los ejemplos de agentes colorantes incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, azul alimentario n.º 1, clorofila de cobre, y similares.

15

Los ejemplos de edulcorantes incluyen aspartamo, sacarinas, sucralosa, 1-mentol, aroma de menta, y similares.

Los ejemplos de estabilizantes incluyen piro-sulfito de sodio, edetato de sodio, ácido eritórbico, óxido de magnesio, dibutilhidroxitolueno, y similares.

20

Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, y similares.

Cuando se prepara un parche, puede aplicarse la pomada, crema, gel, pasta, o similar descrito anteriormente a un sustrato habitual según un método habitual.

25

Como sustrato, son adecuados materiales textiles tejidos o materiales textiles no tejidos que comprenden algodón, fibras cortadas o fibras químicas; y películas o láminas de espuma de cloruro de vinilo suave, polietileno, poliuretano, etc.

30

La cantidad del compuesto de la presente invención que va a incorporarse en cada una de tales formas de dosificación unitarias depende del estado del paciente al que se administra el compuesto, de la forma de dosificación, etc. En general, en el caso de un agente oral, una inyección y un supositorio, la cantidad del compuesto de la presente invención es preferiblemente de 10 mg/m<sup>2</sup> a 1000 mg/m<sup>2</sup> por forma de dosificación unitaria.

35

La dosis diaria del medicamento en una forma de dosificación de este tipo depende del estado, el peso corporal, la edad, el sexo, etc., del paciente, y no puede generalizarse. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la presente invención para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente de 13.9 a 1500 mg, y preferiblemente de 50 a 1000 mg; y preferiblemente se administra en una dosis, o en de dos a tres dosis divididas, por día.

#### 40 Ejemplos

A continuación se describe la presente invención en más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

45

En los ejemplos se usaron reactivos disponibles comercialmente, a menos que se especifique de otro modo.

Para la cromatografía en columna de gel de sílice, se usó la columna Purif-Pack (marca comercial registrada) SI producida por Moritex Corp., la columna KP-Sil (marca comercial registrada) con relleno previo de sílice producida por Biotage o la columna HP-Sil (marca comercial registrada) con relleno previo de sílice producida por Biotage.

50

Para la cromatografía en columna de gel de sílice básica, se usó la columna Purif-Pack (marca comercial registrada) NH producida por Moritex Corp o KP-NH (marca comercial registrada) con relleno previo producida por Biotage.

Para la cromatografía en capa fina preparativa, se usó la placa Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 producida por Merck o Gel de sílice NH<sub>2</sub> 60F254 producida por Wako.

55

Los espectros de RMN se midieron usando el espectrómetro modelo AL400 (400 MHz; producido por JEOL), Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.), o el espectrómetro modelo Inova 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) equipado con una sonda OMNMR (producido por Protasis). La medición se llevó a cabo usando tetrametilsilano como patrón interno cuando el tetrametilsilano estaba contenido en un disolvente deuterado; en cualquier caso, se usó un disolvente de RMN como patrón interno. Todos los valores de  $\delta$  se muestran mediante ppm.

60

La reacción en microondas se realizó usando un dispositivo Discover clase S producido por CEM Corporation, o Initiator producido por Biotage.

65

## ES 2 656 772 T3

Los espectros de CL-EM se midieron usando un dispositivo Acquity SQD (cuadrupolo) producido por Waters Corporation en las condiciones siguientes.

Columna: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 mm, 1,9  $\mu\text{m}$  (producida por YMC)

5

Detección mediante EM: ESI positiva

Detección mediante UV: 254 y 210 nm

10 Velocidad de flujo de columna: 0,5 ml/min

Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Volumen de inyección: 1  $\mu\text{l}$

15

Gradiente (Tabla 1)

Tiempo (min)	Agua (%)	Acetonitrilo (%)
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	PARADA	

20 La purificación mediante HPLC en fase inversa preparativa se realizó usando un sistema de separación preparativo disponible de Waters Corporation.

Columna: YMC-Actus Triart C18 conectada, 20 x 50 mm, 5  $\mu\text{m}$  (producida por YMC) y YMC-Actus Triart C18, 20 x 10 mm, 5  $\mu\text{m}$  (producida por YMC)

25 Detección mediante UV: 254 nm

Detección mediante EM: ESI positiva

Velocidad de flujo de columna: 25 ml/min

30

Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Volumen de inyección: de 0,1 a 0,5 ml

35 Abreviaturas

s: Singlete

d: Doblete

40

t: Triplete

c: Cuartete

45 m: Multiplete

sa: Singlete ancho

ma: Multiplete ancho

50

dd: Doblete doble

td: Triplete doble

55 cd: Cuartete doble:

ddd: Doblete doble doble

DMSO- $\text{d}_6$ : Dimetilsulfóxido deuterado

60

$\text{CDCl}_3$ : Cloroformo deuterado

CD<sub>3</sub>OD: Metanol deuterado

PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano

n-butil-litio: butil-litio normal

### Ejemplo 1

4-Amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etini]l]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metanol

Se suspendió (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (15 g, 34,8 mmol) a temperatura ambiente en acetona (120 ml) y 2,2-dimetoxipropano (24,4 ml). Después de eso, se añadió a lo mismo gota a gota dietileterato de trifluoruro de boro (27,8 ml, 6,3 eq) en un baño de hielo con agitación para mantener la temperatura interna a 10 °C o menos. Se agitó la mezcla obtenida durante 75 minutos en un baño de hielo, y entonces se añadió lentamente a lo mismo gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (60 ml) para mantener la temperatura interna a 15 °C o menos. Tras eliminarse por destilación la acetona a presión reducida, se añadieron a lo mismo cloroformo y agua, seguido por agitación durante aproximadamente 5 minutos. Se filtró la disolución de reacción a través de un lecho de Celite para retirar la materia insoluble generada. Después de eso, se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con cloroformo. Se combinaron todas las fases orgánicas, se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se suspendió el residuo de aceite marrón en hexano (50 ml), y se agitó durante 2 horas. Entonces se recogió el sólido formado mediante filtración, seguido por secado, obteniendo de ese modo el compuesto del título (10,7 g, 71 %) como un sólido de color marrón claro.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,76-5,74 (2H, sa), 5,69 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,24-5,22 (1H, m), 5,10-5,08 (1H, m), 4,49 (1H, s), 3,97-3,94 (1H, m), 3,78 (1H, t, J = 11,5 Hz), 1,63 (3H, s), 1,36 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvieron [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metanol (3,2 g, 7,4 mmol) y ftalimida (2,18 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió a lo mismo trifenilfosfina (2,9 g, 11,1 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Tras disolverse la trifenilfosfina, se añadió a lo mismo gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 ml, 11,1 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Tras agitarse la disolución de reacción durante 1,5 h bajo enfriamiento con hielo, se retiró por destilación la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron etanol (30 ml), agua (9 ml) e hidrazina monohidratada (1,2 ml, 24,7 mmol) a temperatura ambiente al residuo. Tras agitarse bajo reflujo durante la noche, se retiró por destilación la disolución de reacción a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Entonces, se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (3,23 g, cuantitativo) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,13 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,65-5,63 (2H, sa), 5,23 (1H, dd, J = 6,7, 3,2 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 6,7, 4,0 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,4, 5,9 Hz), 1,61 (3H, s), 1,37 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntesis de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbarnato de terc-butilo

Se disolvió 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,23 g) en cloroformo (40 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente 1-aza-4-azoniabicciclo[2.2.2]octan-4-ilsulfonil(terc-butoxicarbonil)azanido: monoclorhidrato de 1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (referencia: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (6,2 g, 14,1 mmol). Tras agitarse la disolución de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, se retiró el precipitado por filtración y se lavó con cloroformo. Tras concentrarse el filtrado, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol), obteniendo de ese modo el compuesto del título (4,0 g, 88 %) como un sólido de color blanco lechoso.



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,27-9,25 (1H, sa), 8,50 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,04-6,02 (2H, sa), 5,65 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 6,3, 4,7 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 6,3, 2,2 Hz), 4,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,63-3,49 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 611 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 1

Se suspendieron N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbarnato de terc-butilo (20 mg, 0,033 mmol), 2-etinil-1,3-difluorobenceno (9,0 mg, 0,066 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3 mg, 0,0043 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,0053 mmol) y diisopropiletilamina (0,011 ml, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano (0,20 ml). Tras agitarse la disolución de reacción a 70 °C durante 2 horas, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución mixta (0,60 ml) de ácido trifluoroacético/agua = 4/1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (14 mg, 91 %) como un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,45-7,37 (1H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa 5: Síntesis de clorhidrato de 4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvió N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2,6-difluorofenil)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbarnato de terc-butilo (8,05 g, 12,9 mmol) en acetonitrilo (120 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico concentrado (10,8 ml, 129 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas, se añadió a lo mismo acetonitrilo (80 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con acetonitrilo (80 ml), seguido por secado, obteniendo de ese modo el clorhidrato del compuesto del título (5,93 g, 88 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,42 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,55 (1H, tt, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,4, 8,1 Hz), 7,02 (1H, sa), 6,61 (1H, sa), 6,03 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 4,12-4,10 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,22 (1H, dd, J = 13,9, 5,5 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 13,2, 5,5 Hz). CLEM (ESI) m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 2

4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-(o-tolil)tiazol

Se suspendieron N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbarnato de terc-butilo (300 mg, 0,491 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)-diclorometano (40,1 mg, 0,049 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(o-tolil)tiazol (295 mg, 0,982 mmol) en una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,23 ml) y dimetoxietano (5 ml), seguido por agitación a 70 °C durante 17 horas. Se repartió la disolución de reacción entre acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica con agua y se concentró. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (1 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y agua (0,1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrarse el líquido de reacción, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el producto objetivo (110 mg, 43 %) como un sólido de color blanco amarillento.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46-7,35 (3H, m), 6,60 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,60 (1H, td, J = 6,6, 5,5 Hz), 4,14-4,11 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 2,53 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 3

4-Amino-5-[2-(4-benciloxifenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(benciloxi)-4-etinilbenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (1H, s), 7,44-7,27 (8H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,10 (2H, s), 4,87-4,84 (1H, m), 4,36-4,33 (2H, m), 3,46-3,40 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 551 [M+H]<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 4

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[5-(2-piridil)-2-tienil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-(5-etiniltiofen-2-il)piridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,49 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,25 (1H, s), 7,84-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,30-7,27 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,84 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 5

15 4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-(2-metoxifenil)tiazol

20 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 2, excepto que se usó 2-(2-metoxifenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(o-tolil)tiazol.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,49 (1H, td, J = 1,1, 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,5, 2,9 Hz), 4,29-4,26 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,47-3,37 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 6

25 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(1-naftil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinilnaftaleno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, s), 7,93-7,90 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,90 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,84 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 7

40 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-(3-fenilprop-1-inil)pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó prop-2-in-1-ilbenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 7,6, 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m), 4,24-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 8

50 4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]quinolina

55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinilquinolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,83 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,28 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 8,0 Hz), 7,76-7,73 (2H, m), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

60

Ejemplo 9

65 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[4-(fenoximetil)fenil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-4-

(fenoximetil)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, t, J = 8,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 551 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

10 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(1-fenilciclopropil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (1-etinilciclopropil)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,43-7,40 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23-7,19 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,82-4,79 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,25-4,21 (1H, m), 3,37-3,34 (2H, m), 1,54-1,50 (2H, m), 1,40-1,37 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 485 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

20 1-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]isoquinolina

25 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinilisoquinolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88-7,78 (2H, m), 7,38-7,34 (1H, sa), 6,64 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,48-5,46 (1H, sa), 5,29-5,25 (1H, sa), 4,63-4,59 (1H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 3,25-3,21 (1H, m), 3,18-3,12 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12

35 4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-fenil-oxazol

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 2, excepto que se usó 2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(o-tolil)tiazol.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,28 (1H, s), 8,07-8,00 (2H, m), 7,93 (1H, s), 7,51-7,49 (3H, m), 7,48 (1H, s), 6,05 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,77-4,71 (2H, m), 4,33 (1H, dd, J = 5,4, 3,2 Hz), 4,26-4,22 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13

45 5-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]quinolina

50 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-etinilquinolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,91 (1H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 8,84-8,78 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,80-7,76 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,82 (1H, m), 4,35-4,33 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,45-3,36 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

60 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-2-(trifluorometoxi)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

65 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 15

5 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-metoxi-1-naftil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etnil-2-metoxinaftaleno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,89-7,80 (2H, m), 7,66-7,57 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,58-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 16

15 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2,6-dimetoxifenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etnil-1,3-dimetoxibenceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,28 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 17

30 8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]quinolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 8-etnilquinolina en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

35 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,99 (1H, dd, 4,1, 1,7 Hz), 8,33 (1H, dd, 8,5, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,90-7,82 (2H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 18

40 4-Amino-5-[2-[2-(difluorometoxi)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(difluorometoxi)-2-etnilbenceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 19

50 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-etnil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

60 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,34-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 20

65 4-Amino-5-[2-(4-amino-2-fluoro-fenil)etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3-fluoroanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,21-7,17 (1H, m), 6,46-6,41 (2H, m), 5,84 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,28 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  478  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 21

10 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-(2-indan-1-iletinil)pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-2,3-dihidro-1H-indeno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,19 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,42-7,38 (1H, m), 7,26-7,18 (3H, m), 5,81 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 4,84-4,79 (1H, m), 4,30-4,18 (3H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,62-2,54 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 22

20 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-metilsulfonilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

25 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-2-(metilsulfonil)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, dd,  $J = 7,7, 1,3$  Hz), 7,79 (1H, dd,  $J = 7,7, 1,3$  Hz), 7,77 (1H, s), 7,75-7,70 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 5,89 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,28-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,30 (3H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 23

35 4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3,5-difluoro-fenil]morfolina

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina

40 Se disolvieron 2-etinil-1,3,5-trifluorobenceno (52 mg, 0,33 mmol) y carbonato de cesio (163 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,50 ml). Se añadió a lo mismo morfolina (0,044 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación at 80 °C durante la noche. Tras enfriar al aire la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente a lo mismo acetato de etilo (2,0 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,0 ml), y se repartió la mezcla en una fase acuosa y una fase orgánica. Entonces se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina (40 mg, 54 %) como un sólido blanco.

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,37 (2H, d,  $J = 10,7$  Hz), 3,83 (4H, dd,  $J = 5,7, 4,2$  Hz), 3,40 (1H, s), 3,19 (4H, dd,  $J = 5,7, 4,2$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 23

55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,63 (2H, d,  $J = 11,5$  Hz), 5,85 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,30 (1H, dd,  $J = 5,6, 2,4$  Hz), 4,27-4,23 (1H, m), 3,80 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42-3,32 (2H, m), 3,27-3,22 (4H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 24

65 4-Amino-5-[2-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluoroanilina en

lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,26 (2H, d, J = 10,2 Hz), 5,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(metilamino)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3,5-difluoro-N-metilanilina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó metilamina en lugar de morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,11 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,22-4,14 (1H, ma), 3,39 (1H, s), 2,84 (3H, s). EMBR (ESI) m/z 168 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 25

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluoro-N-metilanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, sa), 8,03 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,22 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,2 Hz), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 2,79 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 510 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[4-(etilamino)-2,6-difluoro-fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de N-etil-4-etinil-3,5-difluoroanilina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó etilamina en lugar de morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,10 (2H, d, J = 10,3 Hz), 4,07-4,00 (1H, ma), 3,38 (1H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 1,27 (5H, t, J = 7,3 Hz). EMBR (ESI) m/z 182 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 26

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó N-etil-4-etinil-3,5-difluoroanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,07-8,00 (1H, m), 7,59-7,45 (1H, m), 7,57 (1H, s), 6,23 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,26 (1H, ddd, J = 4,0, 3,7, 2,6 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 13,2, 3,7 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 13,2, 4,0 Hz), 3,13 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 524 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[3-(isopropilamino)fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 3-etinil-N-isopropilanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,79-6,76 (2H, m), 6,67-6,65 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,79 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 5,6, 2,4 Hz), 4,25 (1H, q, J = 3,2 Hz), 3,67-3,54 (1H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 1,20 (6H, d, J = 6,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

4-Amino-5-[2-(5-amino-2-fluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-

## il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 3-etinil-4-fluoroanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,38-7,33 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,3 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 6,1, 2,9 Hz), 6,62-6,56 (3H, m), 5,92 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,16 (2H, s), 4,57 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,12-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,24-3,08 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 478  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Ejemplo 29

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Etapa 1: Síntesis de (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de morfolina.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,07 (2H, d, J = 10,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 52,8 Hz), 3,59-3,38 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,27-2,06 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 226  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 29

25 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

30  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,42 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,45 (1H, d, J = 52,7 Hz), 5,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,01 (1H, m), 3,61-3,45 (3H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,24-3,16 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,30-2,10 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 568  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 30

35 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-pirrolidin-3-ol

40 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó (R)-pirrolidin-3-ol en lugar de morfolina.

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,02 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,63-4,60 (1H, m), 3,50-3,43 (2H, m), 3,40-3,38 (1H, m), 3,33 (1H, td, J = 3,3, 9,0 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,22-2,11 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 30

50 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

55  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 6,60 (2H, s), 6,35 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,39 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,45-3,37 (2H, m), 3,24-3,18 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 2,07-1,99 (1H, m), 1,94-1,86 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 566,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 31

60 4-Amino-5-[3-(2,6-difluorofenil)prop-1-inil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1,3-difluoro-2-(prop-2-in-1-il)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,36-7,30 (1H, m), 7,04-6,99 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,80-4,69 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 4,22-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,32 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 32

5 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(2-hidroxietilamino)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo 2-((4-etinil-3,5-difluorofenil)amino)etanol como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó 2-aminoetanol en lugar de morfolina, y entonces se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó el 2-((4-etinil-3,5-difluorofenil)amino)etanol así obtenido en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,03 (2H, t, J = 9,5 Hz), 6,61 (2H, sa), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,47-5,36 (1H, m), 5,34-5,18 (1H, m), 4,60 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,13-4,08 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,26-3,19 (1H, m), 3,16-3,08 (1H, m), 2,55 (2H, s). CLEM (ESI) m/z 540,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Ejemplo 33

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-  
[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó pirrolidin-2-ona en lugar de morfolina.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,35 (2H, d, J = 10,0 Hz), 3,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,23-2,15 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 222  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 33

30 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-ona en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

35  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 10,5 Hz), 7,33-7,30 (1H, sa), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,60-4,54 (1H, m), 4,08-4,07 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,27-3,18 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,10-2,02 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 564  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 34

40 4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-3-etoxi-5-fluoro-fenil]morfolina

Etapa 1: Síntesis de 4-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)morfolina

45 Se disolvió 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina (100 mg, 0,448 mmol) en etanol (3 ml). Se añadió a lo mismo etóxido de sodio (una disolución en etanol al 21 % en peso, 0,168 ml, 0,448 mmol), seguido por agitación durante 0,5 horas en un recipiente sellado a 160 °C. Tras enfriar al aire la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente a lo mismo acetato de etilo (5,0 ml) y una disolución saturada de cloruro de amonio (2,0 ml), y se repartió la mezcla en una fase acuosa y una fase orgánica. Entonces se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo de ese modo 4-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)morfolina (60 mg, 54 %) como un sólido verde.

55  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,20 (1H, dd, J = 12,1, 2,2 Hz), 6,13 (1H, s), 4,12-4,07 (2H, m), 3,85-3,82 (4H, m), 3,41 (1H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz). CLEM (ESI) m/z 250  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 34

60 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)morfolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

65  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,42 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,74-3,69 (4H, m), 3,27-3,05 (6H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI)



m/z 592 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 35

5 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-4,6-difluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-etoxi-2-etnil-3,5-difluorobenceno

10 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 34, excepto que se usó 2-etnil-1,3,5-trifluorobenceno en lugar de 4-(4-etnil-3,5-difluorofenil)morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,48-6,39 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,45 (1H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz).

15 Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 35

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-etoxi-2-etnil-3,5-difluorobenceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,02-6,97 (2H, m), 6,61-6,58 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,41-5,36 (1H, m), 5,24-5,21 (1H, m), 4,61-4,55 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,25-3,07 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36

25 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[3-(2-fluorofenil)prop-1-inil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-fluoro-2-(prop-2-in-1-il)benceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, s), 7,33-7,25 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,80-4,77 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,24-4,23 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,40-3,31 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 477 [M+H].

35

#### Ejemplo 37

40 4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-3,5-difluoro-fenil]tiomorfolina

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-etnil-3,5-difluorofenil)tiomorfolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó tiomorfolina en lugar de morfolina.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,32 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,69-3,66 (4H, m), 3,38 (1H, s), 2,69-2,66 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 240 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 37

50 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-(4-etnil-3,5-difluorofenil)tiomorfolina en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,18 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,46-5,32 (1H, m), 5,30-5,16 (1H, m), 4,59-4,55 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,78-3,72 (4H, m), 3,24-3,06 (2H, m), 2,63-2,58 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 582 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38

60 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxi-1-piperidil)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)piperidin-3-ol

65 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó piperidin-3-ol en lugar de

morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,39 (2H, td, J = 17,2, 3,2 Hz), 3,91-3,83 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 12,7, 3,4 Hz), 3,38 (1H, s), 3,31-3,28 (1H, m), 3,12-3,00 (2H, m), 1,98-1,82 (3H, m), 1,68-1,56 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 38

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidin-3-ol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,88-4,83 (1H, m), 4,60-4,54 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,51 (3H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 12,6, 8,6 Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,48-1,34 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 39

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)azetidín-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó azetidín-3-ol en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,90 (2H, cd, J = 19,2, 3,4 Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,17 (2H, dd, J = 8,4, 7,0 Hz), 3,75 (2H, dd, J = 8,4, 4,2 Hz), 3,38 (1H, s), 2,21 (1H, d, J = 6,2 Hz). CLEM (ESI) m/z 210  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 39

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)azetidín-3-ol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,24 (2H, d, J = 9,9 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,75 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60-4,54 (2H, m), 4,16-4,07 (3H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,64 (2H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,05 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 40

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-hidroxi-1-piperidil]fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidin-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó (R)-piperidin-3-ol en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,39 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,91-3,84 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 12,5, 3,3 Hz), 3,38 (1H, s), 3,33-3,27 (1H, m), 3,12-3,01 (2H, m), 1,98-1,85 (2H, m), 1,80 (1H, d, J = 6,2 Hz), 1,69-1,60 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 40

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 1, excepto que se usó (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidin-3-ol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,86 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 12,3, 6,8 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,50 (3H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 12,6, 8,6 Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,47-1,37 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 41

Ácido 1-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3,5-difluoro-fenil]pirrolidin-3-carboxílico

Etapa 1: Síntesis de ácido 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó ácido pirrolidin-3-carboxílico en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,06 (2H, d, J = 10,3 Hz), 3,61-3,52 (2H, m), 3,46-3,25 (4H, m), 2,38-2,33 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 252  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 41

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 12,59 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,39 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,59-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,54-3,42 (2H, m), 3,24-3,07 (5H, m), 2,27-2,11 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 42

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidin-4-ona

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó piperidin-4-ona en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,40 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,66 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (1H, s), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 42

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidin-4-ona en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 11,7 Hz), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,73 (4H, t, J = 5,9 Hz), 3,25-3,18 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,44 (4H, t, J = 5,9 Hz). CLEM (ESI) m/z 578  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 43

4-Amino-5-[2-[4-(azetidín-1-il)-2,6-difluoro-fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]-tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)azetidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó azetidina en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,86 (2H, d, J = 9,5 Hz), 3,93-3,89 (4H, m), 3,37 (1H, s), 2,45-2,37 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 194  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 43

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)azetidina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,33 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,20 (2H, d, J = 9,9 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1H, q, J = 6,2 Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,91 (4H, t, J = 7,3 Hz), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,37-2,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 44

5 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-piridil)etilil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinilpiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,12 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,0, 5,7 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 4,01-3,97 (1H, ma), 3,18-3,02 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 45

15 4-Amino-5-[2-(2-clorofenil)etilil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-cloro-2-etinilbenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,63-7,52 (1H, m), 7,54-7,53 (1H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 4,00-3,97 (1H, ma), 3,19-3,02 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 46

30 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluorofenil)etilil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-2-fluorobenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,11 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,43-7,37 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,52 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, t, J = 2,5 Hz), 4,00-3,97 (1H, m), 3,17-3,02 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 47

40 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-metoxifenil)etilil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etinil-2-metoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 3,84-3,84 (1H, ma), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 48

50 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(4-dimetilaminofenil)etilil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-N,N-dimetilanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

60 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 3,84-3,84 (1H, ma), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 49

65 4-Amino-5-[2-(2-cianofenil)etilil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinilbenzocitrilo en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,74-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, td, J = 1,4, 7,5 Hz), 7,29 (1H, m), 6,53 (2H, s), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,40 (1H, sa), 5,23 (1H, sa), 4,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,04 (2H, dd, J = 5,5, 2,7 Hz), 4,01-3,98 (2H, ma), 3,19-3,03 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 470  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 50

10 4-Amino-5-(3-ciclohexilprop-1-iril)-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó prop-2-in-1-ilciclohexano en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

20  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 7,5, 4,1 Hz), 6,51 (2H, s), 5,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 6,8, 5,5 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 2,1 Hz), 3,97-3,94 (1H, ma), 3,17-2,99 (2H, m), 2,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,76-1,72 (2H, ma), 1,65-1,60 (2H, ma), 1,58-1,54 (1H, ma), 1,49-1,41 (1H, ma), 1,23-0,93 (5H, m). CLEM (ESI) m/z 465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 51

25 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2-etinil-1-fluoro-3-metoxibenceno

30 Se disolvió 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (2,0 g, 13 mmol) en metanol (20 ml). Luego, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente carbonato de potasio (3,6 g, 26 mmol), y se añadió a lo mismo bajo enfriamiento con hielo (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (2,3 ml, 16 mmol), seguido por agitación bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una 1 hora adicional. Se repartió la disolución de reacción con la adición de acetato de etilo, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada. Tras secarse sobre sulfato de sodio, se filtró el producto resultante y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 2-etinil-1-fluoro-3-metoxibenceno (1,6 g, 11 mmol, 81 %) como un sólido de color marrón rojizo.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,31-7,22 (1H, m), 6,76-6,65 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,53 (1H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 51

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-metoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82-6,78 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 52

50 4-Amino-5-[2-(5-benciloxi-2-piridil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

55 Etapa 1: Síntesis de 5-(benciloxi)-2-etinilpiridina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 5-(benciloxi)picolinaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,44-7,34 (5H, m), 7,20 (2H, dd, 8,8, 2,9 Hz), 5,13 (2H, s), 3,07 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 210  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 52

65 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-(benciloxi)-2-etinilpiridina

en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,29 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,22 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,30 (6H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 53

4-Amino-5-[2-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-(benciloxi)-1-etinil-2-metoxibenceno

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 4-(benciloxi)-2-metoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,48-7,32 (6H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,24 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 53

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-(benciloxi)-1-etinil-2-metoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,46-7,32 (7H, m), 6,78-6,76 (1H, sa), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63-6,59 (2H, sa), 5,90 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,39 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,1 Hz), 5,16 (2H, s), 4,61-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,04 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,26-3,15 (1H, m), 3,15-3,03 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 54

4-Amino-5-[2-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3,5-difluorofenol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,60-5,40 (1H, sa.), 3,42 (1H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 54

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluorofenol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,58 (1H, s), 6,48 (2H, d, J = 9,5 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 55

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2-etoxi-6-fluorobenzaldehído

Se disolvió 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (50 g, 360 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml), y se añadieron a lo mismo a temperatura ambiente carbonato de potasio (74 g, 540 mmol) y yodoetano (86 ml, 1,1 mol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la disolución de reacción con la adición de acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 2-etoxi-6-fluorobenzaldehído (59 g, 98 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,47 (1H, s), 7,50-7,41 (1H, m), 6,77-6,67 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,48 (3H, t, J = 6,8

Hz). CLEM (ESI) m/z 169 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 1-etoxi-2-etinil-3-fluorobenceno

5 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-etoxi-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28-7,20 (1H, m), 6,74-6,63 (2H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,50 (1H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz).

10

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 55

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,21 (3H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 4: Síntesis de clorhidrato de 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluoro-fenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título como en la etapa 5 del ejemplo 1.

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,38 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,44-7,38 (1H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 6,80-6,40 (1H, sa), 6,01 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,51-4,48 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,11-4,09 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,24-3,19 (1H, m), 3,14-3,09 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 56

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-isopropoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

35 Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-isopropoxibenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de yodoetano.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,44 (1H, s), 7,44 (1H, td, J = 6,3, 8,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 10,2, 8,5 Hz), 4,72-4,62 (1H, m), 1,41 (6H, d, J = 6,1 Hz).

Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-1-fluoro-3-isopropoxibenceno

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-fluoro-6-isopropoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22 (1H, td, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,71-6,65 (2H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,47 (1H, s), 1,39 (6H, d, J = 6,2 Hz).

50 Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 56

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-isopropoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,78-6,73 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,79-4,71 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 1,41 (6H, d, J = 5,9 Hz). CLEM (ESI) m/z 521 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 57

4-Amino-5-[2-(4-ciano-2,6-difluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

65 Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3,5-difluorobenzonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,73 (1H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 57

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluorobenzonitrilo en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 506 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 58

4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3,5-difluoro-benzoato de metilo

Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3,5-difluorobencimidato de metilo

Se disolvió 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (200 mg, 1,2 mmol) en metanol (3 ml). Luego, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente carbonato de potasio (331 mg, 24 mmol), y se añadió a lo mismo bajo enfriamiento con hielo (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,22 ml, 1,4 mmol), seguido por agitación bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos adicionales. Se repartió la disolución de reacción con la adición de acetato de etilo, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada. Tras secarse sobre sulfato de sodio, se filtró el producto resultante y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 4-etinil-3,5-difluorobencimidato de metilo (172 mg). CLEM (ESI) m/z 196 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 58

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluorobencimidato de metilo en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 7,8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,42-3,33 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 59

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanil-fenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de (2-etinil-3-fluorofenil)(metil)sulfano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-fluoro-6-(metiltio)benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32-7,25 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89-6,64 (1H, m), 3,70 (1H, s), 2,51 (3H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 59

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (2-etinil-3-fluorofenil)(metil)sulfano en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,37-7,31 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99-6,94 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,56 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 509 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 60

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-propoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-propoxibenzaldehído



Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de yodoetano.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,48 (1H, s), 7,46 (1H, td, J = 6,3, 8,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,4, 8,5 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,93-1,83 (2H, m), 1,56 (1H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 183  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-1-fluoro-3-propoxibenceno

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-fluoro-6-propoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27-7,20 (1H, m), 6,72-6,63 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,49 (1H, s), 1,81-1,91 (2H, m), 1,07 (3H, t, J = 8,0 Hz).

15

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 60

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-propoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,42-3,33 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,07 (3H, t, 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Ejemplo 61

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamiloilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 30 Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usó 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano en lugar de yodoetano.

- 35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,45 (1H, s), 7,53 (1H, td, J = 6,1, 8,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,48 (2H, q, J = 8,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-1-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

- 40 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,32-7,24 (1H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,53 (1H, s).

45

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 61

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

50

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,39-7,33 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,89 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,84-4,82 (1H, m), 4,76 (2H, q, J = 8,4 Hz), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,37 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Ejemplo 62

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamiloilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-metoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 60 Etapa 1: Síntesis de 2-etoxi-6-metoxibenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usó 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído.

- 65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,53 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,15-4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,90

(3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 181 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 1-etoxi-2-etinil-3-metoxibenceno

- 5 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-etoxi-6-metoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,23 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,55-6,50 (2H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 62

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-metoxibenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 6,67-6,64 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,88-4,80 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 3,42-3,31 (2H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 63

8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-metoxiquinolina

25

Etapa 1: Síntesis de 8-etinil-7-metoxiquinolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 7-metoxiquinolín-8-carbaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

30

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,03 (1H, dd, J = 4,2, 1,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 4,10 (3H, s), 3,87 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 184 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 63

35

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 8-etinil-7-metoxiquinolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

40

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,92 (1H, dd, J = 4,3, 1,7 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 4,3 Hz), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,61-4,59 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 5,4, 2,7 Hz), 4,29-4,26 (1H, m), 4,11 (3H, s), 3,44-3,34 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 526 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 64

45

8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

Etapa 1: Síntesis de 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

50

Se disolvió 7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (1,50 g, 9,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), y se añadieron a lo mismo a temperatura ambiente carbonato de potasio (2,98 g, 21,5 mmol) y yoduro de metilo (1,67 g, 11,8 mmol). Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días, se añadieron secuencialmente a lo mismo agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml) para repartir la mezcla en una fase acuosa y una fase orgánica, seguido por separación de cada fase. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (60 ml), y se combinaron las fases orgánicas combinadas. Se lavó secuencialmente la fase orgánica combinada con agua (60 ml) y solución salina saturada (60 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (1,09 g) como un aceite de color amarillo claro.

55

60

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,58-6,51 (3H, m), 4,31 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,20 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,84 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 168,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehído

65

Se disolvió 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (1,07 g, 6,40 mmol) en tetrahidrofurano (17,1 ml), y se

añadió a lo mismo gota a gota n-butil-litio (una disolución en hexano 1,6 M, 4,83 ml) con agitación a -78 °C. Tras agitarse la mezcla a -78 °C durante 3 horas, se añadió a lo mismo gota a gota N,N-dimetilformamida (702 mg, 9,60 mmol), y se aumentó la temperatura hasta 0 °C. Se añadieron secuencialmente a lo mismo una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml) y acetato de etilo (40 ml), seguido por separación de cada fase. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (40 ml), y se combinaron las fases orgánicas combinadas. Se lavó secuencialmente la fase orgánica combinada con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehído (1,13 g) como un sólido de color amarillo brillante.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,78-6,73 (1H, m), 6,62-6,57 (1H, m), 4,45-4,42 (2H, m), 3,28-3,25 (2H, m), 2,87 (3H, d, J = 1,8 Hz). CLEM (ESI) m/z 196,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis de 8-etinil-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,59-6,56 (2H, m), 4,43 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,49 (1H, s), 3,22 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,84 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 192,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 64

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 8-etinil-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 7,3, 4,8 Hz), 6,78-6,69 (2H, m), 6,60 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,40 (1H, s), 5,24 (1H, s), 4,58 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,43 (2H, t, J = 4,2 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,23-3,16 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 2,82 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 534,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 5: Síntesis de clorhidrato de 8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

Se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título como en la etapa 5 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,47 (1H, s), 8,23 (1H, s), 6,82-6,76 (2H, m), 6,06 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,49-4,45 (3H, m), 4,12 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 4,05 (1H, td, J = 5,6, 2,8 Hz), 3,28 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,0, 6,0 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 14,0, 6,0 Hz), 2,84 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 534,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 65

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2,4-dimetoxi-3-piridil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 3-etinil-2,4-dimetoxipiridina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2,4-dimetoxinicotinaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,02 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,58 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 164  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 65

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 3-etinil-2,4-dimetoxipiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,58 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95 (6H, d, J = 2,7 Hz), 3,35 (2H, s), 3,22-3,10 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 66

65

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfanil-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2-(etiltio)-6-fluorobenzaldehído

5 Se disolvió etil(3-fluorofenil)sulfano (2,0 g, 12,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió a lo mismo gota a gota n-butil-litio (una disolución en hexano 2,69 M, 5,71 ml) mientras se agitaba con enfriamiento a -78 °C. Tras agitarse la mezcla resultante a -78 °C durante 30 minutos, se añadió a lo mismo N,N-dimetilformamida (2,95 ml, 38,4 mmol), seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió al líquido de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo), obteniendo de ese modo 2-(etiltio)-6-fluorobenzaldehído (430 mg, 18 %) como un sólido de color amarillo claro.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,52 (1H, s), 7,51-7,46 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,8 Hz), 2,99 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Etapa 2: Síntesis de etil(2-etinil-3-fluorofenil)sulfano

20 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-(etiltio)-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30-7,24 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 8,1 Hz), 3,71 (1H, s), 3,03 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

25 Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 66

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó etil(2-etinil-3-fluorofenil)sulfano en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,41-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,57 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37 (1H, sa), 5,21 (1H, sa), 4,57 (1H, sa), 4,09-4,06 (1H, ma), 4,04-4,01 (1H, ma), 3,23-3,05 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Ejemplo 67

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(triazol-2-ilmetoxi)fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

40 Etapa 1: Síntesis de 4-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usó 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído, y que se usó 2-(clorometil)triazol en lugar de yodoetano.

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,21 (1H, s), 7,76 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 10,0 Hz), 6,30 (2H, s). CLEM (ESI) m/z 240  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-((4-etinil-3,5-difluorofenoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol

50 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 4-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metoxi)-2,6-difluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,74 (2H, s), 7,26 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,24 (1H, s), 3,43 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 67

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-((4-etinil-3,5-difluorofenoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,99 (2H, s), 7,96 (1H, s), 7,36-7,31 (1H, sa), 7,19 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,61-6,57 (2H, s), 6,52 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,59-4,54 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 3,10-3,06 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 578  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65 Ejemplo 68

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-(etilamino)-6-fluorofenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 Etapa 1: Síntesis de 2-(etilamino)-6-fluorobenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usaron 2,6-difluorobenzaldehído y etilamina en lugar de 2-etinil-1,3,5-trifluorobenceno y morfolina.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,28 (1H, s), 8,66 (1H, sa), 7,35-7,29 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 11,4, 8,1 Hz), 3,32-3,25 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz). EMBR (ESI) m/z 168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de N-etil-2-etinil-3-fluoroanilina

15 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-(etilamino)-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,13 (1H, dd, J = 14,7, 7,7 Hz), 6,38-6,34 (2H, m), 4,62-4,56 (1H, ma), 3,62 (1H, s), 3,21 (2H, cd, J = 7,3, 6,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz). EMBR (ESI) m/z 164  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 68

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó N-etil-2-etinil-3-fluoroanilina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,26 (1H, ddd, J = 8,4, 8,4, 7,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,74 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,23-4,17 (2H, m), 4,19 (1H, q, J = 7,0 Hz), 3,56-3,54 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Ejemplo 69

4-Amino-5-[2-(2,4-difluoro-3-piridil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

35 Etapa 1: Síntesis de 3-etinil-2,4-difluoropiridina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2,4-difluoronicotinaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{ACETONA-D}_6$ )  $\delta$ : 8,38 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 7,44-7,40 (1H, m), 4,46 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 140  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 69

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 3-etinil-2,4-difluoropiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 8,2, 5,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 8,2, 5,8 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,26 (1H, q, J = 3,1 Hz), 3,43-3,33 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 70

55 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfonil-6-fluoro-4-pirrolidin-1-il-fenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído

60 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usaron 2,4,6-trifluorobenzaldehído y pirrolidina en lugar de 2-etinil-1,3,5-trifluorobenceno y morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,04 (1H, s), 6,01 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,35-3,32 (4H, m), 2,07-2,03 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 212  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65 Etapa 2: Síntesis de 2-(etilio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído

Se disolvió 2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (3,7 g, 18 mmol) en N,N-dimetilformamida (37 ml), y se añadió a lo mismo etanotiolato de sodio (1,6 g, 18 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la reacción disolución acetato de etilo, agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo), obteniendo de ese modo 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (4,4 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,18 (1H, s), 6,10 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 5,98 (1H, dd,  $J = 14,3, 2,0$  Hz), 3,39-3,35 (4H, m), 2,91 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 2,07-2,04 (4H, m), 1,41 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  254  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis de 2-(etilsulfonil)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído

Se disolvió 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (79 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (1,6 ml), y se añadió a lo mismo en un baño de hielo ácido 3-cloroperbenzoico (110 mg, 0,65 mmol), seguido por agitación durante 2 horas en un baño de hielo. Se añadió a la mezcla resultante ácido 3-cloroperbenzoico (56 mg, 0,32 mmol) en un baño de hielo, seguido por agitación durante 1 hora en un baño de hielo. Después de eso, se añadió adicionalmente a lo mismo ácido 3-cloroperbenzoico (10 mg, 0,058 mmol) en un baño de hielo, seguido por agitación durante 30 minutos en un baño de hielo. Se añadieron en un baño de hielo cloroformo, agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución acuosa con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 2-(etilsulfonil)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (54 mg, 0,19 mmol, 62 %) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,28 (1H, s), 7,19 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 6,33 (1H, dd,  $J = 13,9, 2,6$  Hz), 3,62 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 3,50-3,40 (4H, m), 2,11-2,08 (4H, m), 1,31 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 4: Síntesis de 1-(3-(etilsulfonil)-4-etinil-5-fluorofenil)pirrolidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-(etilsulfonil)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,01 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,38 (1H, dd,  $J = 11,9, 2,3$  Hz), 3,63 (1H, s), 3,49 (2H, q,  $J = 7,4$  Hz), 3,36-3,32 (4H, m), 2,07-2,04 (4H, m), 1,27 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  282  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 5: Síntesis del compuesto del ejemplo 70

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(3-(etilsulfonil)-4-etinil-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,01 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,66 (1H, dd,  $J = 12,4, 2,3$  Hz), 5,86 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,49 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 3,40-3,36 (4H, m), 3,31-3,30 (2H, m), 2,10-2,07 (4H, m), 1,25 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  624  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 71

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(3-fluoro-5-metoxi-4-piridil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3-fluoro-5-metoxipiridina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 3-fluoro-5-metoxiisonicotinaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21-8,17 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,69 (1H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  152  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 71

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3-fluoro-5-metoxipiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,38 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,37 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, sa), 6,58 (2H,

s), 5,93 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,41-5,38 (1H, sa), 5,23-5,21 (1H, sa), 4,59-4,57 (1H, m), 4,08-4,04 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,22-3,18 (1H, m), 3,12-3,08 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 494 [M+H].

#### Ejemplo 72

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-etilsulfonil-6-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 2,6-difluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usaron 2,4,6-trifluorobenzaldehído y (R)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-etnil-1,3,5-trifluorobenceno y morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,05 (1H, s), 6,03 (2H, d, J = 12,4 Hz), 4,70-4,66 (1H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,48-3,42 (1H, m), 3,36-3,31 (1H, m), 2,21-2,12 (2H, m), 1,79 (1H, d, J = 3,9 Hz). CLEM (ESI) m/z 228 [M+H] $^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-etilsulfonil-6-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 70, excepto que se usó 2,6-difluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,19 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,00 (1H, dd, J = 14,1, 2,2 Hz), 4,69-4,66 (1H, m), 3,63-3,57 (2H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 3,41-3,35 (1H, m), 2,91 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,21-2,14 (2H, m), 1,77 (1H, d, J = 4,1 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 270 [M+H] $^+$ .

Etapa 3: Síntesis de 2-etilsulfonil-6-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 70, excepto que se usó 2-etilsulfonil-6-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2-(etiltio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,30 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 14,0, 2,4 Hz), 4,73-4,71 (1H, m), 3,67-3,42 (4H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,35-3,32 (1H, m), 2,21-2,17 (2H, m), 1,76 (1H, d, J = 3,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,6 Hz). CLEM (ESI) m/z 302 [M+H] $^+$ .

Etapa 4: Síntesis de (3R)-1-(3-(etilsulfonil)-4-etnil-5-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-etilsulfonil-6-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 11,7, 2,4 Hz), 4,69-4,67 (1H, m), 3,65 (1H, s), 3,61-3,43 (5H, m), 3,35 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,23-2,12 (2H, m), 1,69 (1H, d, J = 3,7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 298 [M+H] $^+$ .

Etapa 5: Síntesis del compuesto del ejemplo 72

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (3R)-1-(3-(etilsulfonil)-4-etnil-5-fluorofenil)pirrolidin-3-ol en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,58-4,54 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,58-3,43 (6H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,22-2,14 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 640 [M+H].

#### Ejemplo 73

4-Amino-5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-cloro-2-etnil-3-fluorobenceno

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,29-7,21 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 3,61 (1H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 73

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-cloro-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,37-7,30 (2H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 5,87 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 4,85-4,82 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 74

- 10 4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3,5-difluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,4-tiazinano

Etapa 1: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)tiomorfolina

- 15 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 70, excepto que se usó 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)tiomorfolina en lugar de 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,40 (2H, d,  $J = 10,2$  Hz), 3,92-3,88 (4H, m), 3,42 (1H, s), 3,11-3,06 (4H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 74

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1,1-dióxido de 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)tiomorfolina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,95 (2H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 5,39 (1H, d,  $J = 6,2$  Hz), 5,24-5,22 (1H, m), 4,60-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95-3,89 (4H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,17-3,09 (5H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  614  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 75

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[2-etilsulfonyl-6-fluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 35 Etapa 1: Síntesis de 2,6-difluoro-4-[(3R)-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usaron 2,4,6-trifluorobenzaldehído y (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de 2-etinil-1,3,5-trifluorobenceno y morfolina.

- 40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,07 (1H, s), 6,04 (2H, d,  $J = 12,5$  Hz), 5,47-5,32 (1H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 2,50-2,41 (1H, m), 2,28-2,08 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  230  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído

- 45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 70, excepto que se usó 2,6-difluoro-4-[(3R)-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

- 50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,21 (1H, s), 6,11 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 6,01 (1H, dd,  $J = 13,9, 1,8$  Hz), 5,47-5,33 (1H, m), 3,70-3,52 (4H, m), 2,92 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 2,49-2,40 (1H, m), 2,28-2,09 (1H, m), 1,41 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis de 2-(etilsulfonyl)-6-fluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído

- 55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 70, excepto que se usó 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2-(etiltilio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,31 (1H, s), 7,21 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,38 (1H, dd,  $J = 13,7, 2,3$  Hz), 5,51-5,35 (1H, m), 3,74-3,60 (6H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,29-2,14 (1H, m), 1,32 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  304  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 60 Etapa 4: Síntesis de (3R)-1-(3-etilsulfonyl-4-etinil-5-fluorofenil)-3-fluoro-pirrolidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-(etilsulfonyl)-6-fluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

- 65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,03 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,42 (1H, dd,  $J = 11,7, 2,4$  Hz), 5,47-5,33 (1H, m), 3,66-3,64 (2H, m),



3,61-3,46 (5H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,29-2,11 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz). CLEM (ESI) m/z 300 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntesis del compuesto del ejemplo 75

- 5 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó (3R)-1-(3-etilsulfonyl-4-etinil-5-fluorofenil)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 12, 2,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,47-5,34 (1H, m), 4,81-4,78 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,23 (1H, m), 3,70-3,44 (6H, m), 3,41-3,32 (2H, m), 2,42-2,15 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 642 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 76

- 15 4-Amino-5-[2-(5-benciloxipirimidin-2-il)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina

20 Se disolvió 2-bromopirimidin-5-ol (200 mg, 1,1 mmol) en una mezcla líquida de tetrahidrofurano (1 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml). Entonces, se añadieron a lo mismo a temperatura ambiente carbonato de potasio (170 mg, 1,3 mmol) y bromuro de bencilo (0,15 ml, 1,3 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se repartió la disolución de reacción con acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada. Se secó el producto resultante sobre sulfato de sodio, seguido por filtración y concentración, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina (200 mg, 0,75 mmol, 66 %) como un polvo blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (2H, s), 7,45-7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s). CLEM (ESI) m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 Etapa 2: Síntesis de 5-(benciloxi)-2-((trisiopropilsilil)etinil)pirimidina

35 Se suspendieron 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina (200 mg, 0,75 mmol), etiniltrisiopropilsilano (0,34 ml, 1,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (53 mg, 0,075 mmol), yoduro de cobre (14 mg, 0,075 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante 1 hora y 30 minutos, y se filtró a través de un lecho de Celite, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 5-(benciloxi)-2-((trisiopropilsilil) etinil)pirimidina (120 mg, 0,32 mmol, 43 %) como un aceite amarillo.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (2H, s), 7,43-7,36 (5H, m), 5,18 (2H, s), 1,17-1,13 (21H, m). CLEM (ESI) m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntesis de 5-(benciloxi)-2-etinilpirimidina

45 Se disolvió 5-(benciloxi)-2-((trisiopropilsilil)etinil)pirimidina (120 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en tetrahidrofurano 1 M, 0,38 ml, 0,38 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 5-(benciloxi)-2-etinilpirimidina (45 mg, 0,21 mmol, 67 %) como un polvo amarillo.

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (2H, s), 7,44-7,38 (5H, m), 5,19 (2H, s), 3,04 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 211 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 76

- 55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 5-(benciloxi)-2-etinilpirimidina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

60 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,57 (2H, s), 8,26 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,49-7,33 (5H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,30 (2H, s), 4,84-4,79 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 553 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 77

- 65 4-Amino-5-[2-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de ((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)etnil)trimetilsilano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-yodobenceno y etniltrimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etniltriisopropilsilano.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,33 (6H, m), 6,77 (1H, dd, J = 10,4, 2,8 Hz), 6,70-6,67 (1H, m), 5,04 (2H, s), 0,25 (9H, s).

Etapa 2: Síntesis de 4-(benciloxi)-1-etnil-2-fluorobenceno

10 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó 4((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)etnil)trimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triisopropilsilil)etnil)pirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,29 (6H, m), 6,66-6,79 (2H, m), 5,04 (2H, s), 3,25 (1H, s).

15 Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 77

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-(benciloxi)-1-etnil-2-fluorobenceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,40-7,26 (6H, m), 6,87-6,84 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 78

25 4-Amino-5-[2-[4-(bencilamino)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de N-bencil-4-((triisopropilsilil)etnil)anilina

30 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron N-bencil-4-yodoanilina y etniltriisopropilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etniltriisopropilsilano.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37-7,25 (7H, m), 6,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,34 (2H, s), 1,12-1,05 (21H, m). CLEM (ESI) m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Etapa 2: Síntesis de N-bencil-4-etnilanilina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó N-bencil-4-((triisopropilsilil)etnil)anilina en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triisopropilsilil)etnil)pirimidina.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39-7,25 (7H, m), 6,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,35 (2H, s), 4,28-4,19 (1H, sa), 2,96 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 78

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó N-bencil-4-etnilanilina en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,25 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,36-7,20 (7H, m), 6,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,73-4,70 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,22 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 550  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 79

55 2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-3-fluorobenzamida

Etapa 1: Síntesis de 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etnil)benzamida

60 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron 3-fluoro-2-yodobenzamida y etniltrimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etniltriisopropilsilano.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83-7,55 (1H, sa), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 6,19-5,72 (1H, sa), 0,31 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65

## Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-3-fluorobenzamida

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etnil)benzamida en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triosopropilsilil)etnil)pirimidina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89-7,86 (1H, m), 7,46 (1H, td, J = 5,4, 8,0 Hz), 7,30-7,21 (2H, m), 6,29-5,45 (1H, sa), 3,77 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 164 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 79

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-3-fluorobenzamida en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,47-7,41 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,82-4,75 (1H, m), 4,32-4,29 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 506 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 80

4-Amino-5-[2-(3,5-difluoro-2-metoxi-4-piridil)etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

## Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3,5-difluoro-2-metoxipiridina

Se disolvió 2,3,5-trifluoro-4-yodopiridina (500 mg, 1,93 mmol) en metanol (3 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente metóxido de sodio (una disolución en metanol 5 M, 1,15 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la disolución de reacción entre acetato de etilo y agua, y se separó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Se eliminó por destilación el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el producto objetivo (376 mg) como una mezcla de aceite de 4-etinil-3,5-difluoro-2-metoxipiridina y 4-etinil-3-fluoro-2,5-dimetoxipiridina.

Se realizó la síntesis como en las etapas 2 y 3 del ejemplo 76 usando la mezcla obtenida, seguido por separación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,87 (1H, s), 4,02 (3H, s), 3,73 (1H, s).

## Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 80

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3,5-difluoro-2-metoxipiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,20 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, m), 6,59 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,41 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,58 (1H, ddd, J = 7,3, 6,2, 4,4 Hz), 4,11-4,04 (2H, m), 3,96 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 512 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 81

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(3-fluoro-2,5-dimetoxi-4-piridil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

## Etapa 1: Síntesis de 4-etinil-3-fluoro-2,5-dimetoxipiridina

Según la etapa 1 del ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,66 (1H, s).

## Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 81

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 4-etinil-3-fluoro-2,5-dimetoxipiridina en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,85-4,82 (3H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,99 (3H, s), 3,70-3,67 (1H, m), 3,58-3,56 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 12,5, 4,4 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 12,5, 3,7 Hz). CLEM (ESI) m/z 524 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 82

5 4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-etilsulfanil-2-etinil-benceno

10 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó 1-bromo-2-etilsulfanilbenceno en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,49 (1H, dd,  $J = 7,5, 1,3$  Hz), 7,33-7,25 (2H, m), 7,12 (1H, td,  $J = 1,5, 7,3$  Hz), 3,47 (1H, s), 3,01 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 1,37 (3H, dd,  $J = 9,5, 5,1$  Hz).

15 Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 82

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-etilsulfanil-2-etinil-benceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,52 (1H, dd,  $J = 7,7, 1,1$  Hz), 7,44-7,36 (3H, m), 7,23 (1H, td,  $J = 1,5, 7,3$  Hz), 6,61 (2H, s), 5,93 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 5,41 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 4,59 (1H, q,  $J = 6,2$  Hz), 4,12-4,03 (2H, m), 3,23-3,19 (1H, m), 3,13 (1H, dd,  $J = 8,1, 5,1$  Hz), 3,05 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 1,29 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  505,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 83

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-il)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 Etapa 1: Síntesis de triisopropil(tiocroman-8-iletinil)silano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usó 8-yodotiocromano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27-7,25 (1H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 6,89 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,07-3,04 (2H, m), 2,80 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 2,12-2,06 (2H, m), 1,26-1,04 (21H, m).

Etapa 2: Síntesis de 8-etiniltiocromano

40 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó triisopropil(tiocroman-8-iletinil)silano en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)pirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,31-7,26 (1H, m), 7,02-6,98 (1H, m), 6,92 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,45 (1H, s), 3,09-3,06 (2H, m), 2,82 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 2,13-2,07 (2H, m).

45 Etapa 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 8-etiniltiocromano

Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,50 ml) a 8-etiniltiocromano (59 mg, 0,34 mmol). Entonces, se añadió a lo mismo bajo enfriamiento con hielo oxona (420 mg, 0,68 mmol), y se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la disolución de reacción a temperatura ambiente con la adición de acetato de etilo, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por filtración y concentración. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (51 mg, 0,25 mmol, 73 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,38 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,21 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,0$  Hz), 3,59 (1H, s), 3,44-3,41 (2H, m), 3,01 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 2,48-2,42 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

60 Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 83

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1,1-dióxido de 8-etiniltiocromano en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,57 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,48 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 7,6$

Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,83-4,79 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,43-2,38 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 549 [M+H].

#### Ejemplo 84

2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3-fluoro-bencenosulfonamida

Etapa 1: Síntesis de 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)bencenosulfonamida

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron 3-fluoro-2-yodobencenosulfonamida y etiniltrimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etiniltrisopropilsilano.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45-7,41 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 5,24 (2H, s), 0,33 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 272 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-3-fluorobencenosulfonamida

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)bencenosulfonamida en lugar de 5-(benciloxi)-2-((trisopropilsilil)etinil)pirimidina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 5,21 (2H, s), 3,90 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 200 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 84

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-3-fluorobencenosulfonamida en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,30 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,81 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,33 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 542 [M+H].

#### Ejemplo 85

4-Amino-5-[2-(2-ciano-6-fluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)benzonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron 3-fluoro-2-yodobenzonitrilo y etiniltrimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etiniltrisopropilsilano.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46-7,44 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 0,31 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 2-etinil-3-fluorobenzonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó 3-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)benzonitrilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-((trisopropilsilil)etinil)pirimidina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 3,72 (1H, s).

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 85

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 2-etinil-3-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,66-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 488 [M+H].

#### Ejemplo 86

4-Amino-5-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluoro-fenil]etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

## Etapa 1: Síntesis de 1-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2-yodobenceno

Se disolvió 3-fluoro-2-yodofenol (200 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Entonces, se añadieron a lo mismo a temperatura ambiente ciclopropilmetanol (0,14 ml, 1,7 mmol) y trifenilfosfina (440 mg, 1,7 mmol), y se añadió a lo mismo en un baño de hielo azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 ml, 1,7 mmol), seguido por agitación durante 2 horas en un baño de hielo. Se concentró la disolución de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo 1-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2-yodobenceno (192 mg) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,26-7,19 (1H, m), 6,72-6,67 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,91 (2H, d, J = 6,6 Hz), 1,33-1,28 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,44-0,41 (2H, m).

## Etapa 2: Síntesis de ((2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil)etnil)trimetilsilano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usaron 1-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2-yodobenceno y etniltrimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina y etniltriisopropilsilano.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17 (1H, td, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,69-6,64 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,91 (2H, d, J = 6,3 Hz), 1,31-1,24 (1H, m), 0,64-0,60 (2H, m), 0,45-0,41 (2H, m), 0,28 (9H, s).

## Etapa 3: Síntesis de 1-(ciclopropilmetoxi)-2-etnil-3-fluorobenceno

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó ((2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil)etnil)trimetilsilano en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triisopropilsilil)etnil)pirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,24 (1H, td, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,72 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,52 (1H, s), 1,36-1,30 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,43-0,39 (2H, m).

## Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 86

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 1, excepto que se usó 1-(ciclopropilmetoxi)-2-etnil-3-fluorobenceno en lugar de 2-etnil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,25 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,88 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,86-4,83 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 4,01 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,44-3,34 (2H, m), 1,40-1,32 (1H, m), 0,73-0,68 (2H, m), 0,43 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 533 [M+H].

Ejemplo 87

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-[4-(3-piridilmetoxi)fenil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((trimetilsilil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamolocarbamato de terc-butilo

Se suspendieron N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamolocarbamato de terc-butilo (500 mg, 0,82 mmol), etniltrimetilsilano (240 mg, 2,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (58 mg, 0,082 mmol), yoduro de cobre (16 mg, 0,082 mmol) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante la noche y se filtró a través de un lecho de Celite, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (339 mg, 0,58 mmol, 71 %) como una sustancia amorfa amarilla.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,41 (1H, sa), 8,50 (1H, s), 7,16 (1H, s), 5,98 (2H, sa), 5,63 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 5,07-5,03 (1H, m), 4,51-4,49 (1H, m), 3,59-3,50 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,34 (3H, s), 0,26 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 581 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamatato de terc-butilo

Se disolvió N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((trimetilsilil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamolocarbamato de terc-butilo (339 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (6,8 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en tetrahidrofurano 1 M, 0,70 ml, 0,70 mmol), seguido por agitación a temperatura

ambiente durante 25 minutos. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (260 mg, 0,51 mmol, 88 %) como un polvo amarillo.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,25 (1H, sa), 8,51 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,11 (2H, sa), 5,65 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz), 5,29-5,25 (1H, m), 5,10-5,06 (1H, m), 4,52-4,49 (1H, m), 3,66-3,53 (2H, m), 3,25 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 87

10 Se suspendieron  $N$ -(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-etinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo (20 mg, 0,039 mmol), 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina (24 mg, 0,079 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3 mg, 0,0043 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,0053 mmol) y diisopropiletamina (0,013 ml, 0,079 mmol) en tetrahidrofurano (0,30 ml). Se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante la noche, y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución mixta (0,60 ml) de ácido trifluoroacético/agua = 4/1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (2,1 mg, 0,0039 mmol, 10 %) como un polvo amarillo.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,65-8,60 (1H, m), 8,55-8,50 (1H, m), 8,24 (1H, s), 7,95-7,90 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,05-7,00 (2H, sa), 5,84-5,82 (1H, sa), 5,19 (2H, s), 4,80-4,70 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 25 Ejemplo 88

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(3-fluoro-2-piridil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 87, excepto que se usó 3-fluoro-2-yodopiridina en lugar de 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,43-8,39 (1H, m), 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,78-7,71 (1H, m), 7,50-7,46 (1H, m), 5,88 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 4,90-4,60 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,40-3,31 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 40 Ejemplo 89

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

40 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 87, excepto que se usó (2-yodofenil)(metil)sulfano en lugar de 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina.

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 5,86 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 2,55 (3H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 50 Ejemplo 90

2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]bencenosulfonamida

50 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 87, excepto que se usó 2-yodobencenosulfonamida en lugar de 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina.

55  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 8,02 (1H, dd,  $J = 8,0, 4,0$  Hz), 7,74 (1H, dd,  $J = 7,8, 4,0$  Hz), 7,71 (1H, s), 7,85-7,56 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 5,87 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 60 Ejemplo 91

3-[[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]fenoxi]metil]benzamida

65 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 87, excepto que se usó 3-((4-yodofenoxi)metil)benzamida en lugar de 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 594 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 92

4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]isoquinolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 87, excepto que se usó 4-yodoisoquinolina en lugar de 3-((4-yodofenoxi)metil)piridina.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,20 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,95-7,90 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,80-7,74 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,81 (1H, m), 4,36-4,33 (1H, m), 4,29-4,25 (1H, m), 3,43-3,39 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 93

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(1-naftil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol y (4aR,6R,7S,7aR)-6-amino-2,2-dimetilhexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

Se disolvió clorhidrato de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (40 g, 218 mmol) a temperatura ambiente en metanol (400 ml) y 2,2-dimetoxipropano (54 ml, 436 mmol), y se añadió a lo mismo gota a gota ácido metanosulfónico (14 ml, 218 mmol) en un baño de hielo con agitación para mantener la temperatura interna a 7 °C o menos. Tras agitarse la mezcla en un baño de hielo durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante la noche, se añadió a lo mismo gota a gota trietilamina (122 ml, 872 mmol) en un baño de hielo para mantener la temperatura interna a 10 °C o menos. Tras agitarse la mezcla en un baño de hielo durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniendo de ese modo el compuesto del título como una mezcla isomérica en bruto (102 g).

CLEM (ESI) m/z 188 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se suspendió la mezcla isomérica en bruto (102 g) de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol y (4aR,6R,7S,7aR)-6-amino-2,2-dimetilhexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol obtenida en la etapa 1 del ejemplo 93, y 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (46 g, 240 mmol) en 2-butanol (400 ml). Entonces, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente trietilamina (61 ml, 436 mmol), y se agitó la disolución de reacción a 80 °C durante la noche. Tras eliminarse el disolvente de reacción por destilación a presión reducida, se repartió el residuo con la adición de acetato de etilo y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente, obteniendo de ese modo el compuesto del título como una mezcla isomérica en bruto (72 g).

CLEM (ESI) m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se suspendió la mezcla isomérica en bruto (72 g) de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol y (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilhexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol, obtenida en etapa 2 del ejemplo 93, en acetona (720 ml) y se añadió a lo mismo en un baño de hielo ácido metanosulfónico (14,2 ml, 218 mmol). Tras agitarse la disolución de reacción en un baño de hielo durante 40 minutos y a temperatura ambiente durante la noche, se añadió a lo mismo gota a gota trietilamina (122 ml, 872 mmol) en un baño de hielo para mantener la temperatura interna a 10 °C o menos. Tras agitarse la mezcla en un baño de hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se repartió el residuo con la adición de acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente por destilación, dando de ese modo un producto en bruto del compuesto del título (77 g) como un aceite marrón.



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,63 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,03-4,95 (2H, m), 4,73-4,70 (1H, m), 3,90-3,86 (1H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 2,18-2,16 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,32 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>.

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

10 Se disolvió el producto en bruto (77 g), es decir, ((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, obtenido en la etapa 3 del ejemplo 93, en N,N-dimetilformamida (770 ml). Entonces, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente imidazol (37 g, 545 mmol), y se añadió terc-butildimetilclorosilicano (58 g, 382 mmol) en un baño de agua (25 °C), seguido por agitación durante 40 minutos en un baño de agua (29 °C). Se repartió la disolución de reacción con la adición de acetato de etilo (800 ml) y agua (800 ml) en un baño de hielo, y se lavó la fase orgánica con agua (400 ml). Tras retirarse la fase acuosa (aproximadamente 300 ml), se añadió solución salina saturada (100 ml) a la fase orgánica y se lavó, seguido por lavado adicional con solución salina saturada (400 ml). Tras secarse el producto resultante sobre sulfato de sodio, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (79 g, cuatro etapas: 83 %) como un aceite amarillo.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,09-5,04 (1H, m), 4,88 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,67-4,64 (1H, m), 3,82-3,74 (2H, m), 2,39-2,37 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,087 (3H, s), 0,074 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Etapa 5: Síntesis de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina

30 Se disolvió 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (79 g, 180 mmol) en N,N-dimetilformamida (790 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente N-yodosuccinimida (45 g, 198 mmol), seguido por agitación a 50 °C durante 11 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron en un baño de hielo acetato de etilo (600 ml), una disolución saturada de hidrogenosulfato de sodio (300 ml) y agua (600 ml) a la disolución de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras el reparto, se lavó secuencialmente la fase orgánica con una mezcla líquida de agua (600 ml) y solución salina saturada (100 ml), y solución salina saturada (500 ml). Tras secarse el producto resultante sobre sulfato de sodio, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, dando de ese modo un producto en bruto del compuesto del título (95 g) como un aceite marrón.

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 5,08-5,04 (1H, m), 4,85 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,64-4,62 (1H, m), 3,81-3,73 (2H, m), 2,42-2,32 (3H, m), 1,58 (3H, s), 1,30 (3H, s), 0,94 (9H, s), 0,095 (3H, s), 0,082 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Etapa 6: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

45 Se disolvió el producto en bruto (95 g), es decir, 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, obtenido en la etapa 5 del ejemplo 93, en tetrahydrofurano (950 ml) y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en tetrahydrofurano 1 M, 180 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se repartió la mezcla resultante en un baño de hielo con la adición de acetato de etilo (500 ml), agua (500 ml), y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (500 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (70 g, dos etapas: 86 %) como una sustancia amorfa de color verde claro.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 7,48 (1H, s), 5,05-4,99 (1H, m), 4,91 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,71-4,68 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 2,50-2,45 (2H, m), 2,31-2,27 (1H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Etapa 7: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

65 Se disolvió ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (70 g) en 1,4-dioxano (350 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente amoniaco acuoso al 28 % (350 ml), seguido por agitación a 100 °C durante la noche en un recipiente resistente a la presión. Tras eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se suspendió el producto resultante en agua (700 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado mediante

filtración y se lavó con agua (420 ml), seguido por secado para dar el compuesto del título (67 g, 99 %) como un polvo de color marrón claro.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,26 (1H, s), 7,12 (1H, s), 5,69-5,67 (2H, sa), 4,94 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 4,72-4,70 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,81-3,77 (1H, m), 3,06-3,04 (1H, sa), 2,58-2,46 (2H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,33 (3H, s) CLEM (ESI) m/z 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Etapa 8: Síntesis de 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

15 Se disolvieron ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (51 g, 118 mmol) y ftalimida (35 g, 236 mmol) en tetrahydrofurano (1000 ml). Entonces, se añadió a lo mismo trifenilfosfina (93 g, 354 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Tras disolverse la trifenilfosfina, se añadió a lo mismo gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (70 ml, 354 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Tras agitarse la disolución de reacción durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se agitó el producto resultante a temperatura ambiente durante 90 minutos, y se retiró por destilación la disolución de reacción a presión reducida. Se añadieron al residuo etanol (750 ml), hidrazina monohidratada (25 ml, 519 mmol) y agua (150 ml), seguido por agitación a 80 °C durante la noche. Tras eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se repartió el producto resultante con la adición de cloroformo, agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Entonces se separó la fase acuosa y se extrajo con cloroformo. Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (52 g, 89 % en peso) como una sustancia amorfa amarilla.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, s), 7,13 (1H, s), 5,62-5,60 (2H, sa), 4,96-4,90 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,46-2,40 (1H, m), 2,27-2,21 (1H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,32 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Etapa 9: Síntesis de N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo

35 Se disolvió 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (51,5 g, 89 % en peso, aprox. 107 mmol) obtenido en la etapa 8 del ejemplo 93, en acetonitrilo (515 ml). Entonces, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente 1-aza-4-azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-ilsulfonil(terc-butoxicarbonil)azanido: monohidrato de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (referencia: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (70,5 g, 160 mmol). Tras agitarse la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron a la disolución de reacción agua (1030 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (258 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua (1545 ml), seguido por secado para dar el compuesto del título (57,1 g, 88 %) como un polvo de color blanco amarillento.

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,62-6,60 (1H, sa), 5,73-5,71 (2H, sa), 4,99 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,78-4,72 (1H, m), 4,64-4,62 (1H, m), 3,36-3,32 (1H, m), 3,24-3,25 (1H, m), 2,57-2,46 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,29 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 10: Síntesis del compuesto del ejemplo 93

50 Se suspendieron N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo (20 mg, 0,033 mmol), 1-etilinaftaleno (10 mg, 0,066 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3 mg, 0,0043 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,0053 mmol) y diisopropiletilamina (0,011 ml, 0,066 mmol) en tetrahydrofurano (0,30 ml). Tras agitarse la disolución de reacción a 70 °C durante 1 hora, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente una disolución mixta (0,60 ml) de ácido trifluoroacético/agua = 4/1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (8,2 mg, 50 %) como un polvo amarillo.

60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, s), 7,93-7,89 (2H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,02-4,95 (1H, m), 4,47-4,44 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 2,52-2,44 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 94

65 4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2,6-dimetoxifenil)etilil] pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 2-etinil-1,3-dimetoxibenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,95-4,86 (1H, m), 4,40-4,35 (1H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,30-3,13 (2H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 95

10

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-fluoro-6-metoxifenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-metoxibenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,78-6,74 (1H, m), 4,97-4,86 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,30-3,23 (1H, m), 3,22-3,14 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 96

25

8-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]quinolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 8-etinilquinolina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,04-9,02 (1H, m), 8,40-8,35 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,94-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,61-7,57 (2H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,46-4,42 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 2,50-2,38 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 494  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 97

35

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

40

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,14 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,79-6,74 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz). CLEM (ESI) m/z 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título según la etapa 5 del ejemplo 1.

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,38-7,34 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84-6,80 (1H, m), 5,13-5,09 (1H, m), 4,41-4,37 (1H, m), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02-4,00 (1H, m), 3,28-3,23 (1H, m), 3,19-3,13 (1H, m), 2,47-2,42 (1H, m), 2,32-2,80 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 98

55

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

60 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-metilsulfanilbenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-6,92 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,40 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,50-2,41 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 99

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etilsulfanil-6-fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-etilsulfanil-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 6,6, 5,9 Hz), 6,53 (2H, sa), 4,90 (1H, ddd, J = 10,3, 9,9, 8,4 Hz), 4,71 (1H, sa), 4,24 (1H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 5,5, 3,7 Hz), 3,10-3,05 (1H, m), 3,09 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,96-2,89 (1H, m), 2,22 (1H, td, J = 13,2, 8,1 Hz), 2,15-2,06 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 100

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etoxi-6-metoxifenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-metoxibenceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,12 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,72-6,65 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,92-4,85 (2H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,25-4,20 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,82-3,78 (1H, m), 3,12-3,06 (1H, m), 2,96-2,90 (1H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 2,15-2,07 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 517,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 101

4-[4-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-3,5-difluorofenil]morfolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,59 (1H, s), 6,63 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,97-4,93 (1H, m), 4,41 (1H, dd, J = 8,4, 5,7 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,80 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,27-3,11 (6H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 102

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(1-piperidil)fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó piperidina en lugar de morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,34 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,37 (1H, s), 3,26-3,20 (4H, m), 1,68-1,60 (6H, m). CLEM (ESI) m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 102

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)piperidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,54 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,98-4,91 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,4, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,8 Hz), 3,31-3,30 (4H, m), 3,28-3,14 (2H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,70-1,63 (6H, m). CLEM (ESI) m/z 562 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 103

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-4-metilpiperazina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó 4-metilpiperazina en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,36 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,39 (1H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 2,54-2,50 (4H, m), 2,34 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 103

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-4-metilpiperazina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,76 (1H, s), 6,76 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,7 Hz), 3,49-3,11 (10H, m), 2,97 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 104

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(pirazol-1-ilmetoxi)fenil]etinil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-((1H-pirazol-1-il)metoxi)-2,6-difluorobenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usaron 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído y clorhidrato de 1-(clorometil)pirazol en lugar de 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído y yodoetano.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,20 (1H, s), 7,65-7,62 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 10,0 Hz), 6,39 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,05 (2H, s). CLEM (ESI) m/z 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 1-((4-etinil-3,5-difluorofenoxi)metil)-1H-pirazol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 4-((1H-pirazol-1-il)metoxi)-2,6-difluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,64-7,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,37 (1H, t, J = 2,2 Hz), 5,99 (2H, s), 3,42 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 104

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-((4-etinil-3,5-difluorofenoxi)metil)-1H-pirazol en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,14 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,64 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,51 (2H, s), 6,37-6,36 (1H, m), 6,18 (2H, s), 4,91-4,86 (2H, m), 4,69-4,66 (1H, sa), 4,23-4,19 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, sa), 3,09-3,04 (1H, m), 2,95-2,88 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,59-1,51 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 105

4-Amino-5-[2-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-il-fenil)etinil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó pirrolidina en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,02 (2H, d, J = 10,6 Hz), 3,38 (1H, s), 3,28-3,22 (4H, m), 2,04-2,00 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 105

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)pirrolidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,21 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 4,00 (1H, t, J = 4,6 Hz), 3,67-3,62 (1H, m), 3,29-3,05 (6H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,08-2,02 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 548 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 106

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-[2-etoxi-6-fluoro-4-(1-piperidil)fenil]etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1-(3-etoxi-4-etnil-5-fluorofenil)piperidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 34, excepto que se usó 1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)piperidina en lugar de 4-(4-etnil-3,5-difluorofenil)morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,24 (1H, dd, J = 12,8, 2,2 Hz), 6,18-6,16 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,42 (1H, s), 3,27-3,22 (4H, m), 1,73-1,60 (6H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 106

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(3-etoxi-4-etnil-5-fluorofenil) piperidina en lugar de 1-etnilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,33-6,30 (2H, m), 4,97-4,90 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,5 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,29-3,13 (6H, m), 2,47-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m), 1,71-1,61 (6H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz). CLEM (ESI) m/z 588 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107

4-Amino-5-[2-(4-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-(benciloxi)-2,6-difluorobenzaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 55, excepto que se usaron 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído y bromuro de bencilo en lugar de 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído y yodoetano.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,20 (1H, s), 7,49-7,36 (5H, m), 6,57 (2H, d, J = 10,5 Hz), 5,11 (2H, s). CLEM (ESI) m/z 249 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 5-(benciloxi)-2-etnil-1,3-difluorobenceno

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 4-(benciloxi)-2,6-difluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,36 (5H, m), 6,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,04 (2H, s), 3,42 (1H, s). CLEM (ESI) m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 107

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 5-(benciloxi)-2-etnil-1,3-difluorobenceno en lugar de 1-etnilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45-7,34 (5H, m), 6,78 (2H, d, J = 9,5 Hz), 5,13 (2H, s), 4,92-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-3,98 (1H, m), 3,30-3,13 (2H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,31-2,28 (1H, m), 1,83-1,78 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 585 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 108

3-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-3-etoxi-5-fluoro-fenil]-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano

Etapa 1: Síntesis de 3-(4-etnil-3,5-difluorofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó 8-oxa-3-

azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,28 (2H, dd, J = 13,9, 2,9 Hz), 4,52-4,49 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,26 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,08 (2H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 2,04-1,96 (2H, m), 1,89-1,82 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Etapa 2: Síntesis de 3-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 34, excepto que se usó 3-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina.

10

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,12 (1H, dd, J = 12,6, 2,4 Hz), 6,03 (1H, s), 4,51-4,47 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,40 (1H, s), 3,28 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 2,03-1,92 (2H, m), 1,92-1,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 276 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 108

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 3-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de 1-etinilnaftaleno.

20

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,25 (1H, s), 4,94-4,90 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,45 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 12,8, 6,2 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 12,6, 6,8 Hz), 2,97 (2H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,00-1,87 (4H, m), 1,84-1,74 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 616 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 109

4-Amino-5-[2-(2,3-dihidrobencotiofen-7-il)etinil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30

Etapa 1: Síntesis de 2,3-dihidrobencotiofen-7-carbaldehído

Se disolvió 7-bromo-2,3-dihidrobencotiofen-7-carbaldehído (200 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y se añadió a lo mismo a -78 °C una disolución de n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 1,4 ml, 2,2 mmol), seguido por agitación a -78 °C durante 30 minutos. Después de eso, se añadió a lo mismo a -78 °C N,N-dimetilformamida (0,22 ml, 2,8 mmol), seguido por agitación a -78 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (74 mg, 49 %) como un aceite amarillo.

35

40

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,05 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,37 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,6 Hz). CLEM (ESI) m/z 165 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Etapa 2: Síntesis de 7-etinil-2,3-dihidrobencotiofen-7-carbaldehído

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2,3-dihidrobencotiofen-7-carbaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

50

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,40-3,31 (5H, m).

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 109

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 7-etinil-2,3-dihidrobencotiofen-7-carbaldehído en lugar de 1-etinilnaftaleno.

55

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20-7,17 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 4,97-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,44-3,34 (4H, m), 3,29-3,23 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 501 [M+H]<sup>+</sup>.

60

#### Ejemplo 110

8-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3-etoxi-5-fluoro-fenil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

65

Etapa 1: Síntesis de 8-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,23 (2H, dd,  $J = 13,6, 3,3$  Hz), 4,01-3,98 (2H, m), 3,81 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,53 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,39 (1H, s), 2,16-2,01 (4H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  250  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 8-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 34, excepto que se usó 8-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de 4-(4-etinil-3,5-difluorofenil)morfolina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,08 (1H, dd,  $J = 12,1, 2,2$  Hz), 6,00 (1H, s), 4,08 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz), 4,01 (2H, d,  $J = 2,6$  Hz), 3,85 (2H, d,  $J = 11,0$  Hz), 3,52 (2H, d,  $J = 11,0$  Hz), 3,39 (1H, d,  $J = 5,9$  Hz), 2,13-2,00 (4H, m), 1,45 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  276  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 110

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 8-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,29 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 6,25 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 4,97-4,92 (1H, m), 4,39 (1H, dd,  $J = 8,4, 5,8$  Hz), 4,21-4,14 (4H, m), 4,01 (1H, dd,  $J = 5,8, 3,8$  Hz), 3,83 (2H, d,  $J = 10,8$  Hz), 3,52 (2H, d,  $J = 10,8$  Hz), 3,30-3,12 (2H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,10-1,99 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,45 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  616  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 111

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-[2-metilsulfanil-4-(1-piperidil)fenil]etinil]pirolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 4-fluoro-2-(metiltio)benzaldehído

Se suspendió tiometóxido de sodio (680 mg, 9,6 mmol) en tolueno (10 ml), y se añadió a lo mismo 2,4-difluorobenzaldehído (1 g, 7,0 mmol), seguido por agitación a 80 °C durante 2 días. Se añadieron a la disolución de reacción acetato de etilo y agua. Entonces, se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (499 mg, 42 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,15 (1H, s), 7,82 (1H, dd,  $J = 8,3, 6,1$  Hz), 7,01 (1H, dd,  $J = 10,1, 2,3$  Hz), 6,95 (1H, td,  $J = 2,3, 8,3$  Hz), 2,49 (3H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de 2-(metiltio)-4-(piperidin-1-il)benzaldehído

Se suspendieron 4-fluoro-2-(metiltio)benzaldehído (200 mg, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (220 mg, 1,6 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml), y se añadió a lo mismo a temperatura ambiente piperidina (0,16 ml, 1,6 mmol), seguido por agitación a 80 °C durante 2 horas y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a temperatura ambiente a la disolución de reacción, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (345 mg) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,99 (1H, s), 7,64 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 6,68 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,3$  Hz), 6,64 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 3,43-3,40 (4H, m), 2,47 (3H, s), 1,80-1,70 (6H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis de 1-(4-etinil-3-(metiltio)fenil)piperidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 51, excepto que se usó 2-(metiltio)-4-(piperidin-1-il)benzaldehído en lugar de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,32 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 6,68 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz), 3,35 (1H, s), 3,24-3,21 (4H, m), 2,49 (3H, s), 1,72-1,58 (6H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  232  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



## Etapa 4: Síntesis del compuesto del ejemplo 111

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etinil-3-(metiltio)fenil)piperidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 4,96-4,87 (1H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,29-3,15 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,28-2,32 (1H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,72-1,61 (6H, m). CLEM (ESI) m/z 572 [M+H].

Ejemplo 112

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-3-etoxi-5-fluoro-fenil]morfolina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 4-(3-etoxi-4-etinil-5-fluorofenil)morfolina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,56-6,39 (4H, m), 4,91-4,84 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,23-4,16 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J = 8,4, 4,4 Hz), 3,74-3,68 (4H, m), 3,26-3,21 (4H, m), 3,12-3,04 (1H, m), 2,98-2,88 (1H, m), 2,27-2,17 (1H, m), 2,15-2,07 (2H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 590 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 113

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(4-metoxi-2-metilsulfonyl)fenil]etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de triisopropil((4-metoxi-2-(metilsulfonyl)fenil)etinil)silano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 76, excepto que se usó 1-bromo-2-metanosulfonyl-4-metoxibenceno en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,61-7,59 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 3,88 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,19-1,12 (21H, m). CLEM (ESI) m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis de 1-etinil-4-metoxi-2-(metilsulfonyl)benceno

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó triisopropil((4-metoxi-2-(metilsulfonyl)fenil)etinil)silano en lugar de 5-(benciloxi)-2-((triisopropilsilil)etinil)pirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,64-7,62 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,31 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 211 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 113

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-etinil-4-metoxi-2-(metilsulfonyl)benceno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 4,99-4,91 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,01 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,24 (1H, m), 3,21-3,16 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 551 [M+H].

Ejemplo 114

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etilsulfonyl-6-fluoro-4-pirrolidin-1-il-fenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(3-(etilsulfonyl)-4-etinil-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, s), 7,62 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 12,4, 2,6 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,39-3,34 (4H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (4H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 622 [M+H].

Ejemplo 115

5 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó (3R)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,25 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,2 Hz), 5,04-4,95 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,7 Hz), 3,64-3,10 (6H, m), 2,49-2,38 (1H, m), 2,37-2,26 (2H, m), 2,22-2,12 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 116

15 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Etapa 1: Síntesis de (3S)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó (S)-3-fluoropirrolidina en lugar de morfolina.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,06 (2H, d, J = 10,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,5 Hz), 3,62-3,39 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,28-2,07 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 226  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 116

30 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó (3S)-1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,11 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,22 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,2 Hz), 4,93-4,90 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 3,62-3,15 (6H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,34-2,27 (2H, m), 2,22-2,08 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 117

40 4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-7-il)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de 1,1-dióxido de 7-etinil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno

45 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 70, excepto que se usó 7-etinil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno en lugar de 2-(etiltio)-6-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,57-7,51 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,1 Hz), 3,57-3,52 (3H, m), 3,35 (2H, t, J = 7,2 Hz). CLEM (ESI) m/z 193  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 117

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1,1-dióxido de 7-etinil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno en lugar de 1-etinilnaftaleno.

55  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,15 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,00-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,62 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,22-3,11 (2H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 118

60 4-Amino-5-[2-[4-(azetidín-1-il)-2,6-difluoro-fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

65 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etinil-3,5-difluorofenil)azetidina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,03 (2H, d, J = 10,0 Hz), 4,99-4,89 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,5, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,7 Hz), 3,94 (4H, t, J = 7,4 Hz), 3,28-3,09 (2H, m), 2,46-2,36 (3H, m), 2,34-2,24 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 534 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 119

4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

#### 10 Etapa 1: Síntesis de 1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)piperidin-4-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó piperidin-4-ol en lugar de morfolina.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,36 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,93-3,87 (1H, m), 3,58 (2H, td, J = 13,0, 4,9 Hz), 3,40 (1H, s), 3,06-3,00 (2H, m), 2,21-2,10 (1H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,65-1,55 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 238 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 119

20 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)piperidin-4-ol en lugar de 1-etnilnaftaleno.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,19 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,57 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,98-4,89 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 3,85-3,78 (1H, m), 3,70-3,65 (2H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 3,08-3,00 (2H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m). CLEM (ESI) m/z 578 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 120

30 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó (3R)-1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)-pirrolidin-3-ol en lugar de 1-etnilnaftaleno.

35 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,55-4,51 (1H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 3,51-3,42 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,14 (3H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 121

40 4-Amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

#### 45 Etapa 1: Síntesis de (3S)-1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)-pirrolidin-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 23, excepto que se usó (S)-pirrolidin-3-ol en lugar de morfolina.

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,03 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,64-4,60 (1H, m), 3,51-3,43 (2H, m), 3,39 (1H, s), 3,34 (1H, td, J = 3,2, 9,0 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,22-2,12 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 224 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 121

55 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó (3S)-1-(4-etnil-3,5-difluorofenil)-pirrolidin-3-ol en lugar de 1-etnilnaftaleno.

60 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,97-4,89 (1H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,46-4,35 (1H, m), 4,03-3,96 (1H, m), 3,51-3,41 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,19-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,74 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 122

65 8-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

## Etapa 1:

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 8-etinil-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,17-8,12 (2H, m), 7,84 (1H, s), 6,77-6,64 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,88 (1H, dd,  $J = 18,7, 8,4$  Hz), 4,43 (2H, t,  $J = 4,2$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J = 8,6, 5,3$  Hz), 3,80 (1H, dd,  $J = 5,1, 3,3$  Hz), 3,25 (2H, t,  $J = 4,2$  Hz), 3,12-3,04 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,24-2,19 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,56 (1H, dd,  $J = 20,9, 11,0$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  532,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

Se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título como en la etapa 5 del ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,45 (1H, s), 8,24 (1H, s), 6,81-6,74 (2H, m), 4,98 (1H, dd,  $J = 19,1, 8,8$  Hz), 4,47 (2H, t,  $J = 4,2$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J = 9,0, 5,3$  Hz), 3,80 (1H, dd,  $J = 5,1, 2,9$  Hz), 3,27 (2H, t,  $J = 4,4$  Hz), 3,08 (1H, dd,  $J = 12,8, 6,6$  Hz), 2,93 (1H, dd,  $J = 12,5, 7,3$  Hz), 2,84 (3H, s), 2,29-2,22 (1H, m), 2,17-2,10 (1H, m), 1,58 (1H, dd,  $J = 20,7, 10,8$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  532,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 123

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-8-il)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 10 del ejemplo 93, excepto que se usó 1,1-dióxido de 8-etiniltiocromano en lugar de 1-etinilnaftaleno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,57 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 5,03-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,04-4,02 (1H, m), 3,56-3,53 (2H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 3,09 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 2,50-2,39 (3H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  547  $[\text{M}+\text{H}]$ .

Ejemplo 124

4-Amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]-7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(aminoetil)tetrahidrofuran-3-ol

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol en lugar de [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metanol.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,09 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,52 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz), 4,37 (1H, td,  $J = 6,6, 4,0$  Hz), 3,89 (1H, td,  $J = 7,0, 4,0$  Hz), 2,91 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,0$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 13,2, 7,0$  Hz), 2,66-2,59 (1H, m), 2,33 (1H, ddd,  $J = 13,9, 7,0, 3,7$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de N-[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilsulfamoil]carbamato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 1, excepto que se usó (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(aminoetil)tetrahidrofuran-3-ol en lugar de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 10,84 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,76-6,61 (2H, ma), 6,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 5,9$  Hz), 5,33 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz), 4,28-4,26 (1H, ma), 3,90-3,87 (1H, m), 3,16-3,10 (2H, m), 2,59-2,52 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 1,36 (9H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 124

Se suspendieron N-[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilsulfamoil]carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,072 mmol), 2-etinil-1,3-difluorobenceno (15 mg, 0,11 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, 0,014 mmol), yoduro de cobre (2,7 mg, 0,014 mmol) y diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante la noche. Después de eso, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,5 ml),

seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroforno), obteniendo de ese modo el compuesto del título (1,2 mg, 4 %) como un polvo blanco.

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,53-7,47 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,43 (1H, dd,  $J = 8,8, 5,6$  Hz), 5,35 (1H, d,  $J = 4,1$  Hz), 4,39-4,35 (1H, ma), 3,98-3,94 (1H, ma), 3,18-3,03 (2H, ma), 2,66-2,59 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 125

10 4-Amino-7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(1-naftil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 124, excepto que se usó 1-etinilnaftaleno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,39 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,96 (1H, sa), 7,94 (1H, sa), 7,85 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,67-7,46 (3H, m), 6,59 (1H, dd,  $J = 7,7, 6,2$  Hz), 4,62-4,59 (1H, m), 4,18-4,15 (1H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 2,77 (1H, ddd,  $J = 13,9, 7,7, 6,2$  Hz), 2,45 (1H, ddd,  $J = 13,9, 6,2, 2,9$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 126

25 4-[4-Amino-7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-(o-tolil)tiazol

30 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 2, excepto que se usó N-[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodopirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilsulfamoil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,66 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,49-7,35 (3H, m), 6,68 (1H, dd,  $J = 7,7, 6,2$  Hz), 4,61-4,58 (1H, m), 4,16 (1H, td,  $J = 5,9, 3,3$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 13,6, 4,0$  Hz), 3,39 (1H, dd,  $J = 13,6, 4,8$  Hz), 2,72-2,65 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,47 (1H, ddd,  $J = 13,6, 6,2, 3,3$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 127

40 4-Amino-5-[2-(2-etoxi-6-fluoro-fenil)etnil]-7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 3 del ejemplo 124, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

45  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37 (1H, ddd,  $J = 8,8, 8,4, 7,0$  Hz), 7,19 (1H, dd,  $J = 7,0, 5,5$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,91 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz), 6,57 (2H, s), 6,42 (1H, dd,  $J = 8,4, 5,5$  Hz), 5,37 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz), 4,37 (1H, sa), 4,22 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz), 3,99-3,93 (1H, m), 3,22-3,04 (2H, m), 2,67-2,61 (1H, m), 2,17 (1H, dd,  $J = 13,6, 5,5$  Hz), 1,37 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz). CLEM (ESI)  $m/z$  491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 128

50 4-Amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etnil]-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

55 Etapa 1: Síntesis de (((3aS,4R,6aR)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol

60 Se suspendieron (3aR,6aR)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (1,0 g, 2,36 mmol) y cloruro de cerio heptahidratado (881 mg, 2,36 mmol) en metanol (5 ml), y se añadió a lo mismo con agitación a 0 °C borohidruro de sodio (92 %, 146 mg, 3,54 mmol). Tras agitarse la mezcla a 0 °C durante 2 horas, se añadió a lo mismo agua (20 ml). Entonces se añadió a lo mismo ácido acético hasta que el pH del líquido de reacción se volvió de aproximadamente 5. Tras repartirse el líquido de reacción entre acetato de etilo y agua, se separó la fase orgánica. Se lavó secuencialmente la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (960 mg) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,66 (4H, m), 7,45-7,37 (6H, m), 5,85 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 6,2, 5,9 Hz), 4,58-4,55 (1H, ma), 4,39 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,7 Hz), 1,37 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,08 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 2: Síntesis de 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

10 Se disolvieron (3aS,4R,6aR)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il (960 mg, 2,26 mmol), 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (632 mg, 2,26 mmol) y trifenilfosfina (889 mg, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml). Entonces, se añadió a lo mismo gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (667 μl, 3,39 mmol) con agitación a 0 °C. Tras agitarse el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas, se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (1,33 g) como una sustancia amorfa incolora.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (1H, s), 7,72-7,69 (4H, m), 7,49-7,39 (6H, m), 7,15 (1H, s), 5,88-5,86 (1H, ma), 5,84-5,82 (1H, ma), 5,21 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 14,7 Hz), 1,44 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,11 (9H, s). CLEM (ESI) m/z 687 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 3: Síntesis de ((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

25 Se suspendió 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16,2 g, 23,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y amoniaco acuoso (28 %, 50 ml), seguido por calentamiento con agitación a 100 °C durante 24 horas en un recipiente resistente a la presión. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se añadió al residuo tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió a lo mismo fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución en tetrahidrofurano 1 M, 47 ml) con agitación a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras repartirse la disolución de reacción entre acetato de etilo y agua, se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con solución salina saturada, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (7,4 g) como un sólido de color blanco lechoso.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,12 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,63 (2H, sa), 5,63-5,61 (1H, ma), 5,59-5,59 (1H, ma), 5,29 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 5,7, 5,5 Hz), 4,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,13 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,36 (3H, s), 1,25 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa 4: Síntesis de (((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(sulfamoil)carbamato de terc-butilo

40 Se disolvieron ((3aR, 6R,6aS)-6-(4-Amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (100 mg, 0,233 mmol), sulfamoilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,30 mmol) y trifenilfosfina (92 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Entonces, se añadió a lo mismo gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (69 μl, 0,35 mmol) con agitación a 0 °C. Tras agitarse el líquido de reacción durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo, se añadió a lo mismo metanol (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (60 mg) como una sustancia amorfa incolora.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36-6,07 (4H, ma), 5,81 (1H, sa), 5,69 (1H, sa), 5,32 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,66-4,52 (3H, m), 1,55 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,34 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 607 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Etapa 5: Síntesis del compuesto del ejemplo 128

55 Se suspendieron (((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)(sulfamoil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,099 mmol), 2-etinil-1,3-difluorobenceno (27,3 mg, 0,198 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,5 mg, 0,005 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,0053 mmol) y diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (0,7 ml). Tras agitarse la disolución de reacción a 50 °C durante 1 hora, se concentró el líquido de reacción, y se purificó el residuo de manera aproximada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo). Se disolvió el residuo obtenido a temperatura ambiente en acetonitrilo (0,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrarse el líquido de reacción, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo),

obteniendo de ese modo el compuesto del título (5,7 mg, 12 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,45-7,38 (1H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 5,94 (1H, sa), 5,63 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,27 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 16,5 Hz). CLEM (ESI) m/z 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 129

4-Amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluoro-fenil)etiril]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 5 del ejemplo 128, excepto que se usó 1-etoxi-2-etinil-3-fluorobenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,14 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, ddd, J = 8,8, 8,4, 6,6 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, sa), 5,61 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 5,5, 4,8 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,94 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,91 (1H, d, J = 16,1 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (ESI) m/z 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 130

4-Amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etiril]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 5 del ejemplo 128, excepto que se usó 2-etinil-1-fluoro-3-metanosulfanilbenceno en lugar de 2-etinil-1,3-difluorobenceno.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 6,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,64 (2H, s), 5,74 (1H, s), 5,56 (1H, sa), 5,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,48 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,11-4,06 (1H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 2,55 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 131

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-(2-feniletinil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo

Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(feniletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

Se suspendieron [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metanol (1 g, 2,3 mmol), fenilacetileno (354 mg, 3,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (161 mg, 0,23 mmol) y yoduro de cobre (44 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Entonces, se realizó una purga con nitrógeno, y después se añadió a lo mismo diisopropiletilamina (0,78 ml, 4,6 mmol), se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con cloroformo, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (800 mg, 85 %) como una sustancia amorfa amarilla.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, s), 7,51-7,49 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,85-5,72 (2H, sa), 5,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,24 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,12-5,09 (1H, m), 4,52-4,50 (1H, sa), 4,00-3,96 (1H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,37 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(feniletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

Se disolvió ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(feniletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (50 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). Entonces, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente trietilamina (0,084 ml, 0,59 mmol), y se añadió a lo mismo un baño de hielo cloruro de sulfamoilo (disolución en acetonitrilo 0,5 M, 0,27 ml). Tras agitarse la mezcla resultante durante 40 minutos en un baño de hielo, se eliminó el disolvente por destilación. Entonces, se añadieron a lo mismo cloroformo y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la fase acuosa con una mezcla líquida de cloroformo/metanol = 5/1. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación del disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (39 mg, 67 %) como una sustancia amorfa amarilla.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (1H, s), 7,52-7,49 (2H, m), 7,37-7,36 (3H, m), 7,30 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,72-5,68 (2H, sa), 5,35 (1H, dd, J = 6,3, 2,9 Hz), 5,13-5,11 (1H, m), 4,50-4,43 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,39 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 131

Se disolvió sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(feniletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (380 mg, 0,79 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml), y se añadió a lo mismo una disolución mixta (9,5 ml) de ácido trifluoroacético/agua = 4/1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se añadió metanol, y se eliminó el disolvente por destilación de nuevo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (323 mg, 92 %) como un polvo blanco.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,55-7,52 (2H, m), 7,39-7,37 (3H, m), 6,22 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,90-4,80 (1H, m), 4,47-4,26 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 132

20

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydrofuran-2-il]metilo

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 131, excepto que se usó 2-etinil-1,3-difluorobenceno en lugar de fenilacetileno.

25

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,20 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,55-7,50 (1H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 6,45-6,37 (2H, sa), 6,13 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,47-4,43 (1H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,20-4,09 (5H, m). CLEM (ESI) m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 133

30

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-[2-(1-naftil)etinil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydrofuran-2-il]metilo

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 131, excepto que se usó 1-etinilnaftaleno en lugar de fenilacetileno.

35

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, s), 7,94-7,90 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,69-7,48 (3H, m), 6,29 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,52-4,26 (4H, m). CLEM (ESI) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

40

#### Ejemplo 134

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-[4-amino-5-(2-feniletinil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxi-tetrahydrofuran-2-il]metilo

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 131, excepto que se usó (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ol en lugar de [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metanol.

45

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,54-7,52 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 6,65 (1H, dd, J = 7,8, 6,1 Hz), 4,57-4,55 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 11,0, 3,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 11,0, 3,9 Hz), 4,18 (1H, td, J = 3,2, 3,9 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 13,7, 7,8, 6,1 Hz), 2,39 (1H, ddd, J = 13,7, 6,1, 3,2 Hz). CLEM (ESI) m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

50

#### Ejemplo 135

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-[4-amino-5-(1-bencilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxi-tetrahydrofuran-2-il]metilo

55

Etapa 1: Síntesis de (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ol

60

Se suspendieron (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ol (100 mg, 0,265 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (15,3 mg, 0,013 mmol) y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (98 mg, 0,34 mmol) en una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,66 ml) y 1,2-dimetoxietano (2 ml), seguido por agitación a 100 °C durante 3 horas. Se repartió la disolución de reacción entre acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica con agua, seguido por concentración. Se purificó el residuo

65



mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el producto objetivo (66 mg, 61 %) como un aceite amarillo.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, sa), 7,59 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,38-7,32 (3H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,24 (1H, dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz), 5,42-5,38 (2H, m), 5,32 (2H, s), 4,71 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz), 4,15 (1H, s), 3,91 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz), 3,75 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz), 3,05-2,98 (1H, m), 2,25 (1H, dd,  $J = 12,8, 5,5$  Hz). EMBR (ESI)  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 135

10 Se disolvió (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (53 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Entonces, se añadió a lo mismo a temperatura ambiente 1-aza-4-azoniabencil[2.2.2]octan-4-ilsulfonil(terc-butoxicarbonil)azanido: monoclóhidrato de  
15 la disolución de reacción a 40 °C durante la noche, se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) al líquido de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (4,7 mg, 7 %) como un sólido blanco lechoso.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,37-7,28 (5H, m), 6,71 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,39 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, ma), 4,29-4,28 (2H, ma), 4,18-4,15 (1H, ma), 2,62-2,55 (1H, m), 2,39-2,35 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 136

25 Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[4-amino-5-(1-bencilpirazol-4-il)pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

30 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 135, excepto que se usó ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol en lugar de (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,10 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,37-7,21 (6H, m), 5,39 (2H, s), 5,07-4,98 (1H, m), 4,32 (1H, dd,  $J = 8,2, 5,7$  Hz), 4,25 (2H, d,  $J = 4,9$  Hz), 4,05 (1H, dd,  $J = 5,7, 3,5$  Hz), 2,48-2,34 (2H, m), 1,82-1,76 (1H, m). CLEM (ESI)  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 137

40 Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-[4-amino-5-[1-[(3,4-dimetilfenil)metil]pirazol-4-il]pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

Etapa 1: Síntesis de 1-(3,4-dimetilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

45 Se suspendieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,2 mmol), carbonato de cesio (2,18 g, 6,7 mmol) y cloruro de 3,4-dimetilbencilo (0,98 ml, 6,7 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se retiró por filtración el sólido a través de Celite, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano), obteniendo de ese modo el compuesto del título (1,29 g, 80 %) como un aceite de color amarillo claro.

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,14-6,97 (3H, m), 5,21 (2H, s), 2,25 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,29 (12H, s). EMBR (ESI)  $m/z$  313  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 137

55 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 135, excepto que se usó 1-(3,4-dimetilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,11 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,70 (1H, dd,  $J = 7,9, 6,2$  Hz), 5,29 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, m), 4,28 (2H, m), 4,16 (1H, m), 3,60 (1H, dd,  $J = 14,1, 7,1$  Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,23 (3H, s). CLEM (ESI)  $m/z$  514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 138

65

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[4-Amino-5-[1-[(3,4-dimetilfenil)metil]pirazol-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo

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

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2, etapa 5 y etapa 7 del ejemplo 93, excepto que se usó (1S,2R,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol en lugar de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3aHciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,06 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,64 (2H, sa), 5,23-5,14 (1H, m), 4,73 (1H, sa), 4,61 (1H, sa), 4,01 (1H, m), 3,48-3,44 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 2,23-2,16 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,96-1,85 (2H, m), 1,58-1,50 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 375 [M+H] $^+$ .

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 138

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 135, excepto que se usaron (1S,2R,4R)-4-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol y 1-(3,4-dimetilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,10 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,39-5,31 (1H, m), 5,29 (2H, s), 4,30-4,20 (3H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 2,38-2,15 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,87-1,79 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 512 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 139

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-[4-amino-5-[2-(o-tolil)tiazol-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 135, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(o-tolil)tiazol en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,07 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,62-4,59 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 6,1, 3,2 Hz), 2,59-2,56 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,46-2,41 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 503 [M+H] $^+$ .

#### Ejemplo 140

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfonil-6-fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Síntesis de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2-(etil)tiol)-6-fluorofenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo

Se suspendieron N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo (39 mg, 0,064 mmol), etil(2-etnil-3-fluorofenil)sulfano (23 mg, 0,13 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,5 mg, 0,0064 mmol), yoduro de cobre (1,2 mg, 0,0064 mmol) y diisopropiletilamina (0,022 ml, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras agitarse la disolución de reacción a 50 °C durante 3 horas, se eliminó el disolvente por destilación, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (28 mg, 66 %) como un polvo amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,24-7,20 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,74-6,59 (2H, ma), 5,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 6,2, 4,8 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 6,2, 2,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,72-3,66 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,02 (3H, q, J = 7,3 Hz), 1,61 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, s).

Etapa 2: Síntesis del compuesto del ejemplo 140

Se suspendió N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2-(etil)tiol)-6-fluorofenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo (55 mg, 0,0829 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) mientras se añadió a lo mismo oxona (102 mg, 0,166 mmol). Tras agitarse el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se repartió la disolución de reacción entre acetato de etilo y agua, y se extrajo la fase orgánica. Tras eliminarse por destilación el disolvente, se añadieron secuencialmente al residuo acetonitrilo (0,5 ml), agua (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml), y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró el líquido de reacción, y se

purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: metanol/cloroformo), obteniendo de ese modo el compuesto del título (20 mg) como un sólido de color amarillo claro.

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,1, 5,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, sa), 4,62-4,58 (1H, m), 4,09-4,07 (1H, ma), 4,05-4,02 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,22-3,17 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 141

4-Amino-5-[2-(4-benciloxi-2-metilsulfonil-fenil)etnil]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Etapa 1: (5-(Benciloxi)-2-yodofenil)(metil)sulfano

Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 1 del ejemplo 76, excepto que se usó 4-yodo-3-(metilsulfanil)fenol en lugar de 2-bromopirimidin-5-ol.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43-7,34 (5H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 5,06 (2H, s), 3,63 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntesis de (5-(benciloxi)-2-etnilfenil)(metil)sulfano

25 Se obtuvo el compuesto del título como en la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 76, excepto que se usó (5-(benciloxi)-2-yodofenil)(metil)sulfano en lugar de 5-(benciloxi)-2-bromopirimidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,41-7,34 (6H, m), 6,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 5,08 (2H, s), 3,39 (1H, s), 2,45 (3H, s). CLEM (ESI) m/z 255  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Etapa 3: Síntesis del compuesto del ejemplo 141

Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 140, excepto que se usó (5-(benciloxi)-2-etnilfenil)(metil)sulfano en lugar de etil(2-etnil-3-fluorofenil)sulfano.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,42-7,32 (4H, m), 5,23 (2H, s), 5,05-4,95 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,27-3,12 (2H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). CLEM (ESI) m/z 627  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 40 Ejemplo 142

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-etilsulfonil-6-fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina

45 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 140, excepto que se usó N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo en lugar de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo.

50  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 6,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,50 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,27-4,22 (1H, m), 4,08 (1H, q, J = 5,3 Hz), 3,79-3,76 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,10-3,03 (1H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,24-2,17 (1H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz). CLEM (ESI) m/z 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 55 Ejemplo 143

4-Amino-5-[2-(2-etilsulfonil-6-fluorofenil)etnil]-7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina

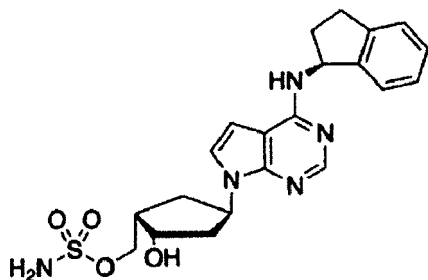
60 Se obtuvo el compuesto del título como en el ejemplo 140, excepto que se usó N-[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-yodopirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilsulfamoil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamoilcarbamato de terc-butilo.

65  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,18 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,56 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 4,37 (1H, sa), 3,97 (1H, td, J = 2,0, 4,6 Hz), 3,50 (2H, q, J =

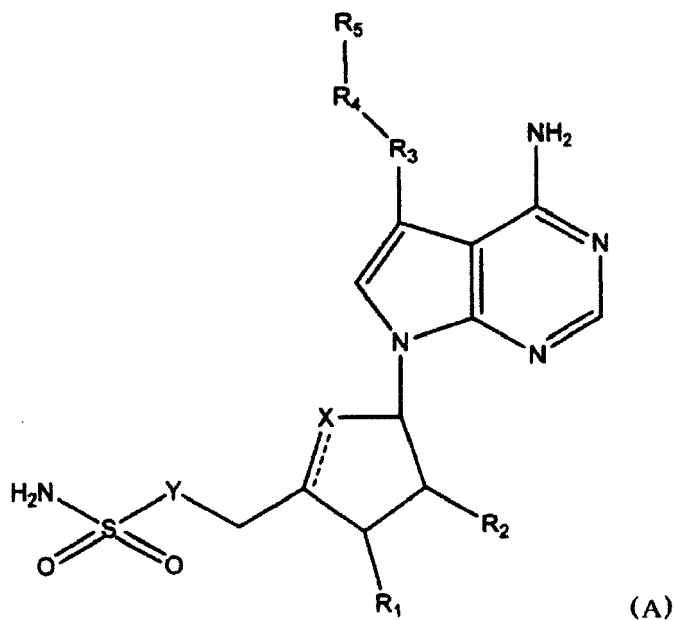
7,4 Hz), 3,20-3,14 (1H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 2,71-2,62 (1H, m), 2,21-2,16 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz). CLEM (ESI) m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo comparativo

5 Se obtuvo N-[(1S)-1-indanil]-7-[(1R)-3 $\alpha$ -hidroxi-4 $\alpha$ -(sulfamoiloximetil)ciclopentil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (MLN4924) realizando la síntesis según el método divulgado en documento de patente 1.



Las tablas siguientes muestran las fórmulas estructurales de los compuestos de ejemplo de la presente solicitud.



15 Tabla 1

	----- -----	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 1	sencillo	O	NH	OH	OH	≡	enlace	
Ejemplo 2	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 3	sencillo	O	NH	OH	OH	≡	enlace	
Ejemplo 4	sencillo	O	NH	OH	OH	≡	enlace	

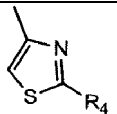
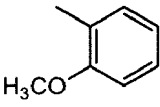

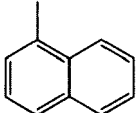

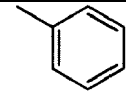

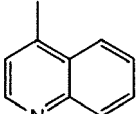

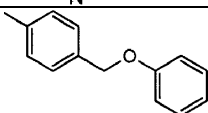


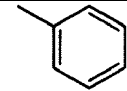


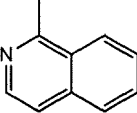
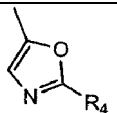
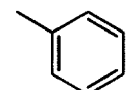

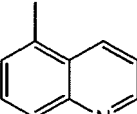

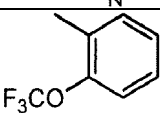
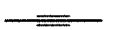
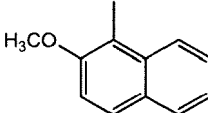

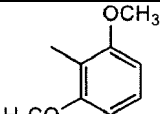

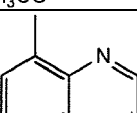

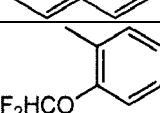
Ejemplo 5	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 6	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 7	sencillo	O	NH	OH	OH		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 8	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 9	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 10	sencillo	O	NH	OH	OH			

Tabla 2

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 11	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 12	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 13	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 14	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 15	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 16	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 17	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 18	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

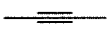
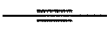
Ejemplo 19	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 20	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 3


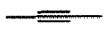
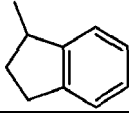
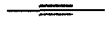
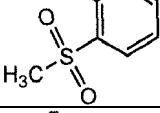

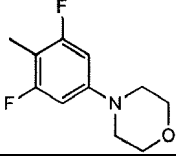
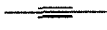
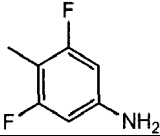

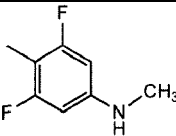

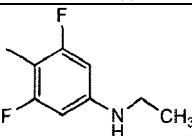
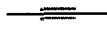
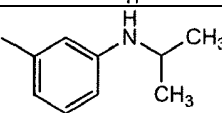
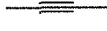
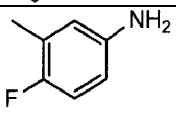
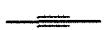
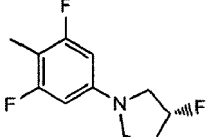

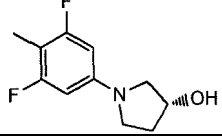
		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 21	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 22	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 23	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 24	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 25	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 26	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 27	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 28	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 29	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 30	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 4

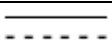

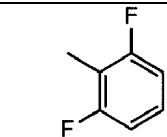

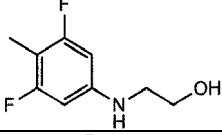

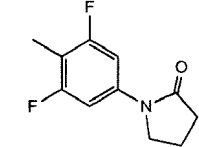

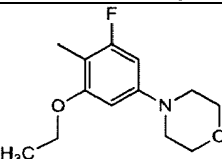

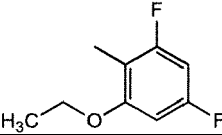

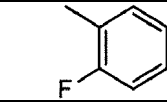

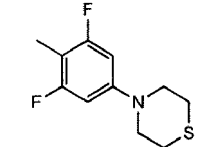
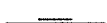
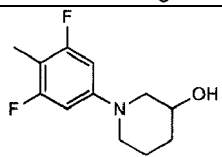

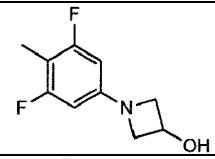

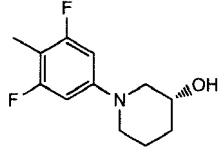

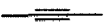
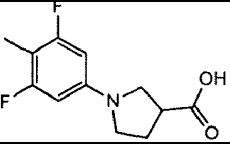
		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 31	sencillo	O	NH	OH	OH		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 32	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 33	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 34	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 35	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 36	sencillo	O	NH	OH	OH		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 37	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 38	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 39	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 40	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 5

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 41	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

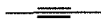
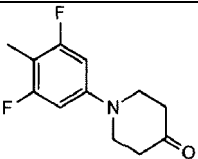
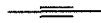
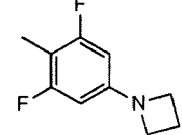
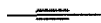
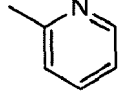

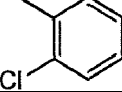
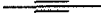
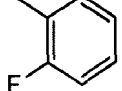

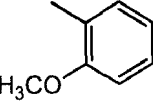

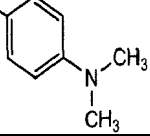
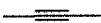
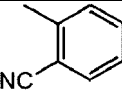
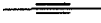
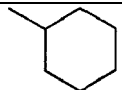

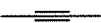
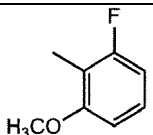
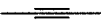
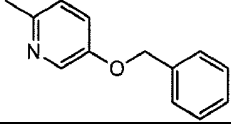
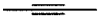
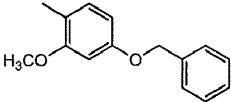
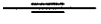
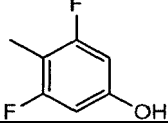

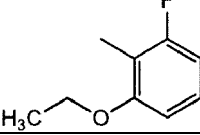
Ejemplo 42	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 43	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 44	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 45	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 46	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 47	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 48	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 49	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 50	sencillo	O	NH	OH	OH		-CH <sub>2</sub> -	

Tabla 6

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 51	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 52	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 53	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 54	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 55	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	




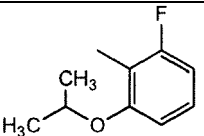

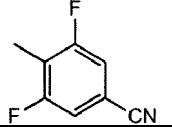

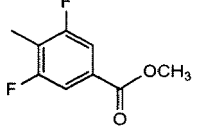

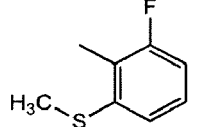

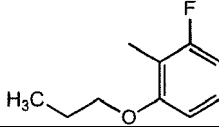


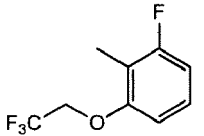

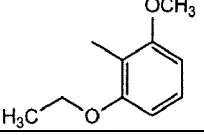

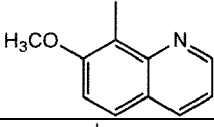

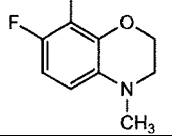

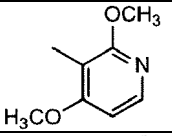

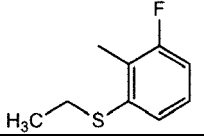

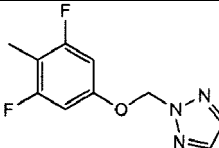
Ejemplo 56	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 57	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 58	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 59	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 60	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 7

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 61	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 62	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 63	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 64	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 65	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 66	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 67	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	


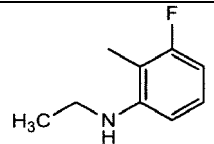

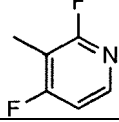

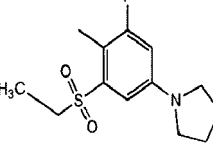


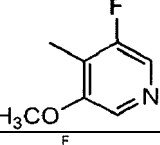

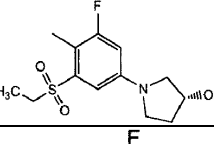

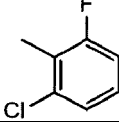

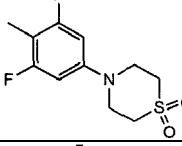

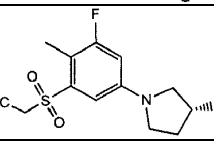

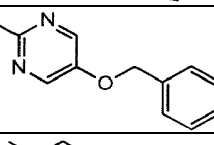

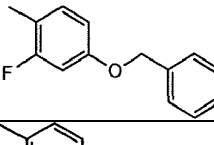

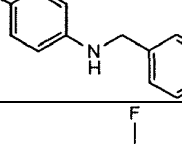

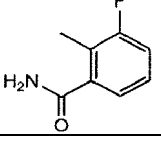
Ejemplo 68	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 69	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 70	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 8

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 71	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 72	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 73	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 74	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 75	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 76	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 77	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 78	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 79	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	


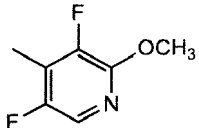
Ejemplo 80	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
------------	----------	---	----	----	----	---	--------	---

Tabla 9

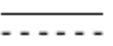

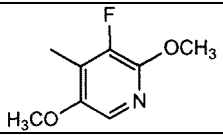

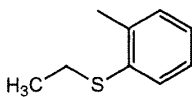

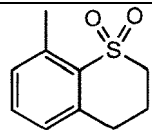

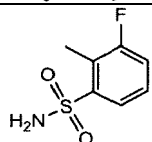

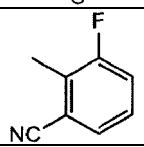

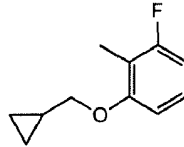

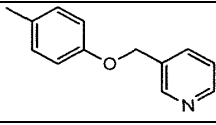

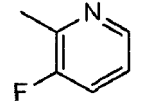

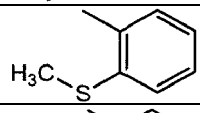

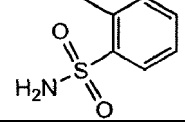
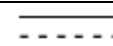

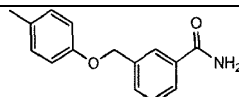
		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 81	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 82	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 83	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 84	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 85	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 86	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 87	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 88	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 89	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 90	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 10

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 91	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	


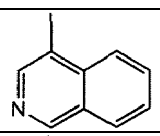

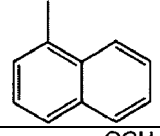

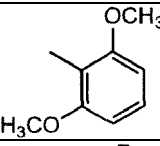

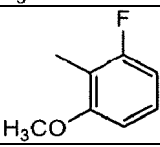

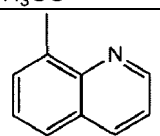

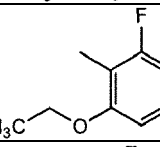

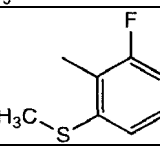

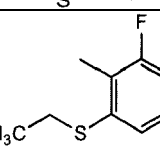

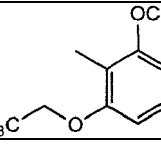


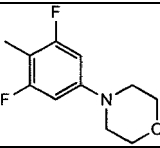

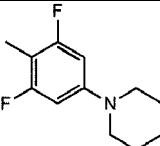

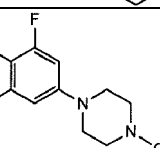
Ejemplo 92	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 93	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 94	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 95	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 96	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 97	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 98	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 99	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 100	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 11

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 101	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 102	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 103	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	


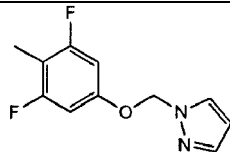

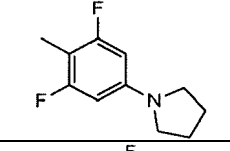

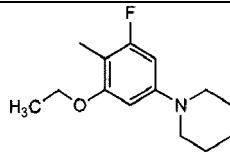

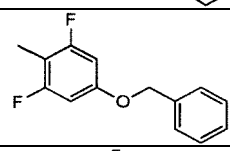

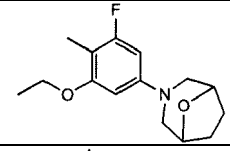

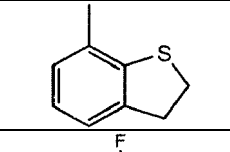

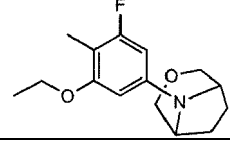
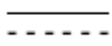

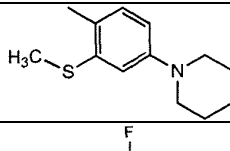

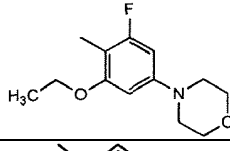

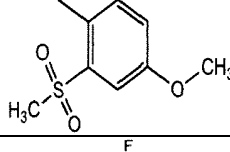

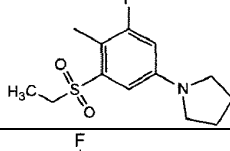

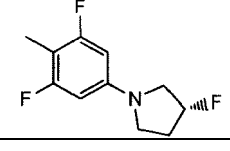
Ejemplo 104	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 105	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 106	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 107	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 108	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 109	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 110	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 12

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 111	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 112	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 113	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 114	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 115	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	


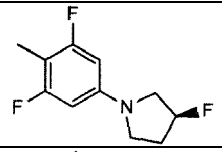
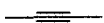
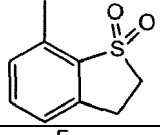

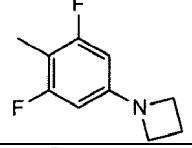
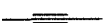
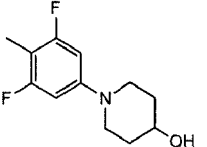

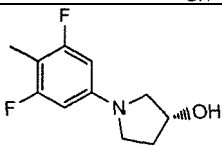


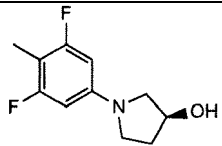

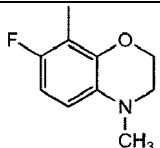
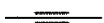
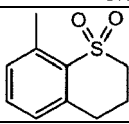
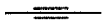
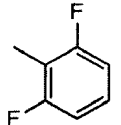
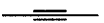
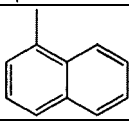
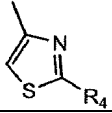
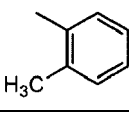

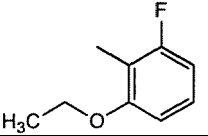
Ejemplo 116	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 117	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 118	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 119	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 120	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 13

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 121	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 122	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 123	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 124	sencillo	O	NH	OH	H		enlace	
Ejemplo 125	sencillo	O	NH	OH	H		enlace	
Ejemplo 126	sencillo	O	NH	OH	H		enlace	
Ejemplo 127	sencillo	O	NH	OH	H		enlace	


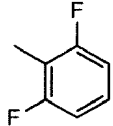

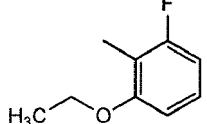

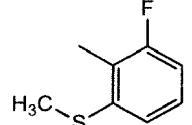
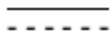

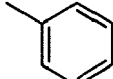

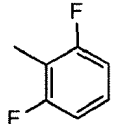

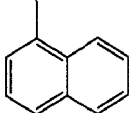

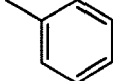
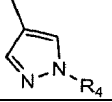
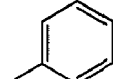
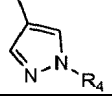
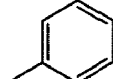
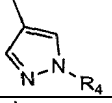
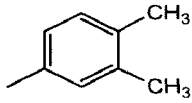
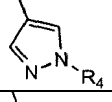
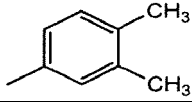
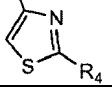
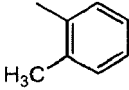

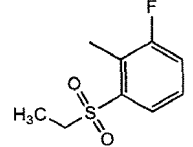


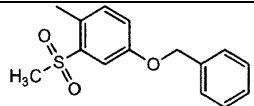

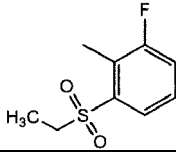

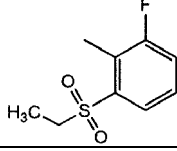
Ejemplo 128	doble	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 129	doble	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 130	doble	C	NH	OH	OH		enlace	

Tabla 14

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ejemplo 131	sencillo	O	O	OH	OH		enlace	
Ejemplo 132	sencillo	O	O	OH	OH		enlace	
Ejemplo 133	sencillo	O	O	OH	OH		enlace	
Ejemplo 134	sencillo	O	O	OH	H		enlace	
Ejemplo 135	sencillo	O	O	OH	H		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 136	sencillo	C	O	OH	OH		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 137	sencillo	O	O	OH	H		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 138	sencillo	C	O	OH	H		-CH <sub>2</sub> -	
Ejemplo 139	sencillo	O	O	OH	H		enlace	
Ejemplo 140	sencillo	O	NH	OH	OH		enlace	

5 Tabla 15

		X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
--	---	---	---	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Ejemplo 141	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 142	sencillo	C	NH	OH	OH		enlace	
Ejemplo 143	sencillo	O	NH	OH	H		enlace	

Ejemplo de prueba 1: Actividad inhibidora de la conjugación de Nedd8

5 Se preparó una disolución de NAE purificada (heterodímero de APPBP1 y UBA3) de la siguiente manera. Se insertó la región del gen de APPBP1 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NM\_003905) correspondiente a los aminoácidos 1 a 534 de la proteína APPBP1 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NP\_003896, longitud completa: 534 aminoácidos) en pBacPAK9 (producido por Clontech) para construir un plásmido pBacPAK9-APPBP1 para la expresión de la proteína de longitud completa APPBP1 que tenía una etiqueta de His y una secuencia de reconocimiento de proteasa del VGT en el extremo N-terminal. A continuación, se insertó la región del gen de UBA3 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NM\_003968) correspondiente a los aminoácidos 1 a 463 de la proteína UBA3 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NP\_003959, longitud completa: 463 aminoácidos) en pBacPAK9 para construir un plásmido pBacPAK9-UBA3 para la expresión de la proteína de longitud completa UBA3. Se cotransfectaron pBacPAK9-APPBP1 o pBacPAK9-UBA3, y ADN de BacPAK6 en células de insecto (Sf9, producidas por Clontech) para producir un baculovirus recombinante que contenía el gen de APPBP1 o de UBA3. Se mezcló el baculovirus recombinante con el gen de APPBP1 con el baculovirus recombinante con el gen de UBA3, y se usó la mezcla resultante para infectar células Sf9. Se incubaron las células Sf9 infectadas con baculovirus a 28 °C con agitación durante 72 horas en medio de insecto de Grace (producido por Gibco), y se suspendieron las células recogidas en un tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, NaCl 200 mM y glicerol al 10 % (pH 7,4)), seguido por sonicación. Se centrifugó la disolución de células sonicadas (40.000 x g, durante 30 minutos) para obtener el sobrenadante como un extracto en bruto. Se fraccionó el extracto en bruto en una columna HisTrap HP (producida por GE Healthcare) y una columna TALON Superflow (producida por Clontech), seguido por la adición de una proteasa del VGT. Entonces, se realizó una reacción de escisión de la etiqueta de His a 4 °C durante la noche. Se sometió la disolución resultante a cromatografía en columna TALON Superflow, y se recogió la fracción no adsorbida. Se aplicó esta fracción a una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 75 equilibrada con Tris-HCl 50 mM, NaCl 200 mM y glicerol al 10 % (pH 7,4), y se fraccionó. Se concentró una fracción que contenía un complejo APPBP1/UBA3 para obtener una disolución de NAE purificada. La purificación anterior se llevó a cabo enteramente a 4 °C. La disolución de NAE purificada se almacenó a -80 °C hasta su uso.

30 Se preparó una disolución de GST-UBC12 purificada de la siguiente manera. Se insertó la región del gen de UBC12 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NM\_003969) correspondiente a los aminoácidos 1 a 183 de la proteína UBC12 humana (número de secuencia de referencia de NCBI: NP\_003960, longitud completa: 183 aminoácidos) en pGEX-4T-2 (producido por GE Healthcare) para construir un plásmido pGEX-UBC12 para la expresión de la proteína de longitud completa UBC12 que tenía una etiqueta de GST en el extremo N-terminal. Se introdujo pGEX-UBC12 en *Escherichia coli* (BL21 (DE3), producida por Stratagene), seguido por cultivo a 37 °C durante 2 horas en presencia de isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido 1 mM (producido por Sigma-Aldrich). Se suspendieron las *Escherichia coli* recogidas en PBS, seguido por sonicación. Se centrifugó la disolución de células sonicadas (40.000 x g, durante 5 minutos) para obtener el sobrenadante como un extracto en bruto. Se añadió un portador de glutatión Sepharose 4B (producido por GE Healthcare) al extracto en bruto, y se eluyó con Tris-HCl 50 mM (pH 7,9), NaCl 150 mM y una disolución de glutatión reducida 10 mM, seguido por diálisis con HEPES 50 mM (pH 7,5) y una disolución de BSA al 0,05 % para obtener una disolución de GST-UBC12 purificada. Se dividió la disolución de GST-UBC12 purificada y se almacenó a -80 °C hasta su uso.

45 Se midió la actividad inhibidora de la conjugación de Nedd8 usando un sistema de ensayo AlphaScreen. Se diluyó cada una de la disolución de NAE y la disolución de GST-UBC12 purificadas con un tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05 %) y se añadió a una placa de 384 pocillos (n.º 3673, producida por Corning) que contenía el compuesto de prueba. Tras la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a las mismas una disolución obtenida diluyendo ATP y biotina-Nedd8 (producidos por Boston Biochem) con el tampón de ensayo, seguido por reacción durante 90 minutos.

50 Se añadió mezcla de detección (HEPES 50 mM (pH 7,5), BSA al 0,05 %, perlas aceptoras anti-GST 0,04 mg/ml,



perlas donadoras de estreptavidina 0,04 mg/ml) (n.º 6760603M, producidas por Perkin Elmer) a cada pocillo en la misma cantidad que la de la disolución de reacción. Entonces, tras la reacción en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 1 hora, se midió la intensidad de fluorescencia usando un lector de placas con múltiples marcadores EnVision (producido por Perkin Elmer). Se determinó la tasa de inhibición de la nedilación (%) lograda por el compuesto de la presente invención mediante la ecuación (ecuación A) a continuación usando la señal de fluorescencia de un grupo libre del compuesto de prueba como control positivo, y la señal de fluorescencia del grupo libre de compuesto de prueba y de ATP como control negativo. Se calculó la concentración a la que se redujo la concentración de Nedd8 con la adición de cada compuesto hasta el 50 % del control (CI<sub>50</sub> (µM)) y se usó como índice relativo de la actividad inhibitoria de la conjugación de Nedd8.

Tasa de inhibición (%) = 100 – (T-B) / (C-B) x 100 (ecuación A)

T: Señal en un pocillo al que se le añadió un compuesto de prueba

C: Señal en un pocillo al que no se le añadió un compuesto de prueba

B: Señal en un pocillo al que no se le añadieron ni un compuesto de prueba ni ATP

La tabla 16 a continuación muestra los resultados.

Tabla 16

	CI <sub>50</sub> (µM)		CI <sub>50</sub> (µM)		CI <sub>50</sub> (µM)		CI <sub>50</sub> (µM)
Ejemplo 1	≤0,0030	Ejemplo 42	0,0043	Ejemplo 75	≤0,0030	Ejemplo 114	≤0,0030
Ejemplo 2	0,0071	Ejemplo 43	0,0076	Ejemplo 76	0,0051	Ejemplo 115	0,004
Ejemplo 8	0,029	Ejemplo 44	0,029	Ejemplo 79	0,0032	Ejemplo 116	0,0051
Ejemplo 10	0,024	Ejemplo 46	0,013	Ejemplo 80	0,014	Ejemplo 117	0,0043
Ejemplo 11	0,0078	Ejemplo 47	0,0093	Ejemplo 81	0,0056	Ejemplo 118	0,0068
Ejemplo 16	0,0096	Ejemplo 49	0,018	Ejemplo 82	0,01	Ejemplo 119	0,0042
Ejemplo 17	0,0054	Ejemplo 51	0,0035	Ejemplo 83	0,019	Ejemplo 120	0,0043
Ejemplo 18	0,027	Ejemplo 52	0,008	Ejemplo 84	0,0097	Ejemplo 121	0,0062
Ejemplo 19	0,028	Ejemplo 54	0,0045	Ejemplo 86	0,0054	Ejemplo 122	0,02
Ejemplo 20	0,0091	Ejemplo 55	≤0,0030	Ejemplo 88	0,018	Ejemplo 123	0,0091
Ejemplo 21	0,015	Ejemplo 56	0,0053	Ejemplo 89	0,011	Ejemplo 127	0,019
Ejemplo 22	≤0,0030	Ejemplo 57	0,0058	Ejemplo 90	0,0056	Ejemplo 128	0,0033
Ejemplo 23	≤0,0030	Ejemplo 58	≤0,0030	Ejemplo 91	0,018	Ejemplo 129	≤0,0030
Ejemplo 24	≤0,0030	Ejemplo 59	0,0085	Ejemplo 94	0,021	Ejemplo 130	0,004
Ejemplo 25	0,0048	Ejemplo 60	0,0085	Ejemplo 95	0,013	Ejemplo 131	≤0,0030
Ejemplo 26	0,012	Ejemplo 61	0,0038	Ejemplo 96	0,0092	Ejemplo 132	≤0,0030
Ejemplo 29	0,0071	Ejemplo 62	0,016	Ejemplo 97	0,0088	Ejemplo 133	0,025
Ejemplo 30	0,027	Ejemplo 63	0,011	Ejemplo 98	0,0083	Ejemplo 134	0,018
Ejemplo 33	≤0,0030	Ejemplo 64	0,0094	Ejemplo 99	0,019	Ejemplo 136	0,012
Ejemplo 34	0,024	Ejemplo 66	0,0071	Ejemplo 101	0,0076	Ejemplo 137	0,019
Ejemplo 35	0,0041	Ejemplo 67	0,0085	Ejemplo 103	0,013	Ejemplo 138	0,0065
Ejemplo 37	0,011	Ejemplo 69	0,015	Ejemplo 104	0,0089	Ejemplo 139	0,017
Ejemplo 38	0,0035	Ejemplo 70	0,013	Ejemplo 106	0,028	Ejemplo 142	0,009
Ejemplo 39	≤0,0030	Ejemplo 71	0,014	Ejemplo 110	0,013	Ejemplo 143	0,024
Ejemplo 40	≤0,0030	Ejemplo 72	0,0044	Ejemplo 112	0,015	Ejemplo comparativo	0,033
Ejemplo 41	≤0,0030	Ejemplo 74	≤0,0030	Ejemplo 113	≤0,0030		

Estos resultados muestran que los compuestos de la presente invención mostraron una actividad inhibitoria de la conjugación de Nedd8 excelente, en comparación con el ejemplo comparativo.

Ejemplo de prueba 2: Inhibición del crecimiento celular 1

Se determinó la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir el crecimiento celular cuantificando el ATP de células viables usando un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo™ (n.º G7573, producido por Promega, Inc.). Se sembraron las líneas celulares de leucemia linfoblástica de células T aguda humana CCRF-CEM (distribuidas por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (actualmente Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)) en una placa de 96 pocillos (n.º 165305, producida por Thermo Scientific Nunc) a una concentración de 1.000 células/100 µl de medio por pocillo. Se cultivaron las células en un incubador con el 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C durante la noche, y se añadió el compuesto de prueba a las mismas, seguido por cultivo durante otras 72 horas. Se añadió a cada pocillo un reactivo del ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo™ en una cantidad igual a la del medio, se

5 agitó durante 5 minutos en un agitador en condiciones de sombra, y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se midió la intensidad de luminiscencia usando un lector de microplacas (EnSpire™ Multimode Plate Reader, producido por PerkinElmer Japan Co., Ltd.), y se usó como índice del número de células viables en cada pocillo. Se determinó la tasa de inhibición del crecimiento celular (%) lograda por el compuesto de la presente invención mediante la siguiente ecuación (ecuación B) usando la intensidad de luminiscencia de un grupo no tratado con fármaco (control) como control. Se calculó la concentración a la que se reduce el número de células con la adición de cada compuesto hasta el 50 % del control (CI<sub>50</sub> (μM)).

10 Tasa de inhibición (%) = (C-T) / C x 100 (ecuación B)

T: Intensidad de luminiscencia en un pocillo al que se le añadió un compuesto de prueba

C: Intensidad de luminiscencia en un pocillo al que no se le añadió una sustancia de prueba

15 La tabla 17 a continuación muestra los resultados.

Tabla 17

	CCRF-CEM		CCRF-CEM
	CI <sub>50</sub> (μM)		CI <sub>50</sub> (μM)
Ejemplo 1	0,0062	Ejemplo 66	0,0043
Ejemplo 24	0,0027	Ejemplo 70	0,015
Ejemplo 25	0,0017	Ejemplo 71	0,045
Ejemplo 29	0,004	Ejemplo 72	0,088
Ejemplo 31	0,6	Ejemplo 73	0,071
Ejemplo 32	2,5	Ejemplo 74	0,16
Ejemplo 33	0,037	Ejemplo 83	0,056
Ejemplo 34	0,0061	Ejemplo 84	0,23
Ejemplo 35	0,002	Ejemplo 85	0,038
Ejemplo 36	0,25	Ejemplo 86	0,0055
Ejemplo 37	0,006	Ejemplo 97	0,0031
Ejemplo 38	0,014	Ejemplo 98	0,0073
Ejemplo 39	0,0078	Ejemplo 120	0,035
Ejemplo 40	0,019	Ejemplo 122	0,0088
Ejemplo 43	0,0027	Ejemplo 123	0,097
Ejemplo 55	0,0022	Ejemplo 129	0,0021
Ejemplo 60	0,0051	Ejemplo 130	0,0032
Ejemplo 61	0,003	Ejemplo 132	0,0018
Ejemplo 64	0,0058	Ejemplo comparativo	0,089

20 Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención inhibieron el crecimiento de las líneas celulares de leucemia humana CCRF-CEM.

Ejemplo de prueba 3: Inhibición de la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica II

25 Se midió la inhibición de la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica II midiendo la actividad esterasa en la que la anhidrasa carbónica II degrada acetato de 4-nitrofenilo (4-NPA) (producido por Sigma-Aldrich). Se diluyó una disolución de anhidrasa carbónica II purificada (C6624, producida por Sigma-Aldrich) con un tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5)) hasta 100 nM, y se añadieron 50 μl de la disolución resultante a una placa de 96 pocillos (3695, producida por Costar) que contenía 40 μl de la sustancia de prueba. Tras la reacción a temperatura ambiente  
30 durante 10 minutos, se añadieron 10 μl de una disolución de 4-NPA 50 mM a cada pocillo, seguido por incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se preparó la disolución de 4-NPA 50 mM mediante la dilución de 10 veces de una disolución de 4-NPA 500 mM, que se preparó en el momento de su uso disolviendo el producto de reacción en DMSO, con el tampón de ensayo. Se midió la absorbancia a 405 nm usando un lector de microplacas (SpectraMax 250, producido por Molecular Devices). Se calculó el nivel de actividad de la reacción de hidrólisis  
35 enzimática usando la siguiente ecuación (ecuación C) restando la absorbancia en el pocillo al que no se añadió anhidrasa carbónica II.

Tasa de inhibición (%) = 100 - (T-B) / (C/B) x 100 (ecuación C)

40 T: Absorbancia en un pocillo al que se le añadió un compuesto de prueba

C: Absorbancia en un pocillo al que no se le añadió un compuesto de prueba

B: Absorbancia en un pocillo al que no se le añadieron ni una sustancia de prueba ni anhídrido carbónico II

La tabla 18 a continuación muestra los resultados.

5 Tabla 18

	CI <sub>50</sub> (μM)		CI <sub>50</sub> (μM)
Ejemplo 1	>1,0	Ejemplo 60	>1,0
Ejemplo 2	>1,0	Ejemplo 61	0,79
Ejemplo 3	>1,0	Ejemplo 64	>1,0
Ejemplo 6	>1,0	Ejemplo 66	>1,0
Ejemplo 10	>1,0	Ejemplo 86	>1,0
Ejemplo 12	>1,0	Ejemplo 88	>1,0
Ejemplo 14	>1,0	Ejemplo 97	0,18
Ejemplo 24	0,4	Ejemplo 98	>1,0
Ejemplo 25	>1,0	Ejemplo 120	>1,0
Ejemplo 29	>1,0	Ejemplo 122	>1,0
Ejemplo 35	>1,0	Ejemplo 126	0,26
Ejemplo 36	>1,0	Ejemplo 127	0,34
Ejemplo 39	>1,0	Ejemplo 129	>1,0
Ejemplo 43	>1,0	Ejemplo 130	>1,0
Ejemplo 46	>1,0	Ejemplo 134	>1,0
Ejemplo 47	>1,0	Ejemplo 136	0,031
Ejemplo 49	>1,0	Ejemplo 138	0,12
Ejemplo 50	>1,0	Ejemplo 139	0,41
Ejemplo 52	>1,0	Ejemplo 143	>1,0
Ejemplo 55	>1,0	Ejemplo comparativo	0,012

10 Estos resultados confirman que el compuesto del ejemplo comparativo mostró actividad inhibitoria contra la anhídrido carbónico II, mientras que los compuestos de los ejemplos mostraron una actividad inhibitoria reducida significativamente.

Ejemplo de prueba 4: Inhibición del crecimiento celular 2

15 Se determinó la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir el crecimiento celular como en el ejemplo de prueba 2, excepto que las líneas celulares, la placa de cultivo y el número de células sembradas por pocillo fueron tal como se muestra en la tabla 19. Para la placa de cultivo, se usó una placa de 384 pocillos (n.º 3571, producida por Corning).

20 La tabla 20 a continuación muestra los resultados.

Tabla 19

Nombre de las células	Origen	Obtenidas de	Placa	Número de siembra (por 1 pocillo) (células/μl de medio)
HCT116	Cáncer de colon	ATCC	384 pocillos	250 células/20 μl
Capan-1	Cáncer pancreático	ATCC	384 pocillos	500 células/20 μl
A-427	Cáncer de pulmón	ATCC	384 pocillos	250 células/20 μl
MDA-MB-453	Cáncer de mama	ATCC	384 pocillos	500 células/20 μl
LNCaP.FGC	Cáncer de próstata	Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (actualmente Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)	384 pocillos	500 células/20 μl
SJCRH30	Osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos	ATCC	384 pocillos	250 células/20 μl
U266B1	Mieloma múltiple	ATCC	384 pocillos	3000 células/20 μl
A-431	Cáncer de piel	ATCC	384 pocillos	400 células/20 μl
MV-4-11	Leucemia aguda	ATCC	384 pocillos	400 células/20 μl
DB	Linfoma de células B	ATCC	384 pocillos	1500 células/20 μl

Tabla 20

	HCT116	Capan-1	A-427	MDA-MB-453	LNCaP.FGC
Ejemplos	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)
1	0,016	0,73	0,022	0,46	0,65
25	0,0064	0,38	0,0054	0,48	0,5
55	0,012	0,87	0,007	0,094	0,26
130	0,012	0,21	0,0064	0,032	0,46
29	0,014	0,56	0,049	0,64	0,28
122	0,018	0,89	0,022	0,076	0,51
64	0,014	1,2	0,091	0,14	0,68
Ejemplo comparativo	0,089	1,5	0,18	1,9	0,41

	SJCRH30	U266B1	A-431	MV-4-11	DB
Ejemplos	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)
1	>10	0,11	0,73	0,021	0,26
25	5,1	0,22	0,12	0,011	0,12
55	0,55	0,031	0,48	0,0067	0,061
130	0,17	0,024	0,16	0,025	0,13
29	6,6	0,42	0,56	0,02	0,15
122	0,13	0,27	1,6	0,038	0,12
64	0,56	0,11	0,71	0,032	0,11
Ejemplo comparativo	>10	1,4	0,75	0,11	0,56

- 5 Según los resultados anteriores, estos compuestos de la presente invención inhibieron el crecimiento de la línea celular de cáncer de colon humano HCT116, la línea celular de cáncer pancreático humano Capan-1, la línea celular de cáncer de pulmón humano A-427, la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453, la línea celular de cáncer de próstata humano LNCaP.FGC, la línea celular de osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos SJCRH30, la línea celular de mieloma múltiple humano U266B1, la línea celular de cáncer de piel humano A-431, la línea celular de leucemia aguda humana MV-4-11 y la línea celular de linfoma difuso de células B grandes humano DB.

Ejemplo de prueba 5: Efecto antitumoral sobre células tumorales trasplantadas en ratones 1

15 Se lavaron líneas celulares de cáncer de colon humano HCT-116 en PBS y se suspendieron a una concentración de  $4 \times 10^7$  células/ml. Se implantaron por vía subcutánea 0,1 ml de esta suspensión celular en la parte derecha del tórax de ratones BALB/cAJclnu/nu de 6 semanas de edad (producidos por CLEA Japan, Inc.).

20 Se midieron la longitud y la anchura del tumor implantado y el peso corporal. Se calculó el volumen tumoral (TV) usando la siguiente ecuación (ecuación D).

20  $TV (mm^3) = (longitud \times anchura^2)$ , en la que la unidad de longitud y anchura es mm (ecuación D).

25 Cuando el TV alcanzó de 100 a 300 mm<sup>3</sup>, se asignaron los animales a cada grupo según un procedimiento de aleatorización estratificada. Ese día se consideró el día 1, el TV en ese día se consideró TV1 y el peso corporal ese día se consideró BW1.

30 Se pesó la cantidad requerida del compuesto de prueba para preparar una disolución de administración. Se administró por vía intravenosa el compuesto del ejemplo 1 en una cantidad de 5 ml por 1 kg de peso corporal en los días 1, 4, 8 y 11, y se administró por vía intravenosa el compuesto del ejemplo comparativo en una cantidad de 10 ml por 1 kg de peso corporal en los días 1, 4, 8 y 11.

35 A continuación, se midieron la longitud y la anchura del tumor y el peso corporal (BW<sub>n</sub>) en el día n a lo largo del tiempo de la misma manera, y se calculó el TV<sub>n</sub> de cada ratón. Además, se calculó el volumen tumoral relativo (RTV<sub>n</sub>) basándose en el TV<sub>n</sub> de cada ratón usando la siguiente ecuación (ecuación E); se calculó el valor de tratamiento/control (T/C) (%) basándose en el RTV<sub>n</sub> medio de cada grupo de administración de fármaco usando la siguiente ecuación (ecuación F); y se calculó la tasa de cambio de peso (BWC<sub>n</sub>) usando la siguiente ecuación (ecuación G).

40  $RTV_n = TV_n / TV_1$  (ecuación E)

40  $T/Cn (\%) = (RTV \text{ medio de cada grupo de administración de fármaco en el último día de la prueba}) / (RTV \text{ medio del grupo control en el último día de la prueba}) \times 100$  (ecuación F)

45  $BWC_n (\%) = [BW_n - BW_1] / BW_1 \times 100 \%$  (ecuación G)

Las figuras 1 y 2, y la tabla 21 a continuación muestran los resultados.

Tabla 21

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Día de administración	Número de ratones	T/C15 (%)	BWC15 (%) Media ± DE
Control	-	-	5	100	1,5±3,7
Ejemplo comparativo	120	1, 4, 8, 11	5	36	-14,3±5,1
Ejemplo 1	50	1, 4, 8, 11	5	23	-11,8±4,7

Una comparación de RTV15 usando la prueba de Dunnett reveló que el RTV del compuesto de ejemplo y el compuesto del ejemplo comparativo fue significativamente menor que el del control. Además, una comparación usando la prueba de la t de Aspin-Welch reveló que el RTV del ejemplo 1 fue significativamente menor que el del ejemplo comparativo. El cambio en el peso corporal estuvo dentro de un grado aceptable, en comparación con el control.

Estos resultados confirman los excelentes efectos inhibidores del crecimiento tumoral de este compuesto de la presente invención sobre tumores humanos.

#### Ejemplo de prueba 6: Efecto antitumoral sobre células tumorales trasplantadas en ratones 2

Se evaluaron los efectos inhibidores sobre el crecimiento tumoral en tumores humanos como en el ejemplo de prueba 5, excepto que se usó el compuesto de clorhidrato obtenido en el ejemplo 55, y los animales se asignaron a cada grupo según un procedimiento de aleatorización estratificada cuando el TV alcanzó de 100 a 200 mm<sup>3</sup>.

Las figuras 3 y 4, y la siguiente tabla (tabla 22) muestran los resultados.

Tabla 22

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Día de administración	Número de ratones	T/C15 (%)	BWC15 (%) Media ± DE
Control	-	-	5	100	0,9±4,9
Ejemplo comparativo	120	1, 4, 8, 11	5	51	-8,4±3,2
Ejemplo 55	50	1, 4, 8, 11	5	26	-11,0±9,6

Una comparación de RTV15 usando la prueba de Dunnett reveló que el RTV del compuesto de ejemplo y el compuesto del ejemplo comparativo era significativamente menor que el del control. Además, una comparación usando la prueba de la t de Aspin-Welch reveló que el RTV del ejemplo 55 era significativamente menor que el del ejemplo comparativo. El cambio del peso corporal estaba dentro de un grado aceptable, en comparación con el control.

Estos resultados confirman los excelentes efectos inhibidores del crecimiento tumoral de este compuesto de la presente invención sobre tumores humanos.

#### Ejemplo de prueba 7: Efecto antitumoral sobre células tumorales trasplantadas en ratones 3

Se evaluaron los efectos inhibidores del crecimiento tumoral sobre tumores humanos como en el ejemplo de prueba 5, excepto que se usaron el clorhidrato del compuesto obtenido en el ejemplo 122, el clorhidrato del compuesto (ejemplo 64) y líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda humana (LLA) CCRF-CEM, y los animales se asignaron a cada grupo según un procedimiento de aleatorización estratificada cuando el TV alcanzó de 140 a 380 mm<sup>3</sup>.

En ese momento, se lavaron las líneas celulares en PBS y se suspendieron en PBS al 50 % y matriz de membrana basal Matrigel al 50 % (n.º 356237; producido por BD Biosciences) a una concentración de  $1 \times 10^5$  células/ml. Se implantaron por vía subcutánea 0,1 ml de esta suspensión celular en la parte derecha del tórax de ratones BALB/cAJcl-nu/nu de 6 semanas de edad (ratones atímicos) (producidos por CLEA Japan, Inc.). Se administró por vía intravenosa el clorhidrato del compuesto (ejemplo 122) en una cantidad de 5 ml por 1 kg de peso corporal en los días 1 y 8, y se administró el clorhidrato del compuesto (ejemplo 133) en una cantidad de 5 ml por 1 kg de peso corporal en los días 1 y 8. Se administró por vía intravenosa la disolución de administración del ejemplo comparativo en una cantidad de 5 ml por 1 kg de peso corporal en los días 1, 4, 8 y 11.

Las figuras 5 y 6, y la tabla 23 a continuación muestran los resultados.

Tabla 23

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Día de administración	Número de ratones	T/C15 (%)	BWC15 (%) Media ± DE
Control	-	-	5	100	7,8±3,2
Ejemplo comparativo	120	1, 4, 8, 11	5	47	6,1±2,6
Ejemplo 64	50	1, 8	5	8	4,1±1,6
Ejemplo 122	50	1, 8	5	6	6,0 ± 4,5

5 Se realizó una comparación de RTV de los ejemplos 120 y 133 usando la prueba de Dunnett en el día 15. Los resultados revelaron que el RTV de los ejemplos 120 y 133 en el día 15 fue significativamente menor que el del control. El cambio en el peso corporal fue casi igual que el del control.

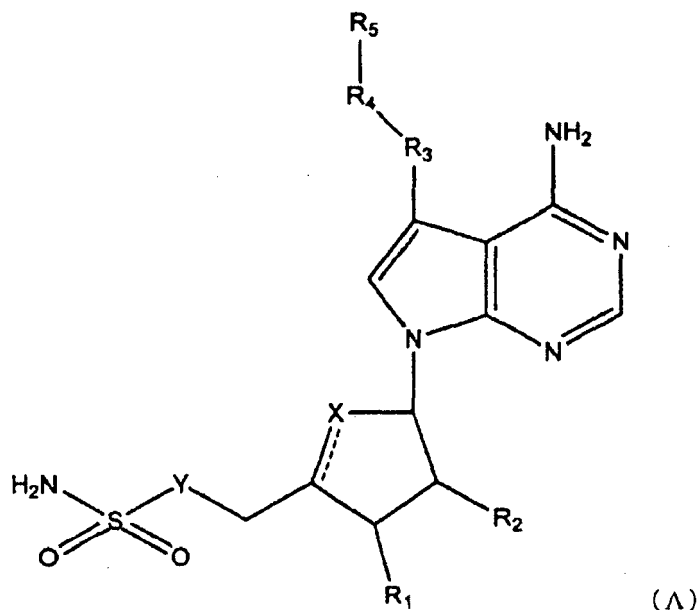
Estos resultados confirmaron que estos compuestos de los ejemplos mostraron efectos antitumorales.

10 Una comparación de RTV15 usando la prueba de Dunnett reveló que el RTV de los compuestos de ejemplo y el compuesto de ejemplo comparativo fue significativamente menor que el del control. Además, se comparó el RTV de los compuestos de los ejemplos 122 y 64 con el RTV del compuesto del ejemplo comparativo usando la prueba de Dunnett. Los resultados revelaron que el RTV del ejemplo 122 y el ejemplo 64 fue significativamente menor que el del ejemplo comparativo.

15 Estos resultados confirman los excelentes efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre el crecimiento de tumores humanos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto o sal del mismo, representado por la fórmula (A) a continuación:



5

en la que:



10

es un enlace sencillo o un doble enlace;

X es -O-, -CH<sub>2</sub>- o -CH=;

15

Y es -NH- u -O-;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino;

20

R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo amino;

R<sub>3</sub> es un grupo vinileno, un grupo etinileno, un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;

25

R<sub>4</sub> es un enlace, un grupo metileno o un grupo cicloalquilideno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo saturado C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede tener uno o más R<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo insaturado C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede tener uno o más R<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>;

30

R<sub>6</sub> es

halógeno,

35

un grupo hidroxilo,

un grupo ciano,

40

un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente,

un grupo carbamoilo,

un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O,

5 un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente,

un grupo amino,

10 un grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente,

15 un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente,

un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente,

20 un grupo alquiltio C1-C6,

un grupo alquilsulfonilo C1-C6 o

un grupo aminosulfonilo,

25 cuando están presentes dos o más  $R_6$ , la pluralidad de  $R_6$  pueden ser iguales o diferentes.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (A),  $R_1$  es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo;

30  $R_2$  es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo; y

$R_3$  es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O.

35 3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que en la fórmula (A),  $R_1$  es un grupo hidroxilo;

$R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo;

40  $R_3$  es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico que tiene 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;

45  $R_5$  es un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más  $R_6$ , un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más  $R_6$  o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más  $R_6$ ; y

50  $R_6$  es halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente; un grupo carbamoilo; un grupo alcocarbonilo C1-C6; un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O; un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o bien grupo alquilo C1-C6 como sustituyente; un grupo amino; un grupo mono o di(alquil C1-C4)amino que puede tener uno o más grupos hidroxilo o grupos fenilo como sustituyente; un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente; un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente; un grupo alquiltio C1-C4; un grupo alquilsulfonilo C1-C4; o un grupo aminosulfonilo (cuando están presentes dos o más  $R_6$ , la pluralidad de  $R_6$  pueden ser iguales o diferentes).

4. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la fórmula (A),  $R_1$  es un grupo hidroxilo;

65  $R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo;



R<sub>3</sub> es un grupo etinileno o un grupo heteroarileno monocíclico que tiene 2 de al menos un tipo de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O;

5 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo saturado C3-C7 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más R<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; y

10 R<sub>6</sub> es flúor; cloro; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos fenoxilo como sustituyente; un grupo carbamoilo; un grupo alcoxicarbonilo C1-C6; un grupo piridinilo; un grupo azetidínilo; un grupo hidroxiazetidínilo; un grupo tiomorfolínilo; un grupo dióxido-tiomorfolínilo; un grupo metilpiperazínilo; un grupo hidroxipiperidínilo; un grupo oxopiperidínilo; un grupo piperidínilo; un grupo hidroxipirrolidínilo; un grupo oxopirrolidínilo; un grupo pirrolidínilo; un grupo carboxipirrolidínilo; un grupo fluoropirrolidínilo; un grupo morfolínilo; un grupo 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo; un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo etilamino; un grupo isopropilamino; un grupo hidroxietilamino; un grupo dimetilamino; un grupo fenilmetilamino; un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno, grupo cicloalquilo saturado C3-C7 o bien grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O como sustituyente; un grupo benciloxilo que puede tener uno o más grupos carbamoilo como sustituyente; un grupo alquiltio C1-C4; un grupo alquilsulfonilo C1-C4; o un grupo aminosulfonilo (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes).

25 5. Compuesto o sal del mismo según las reivindicaciones 1 a 4, en el que, en la fórmula (A), R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo;

R<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo;

30 R<sub>3</sub> es un grupo etinileno;

R<sub>4</sub> es un enlace;

35 R<sub>5</sub> es un grupo cicloalquilo insaturado C6-C10 que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; y

40 R<sub>6</sub> es flúor; cloro; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo metilo; un grupo 3-fluoropirrolidínilo; un grupo morfolínilo; un grupo tiomorfolínilo; un grupo 3-hidroxiazetidínilo; un grupo azetidínilo; un grupo amino; un grupo N-metilamino; un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más de o bien halógeno o bien grupo cicloalquilo saturado C3-C7 como sustituyente; o un grupo alquiltio C1-C4 (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes).

45 6. Compuesto o sal del mismo según las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la fórmula (A), Y es -NH-;

R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo;

R<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo;

50 R<sub>3</sub> es un grupo etinileno;

R<sub>4</sub> es un enlace;

55 R<sub>5</sub> es un grupo fenilo o un grupo naftilo que puede tener uno o más R<sub>6</sub>; o un grupo heterocicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y que puede tener uno o más R<sub>6</sub>;

60 R<sub>6</sub> es flúor; un grupo metilo; un 3-fluoropirrolidínilo; un 3-hidroxiazetidínilo; azetidínilo; un grupo amino; un grupo N-metilamino; un grupo alcoxilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos ciclopropilo; o un grupo alquiltio C1-C4 (cuando están presentes dos o más R<sub>6</sub>, la pluralidad de R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes).

65 7. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto o sal del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: 4-amino-5-[2-(2,6-difluorofenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoi amino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;

4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)etinil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-

- [(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 5 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(metilamino)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 10 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-4,6-difluoro-fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-5-[2-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidín-1-il)fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 15 4-amino-5-[2-[4-(azetidín-1-il)-2,6-difluoro-fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]-tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 20 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-fluoro-6-propoxi-fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 25 8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]-5-[2-(2-etilsulfanil-6-fluoro-fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 30 4-amino-5-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluoro-fenil]etnil]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-[(sulfamoilamino)metil]tetrahidrofuran-2-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 35 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanilfenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclopentil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-7-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina;
- 40 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-etoxi-6-fluorofenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina; y
- 4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroxi-3-[(sulfamoilamino)metil]ciclopent-2-en-1-il]-5-[2-(2-fluoro-6-metilsulfanil-fenil)etnil]pirrolo[2,3-d]pirimidina; y sales de estos compuestos.
- 45 8. Inhibidor de la NAE que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como principio activo.
9. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 50 10. Agente antitumoral que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

Fig. 1

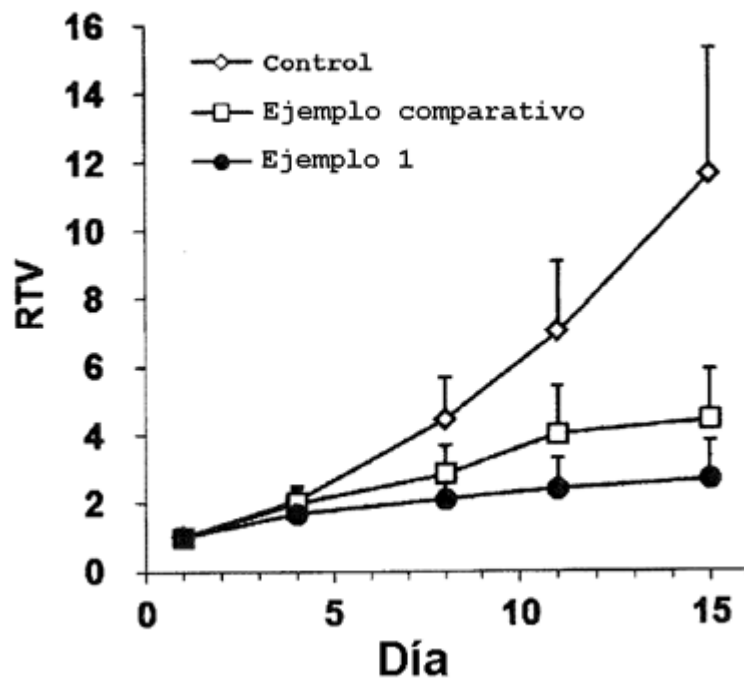


Fig. 2

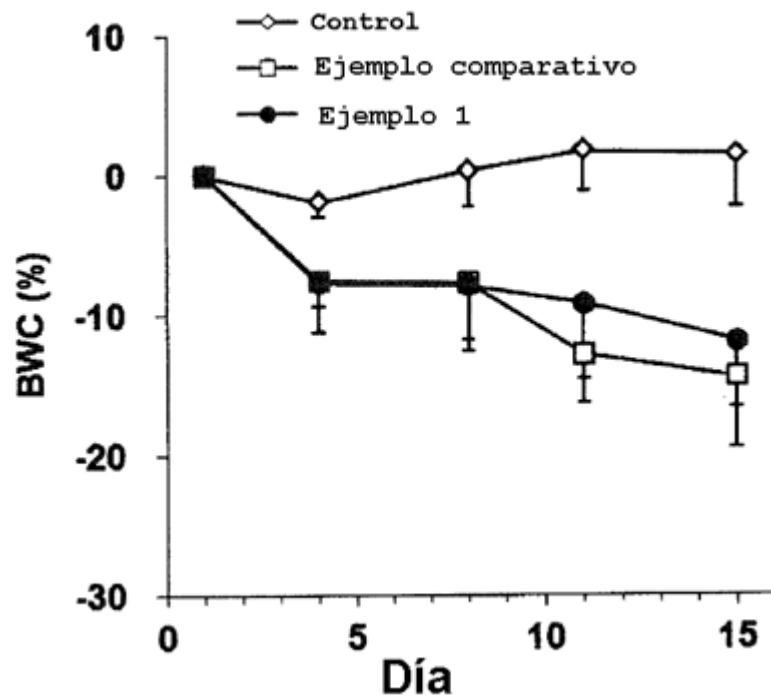


Fig. 3

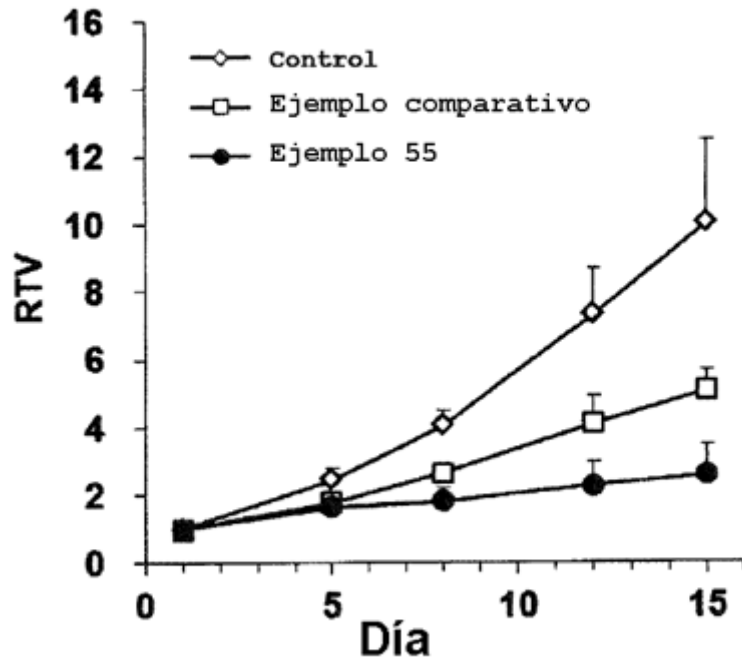


Fig. 4

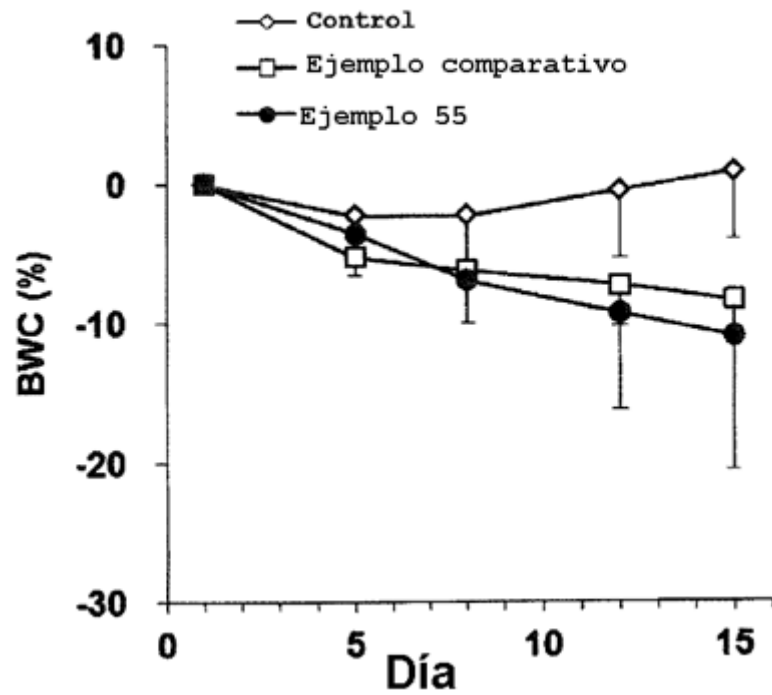


Fig. 5

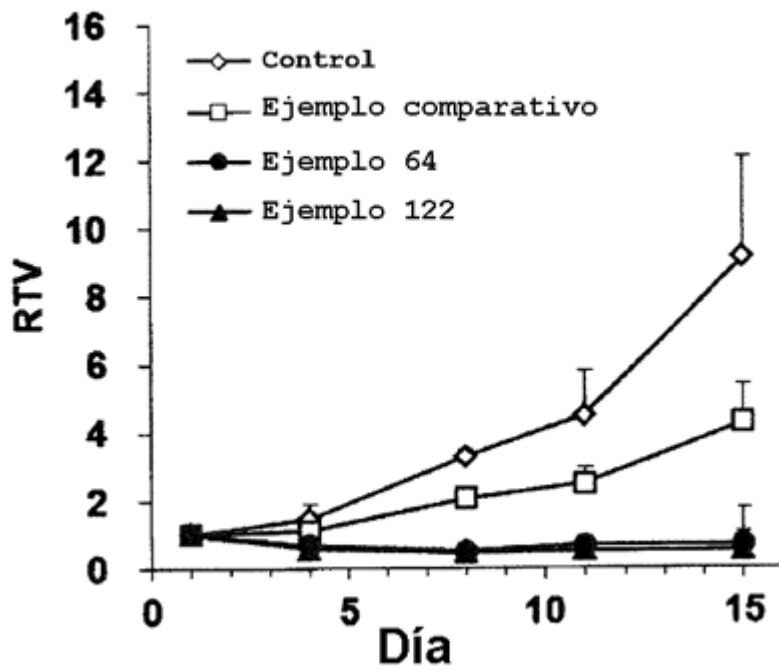


Fig. 6

